



Universidad de la República
Facultad de Psicología



AGRESIÓN Y ESQUIZOFRENIA

Trabajo Final de Grado

Montevideo, Uruguay

Marzo, 2023

Estudiante: Camila Agustina Moreno Almada

C.I: 5.705.415-5

Tutora: Rossana Perrone

Revisora: Alejandra Carboni

Índice

1- Resumen.....	3
2- Introducción.....	4
3- Agresión.....	7
3.1 Tipos de agresión humana.....	7
3.2 Bases biológicas de la agresión humana.....	8
3.2.1 Agresión y testosterona.....	8
3.2.2 Agresión y serotonina.....	10
3.2.3 Oxitocina y vasopresina en la agresión.....	11
3.2.4 Agresión y dopamina.....	12
3.2.5 Agresión y genotipo.....	13
4- Áreas cerebrales implicadas en la agresión.....	14
5- Agresión y esquizofrenia.....	16
5.1 Prevalencia de la agresión en pacientes con esquizofrenia.....	16
5.2 Factores de riesgo de la agresión en la esquizofrenia.....	17
5.3 Factores de riesgo compartidos por la agresión y la esquizofrenia....	19
6- ¿Cómo actúan los antipsicóticos en el cerebro?.....	21
6.1 Antipsicóticos y su relación con la serotonina.....	23
7- Anomalías cerebrales en la esquizofrenia.....	25
8- Conclusiones finales.....	28
9- Referencias bibliográficas.....	30

1- Resumen:

En el presente trabajo se estudia la relación existente entre la agresión y la esquizofrenia. La “agresión” y “violencia” son comportamientos complejos que suelen considerarse iguales, pero en este trabajo se hace una distinción de dichos términos; considerando a la agresión como un comportamiento innato, natural y adaptativo. Es la respuesta frente a una amenaza con el objetivo de la conservación del individuo; así como también una solución a conflictos provocados por recursos escasos, en cambio la violencia es una forma de agresión desmedida en la cual el papel adaptativo no se encuentra, el motivo es incomprensible y exagerado.

Se presentan las conductas agresivas desde un punto multifactorial; factores biológicos, genéticos, sociales y ambientales interactúan entre ellos; las bases biológicas de la agresión humana, los principales neurotransmisores vinculados a la agresión como lo es la serotonina y la dopamina, hormonas como la oxitocina y vasopresina y los factores genéticos que interactúan en las conductas agresivas.

Se realiza un análisis comparativo de los factores de riesgo de la esquizofrenia y de la agresión. En la búsqueda de encontrar la relación existente entre la agresión y la esquizofrenia es necesario indagar sobre el principal tratamiento de esta enfermedad, muchos de los fármacos utilizados alteran en alguna medida los principales neurotransmisores que se vinculan a la agresión. Por último se estudian las anomalías cerebrales que presentan los pacientes con esquizofrenia y que también están vinculadas a los comportamientos agresivos.

2- *Introducción*

La presente monografía es el trabajo final de grado de la Licenciatura en Psicología de la Universidad de la República, el tema de la misma son las conductas agresivas en la esquizofrenia.

El interés de la temática surge a raíz de las experiencias vividas en las prácticas realizadas en Facultad de Psicología (UDELAR). La primera instancia de práctica me permitió observar diversos comportamientos agresivos sin motivo esperable de la vida cotidiana de pacientes hospitalizados con esquizofrenia. En segunda instancia pude observar pacientes con esquizofrenia en otro ámbito diferente. En esta ocasión los usuarios asistían a diferentes talleres, por lo tanto eran pacientes ambulatorios. Si bien los pacientes de estas prácticas tenían varios factores en común, lo que más atrajo mi atención fueron las conductas agresivas impredecibles presentes en ellos; y me surgió una gran pregunta.

¿Por qué la agresión está altamente presente en estos pacientes si la misma no es un síntoma clave de esta enfermedad? Además de no estar presente en los síntomas principales de la esquizofrenia, la agresión no es una característica relevante para considerar en esta patología (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V).

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico que se compone de síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son los delirios y las alucinaciones, esta es la razón principal por la que el paciente suele acudir ir al médico. Los síntomas negativos son el retraimiento social y la desmotivación, por último los síntomas cognitivos son el déficit en la memoria de trabajo y la menor velocidad en el procesamiento. La característica principal de esta enfermedad es que presenta una alteración en la evaluación de la realidad (Krogmann et al., 2019; McCutcheon et al., 2020).

Su comienzo suele ser en la adolescencia o en la edad adulta temprana (Queirós et al., 2019). Estudios realizados en los últimos años han llegado a la conclusión de que la esquizofrenia es un trastorno cerebral y que su origen suele ser en el desarrollo neurológico (Jaaro-Peled & Sawa, 2020).

El tratamiento de la esquizofrenia requiere un abordaje multidisciplinario y se basa principalmente en fármacos antipsicóticos (Krogmann et al., 2019). Para tener mejores resultados en el tratamiento es importante que se detecte en edades tempranas, para que el paciente tenga mayores posibilidades de tener una adecuada atención psiquiátrica. Los psicofármacos que se utilizan en este tipo de tratamiento suelen ser efectivos para muchos pacientes, aunque tienen grandes efectos adversos (Queirós et al., 2019). Este tipo de medicamento suele ser útil específicamente para los síntomas positivos, dejando de lado los síntomas negativos y cognitivos, lo que es un problema dado que los síntomas negativos y cognitivos también afectan y limitan la calidad de vida del paciente (Krogmann et al., 2019).

La esquizofrenia afecta a casi el 1 % de la población mundial y se encuentra entre las enfermedades mentales más graves y frecuentes, tiene una prevalencia mayor en el sexo masculino que en el sexo femenino. Aproximadamente el 50% de estos pacientes tienen algún intento de suicidio a lo largo de su vida, por lo que el trastorno se asocia con una esperanza de vida más corta, viven aproximadamente unos 15 a 20 años menos que la población en general (Queirós et al., 2019).

Los términos de “agresión y violencia” han sido estudiados por muchas disciplinas, brindando cada una de ellas diferentes explicaciones. En este trabajo se entiende a la agresión como una conducta normal y adaptativa, como una respuesta frente a un estímulo que por lo general suele ser amenazante por parte del entorno o medio externo (Ortega-Escobar & Alcázar-Córcoles, 2016). Konrad Lorenz (1963) define a la agresión como “el instinto que lleva al hombre como al animal a combatir contra los miembros de su misma especie”. Otra definición es la de Nelson (2006) el cual la describió como un comportamiento manifiesto con la intención de infligir daño físico a otro individuo. La posibilidad de comportamiento agresivo existe siempre que los intereses de dos o más individuos entran en conflicto. Es más probable que surjan conflictos sobre recursos limitados, incluidos territorios, alimentos y parejas.

Por otro lado, la violencia es una forma de agresión desadaptativa, en este caso su objetivo es dañar o lastimar al otro con la única finalidad de hacerle daño, teniendo una reacción desmedida, exagerada o con un motivo incomprensible. Estos términos se utilizan a menudo de forma intercambiable y sin precisión, pero existe una clara distinción entre los mismos.

De Boer (2009) en su trabajo describe cuatro características de la violencia:

- 1)-En la violencia no se analiza la amenaza, las posturas o los actos del oponente sino que inmediatamente se pasa al combate físico.
- 2)-En la violencia se ataca las regiones vulnerables del cuerpo con el único propósito de causar un daño grave.
- 3)- En la violencia se ataca a individuos que no representan una amenaza, es decir que no hay capacidad para discriminar el contexto ni al oponente.
- 4)- En la violencia el dominante no respeta las señales de rendición o derrota del subordinado, a diferencia de la agresión adaptativa donde el subordinado es el que da por finalizado el conflicto al mostrar postura de sumisión y con eso se termina el ataque.

Los pacientes que tienen esquizofrenia parecen tener un mayor riesgo a manifestar conductas agresivas que las personas sanas. La agresión ejercida por estos pacientes se basa en agresión a otros o contra sí mismo y agresión contra cosas u objetos (Li et al., 2020). Si bien esta reacción de querer dañar a otros o romper cosas no es justificada ni es una reacción adaptativa, en este trabajo no se considera como violencia sino como agresión, ya que los pacientes con este tipo de trastorno suelen presentar alteraciones en la evaluación de la realidad, tienen percepciones alteradas y todo puede percibirse como una amenaza (Jones & Harvey, 2020). Pero se entiende que desde la mirada del personal de la salud o del entorno familiar este comportamiento puede verse como violencia y no como agresión, dado que es una reacción desmedida. Es lo que el autor Stahl (2014) considera como “Violencia psicótica”, la cual es atribuida a los síntomas psicóticos de la enfermedad y a una mala interpretación de los estímulos.

En el primer capítulo del trabajo se describe el concepto de agresión, los tipos de agresión y las áreas cerebrales que están implicadas en la misma. Por otro lado en el segundo capítulo se analiza la relación entre la agresión y la esquizofrenia y por último se finaliza con un capítulo de análisis y reflexiones finales.

3-Agresión

Existen diversas definiciones sobre agresión, en el libro “Sobre la agresión” Konrad Lorenz (1963) define a la agresión como:

“el instinto que lleva al hombre como al animal a combatir contra los miembros de su misma especie” (p.p 06).

La agresión es un comportamiento social normal y necesario que regula las situaciones de conflicto entre los animales cuando tienen recursos insuficientes como por ejemplo pareja, comida y territorio (Flanigan & Russo, 2019 & Aleyasin et al. ,2018).

Se descubrieron que existen algunos factores de riesgo que hacen al individuo más propenso a tener conductas agresivas, como lo es el abuso infantil, acoso escolar (bullying) y tener un contexto social desfavorable (Lansford, 2018).

Distintos estudios encontraron que existen diferencias de género en las conductas agresivas. Los hombres son más agresivos físicamente que las mujeres. Es por esto por lo que la agresión se relaciona con el nivel de testosterona. La agresión en el género femenino no es tanto del daño físico como sucede en el sexo masculino sino que es agresión psicológica, crear rumores que pueden dañar a la persona, etc. Lo cual no quiere decir que un género sea más dañino que otro, sino que llevan adelante diferentes tipos de agresión. Por otro lado, la agresión verbal es igual en ambos sexos (Björkqvist, 2018).

3.1 Tipos de agresión humana

Entre los autores estudiados se describen diferentes tipos y enfoques para clasificar a la agresión. En este apartado se remite a una clasificación clásica que se centra en el objetivo de la agresión.

Existen dos tipos de agresión, por un lado está la agresión proactiva o también es llamada agresión instrumental, este tipo de agresión es pensada y planeada. Se tiene un objetivo y se intenta cumplir utilizando la agresión como medio. Se la considera que es “a sangre fría” porque esta premeditada. El otro tipo de agresión se llama reactiva o impulsiva, este tipo de agresión es la respuesta frente a una amenaza del medio externo,

no está pensada ni premeditada sino que surge y es regulada por las emociones del momento (Wrangham, 2018; Ortega-Escobar & Alcázar-Córcoles, 2016).

Este tipo de agresión es una respuesta abrupta a una amenaza social, está muy relacionada con el sentimiento de frustración y de ira. Se considera que se actúa “en caliente” y se caracteriza por una gran reactividad emocional (Bertsch et al., 2020; Flanigan & Russo, 2019; Ortega-Escobar & Alcázar-Córcoles, 2016).

El comportamiento agresivo anormal es un síntoma compartido por una amplia gama de enfermedades psiquiátricas, la irritabilidad o la agresión excesiva es síntoma común en enfermedades como esquizofrenia, Alzheimer o depresión (Flanigan & Russo, 2019., Aleyasin et al., 2018). Este tipo de agresión se podría considerar como un fenómeno transdiagnóstico, ya que está muy presente en varios trastornos mentales. Los pacientes con este tipo de enfermedades tienen mayor sensibilidad a la amenaza, y esto hace que provoque miedo al daño y por lo tanto la persona responda de manera agresiva. Pero como se mencionó anteriormente la agresión no es un comportamiento emocional muy estudiado en los trastornos mentales.

3.2 Bases biológicas de la agresión humana

En los distintos tipos de agresión humana se estudian las bases biológicas de este comportamiento, en este apartado se describen las estructuras que intervienen y los sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores que participan en este comportamiento.

3.2.1 Agresión y testosterona

Un factor biológico que se estudia desde el siglo pasado es la hormona testosterona y su relación con la agresión; se investigó en muchas especies animales (como peces, aves, ratones etc.) (Archer, 2006).

En el siglo XIX se comenzó con el estudio de castraciones de diferentes animales (como pollos, gallos, ratones, etc), se descubrió que castrando a estos animales disminuía su comportamiento agresivo. De estos estudios surge la hipótesis de una

relación positiva entre un nivel alto de testosterona y un mayor nivel de agresión. La evidencia en animales no humanos es muy consistente en que la hormona puede modular y promover la agresión. Estudios pioneros como los de Berthold en el año 1849 descubrieron que cuando un animal es castrado (por ejemplo gallos) estos pierden su agresión, y si se reimplantan los testículos recuperan la agresión.

Wingfield (1990) propuso la hipótesis del desafío, basado en estudios en especies de aves monógamas. Según esta hipótesis, existirían varios niveles de testosterona circulantes: uno durante el período no reproductivo, el más bajo; otro nivel mayor sería el basal durante el período reproductivo, que facilitaría los comportamientos reproductivos. Este nivel de testosterona circulante aumentaría aún más en presencia de otros machos con los que se deba competir por territorio, pareja o alimento, alcanzando el máximo fisiológico, cuando un animal es desafiado por otro. Cuando empieza el período de cuida de crías, los niveles de testosterona descienden, a fin de poder cuidar de las crías y en ese momento se inhiben las conductas agresivas. Desde entonces, varios estudios han tratado de aplicar la hipótesis del desafío al ser humano. De poder ser aplicada hay varias predicciones que deberían cumplirse (Archer, 2006).

¿Se puede afirmar que los humanos con nivel de testosterona alto son más agresivos?

En la especie humana sobre todo en el sexo masculino los niveles de testosterona aumentan ligeramente entre los 13 y los 16 años. Esto quiere decir que:

¿Los humanos son más agresivos en la pubertad?

Numerosos estudios encontraron que si bien el nivel de testosterona es muy alto en la pubertad, los humanos no son más agresivos en esta etapa. No existe relación directa entre el aumento de testosterona y un nivel mayor de comportamientos agresivos en humanos, a diferencia de lo que ocurre en especies de laboratorio como el ratón o diferentes especies de aves. Además en el ser humano juegan otros factores como el sociocultural y el momento histórico en el cual se vive, sobre todo en el sexo masculino. El “ser hombre” en siglos pasados donde muchas veces se demostró la masculinidad a través de la agresión no es igual que “ser hombre” en la actualidad o en otro momento histórico (Archer, 2006).

Otro tema muy estudiado en especies como aves domésticas o ratones domésticos es el aumento de testosterona en temporadas de reproducción, estos niveles respaldan la fisiología y el comportamiento reproductivo de las especies. En temporada de reproducción estos animales tienden a tener comportamientos más agresivos en relación a proteger su territorio, disputas de dominio y protección de la pareja. Nuevamente se confirma la hipótesis de que en especies no humanas a mayor nivel de testosterona, mayor nivel de agresión. En la especie humana se encontró un aumento de testosterona al enfrentarse a situaciones de índole sexual, como tener relaciones sexuales, videos eróticos, masturbación etc, pero no hay un aumento de agresión (Archer, 2006).

En el humano se encontró un aumento de testosterona y un nivel mayor de agresión en respuesta a competencias, sobre todo de índole deportiva. Diferentes estudios hallaron aumento de testosterona durante la competencia y posterior a la misma y un mayor aumento en el ganador que en el perdedor. Incluso se encontró evidencia de un aumento indirecto de la testosterona entre los seguidores de un equipo deportivo exitoso (Archer, 2006).

En conclusión, la relación entre testosterona y agresión ha sido estudiada en muchas especies animales, de las cuales en varias de estas la testosterona tiene una relación causal con los comportamientos agresivos. En cambio en el humano la relación testosterona- agresión es débil, si bien se encontró evidencia que hay un aumento de testosterona en poblaciones con alta agresividad como delincuentes agresivos, abusadores conyugales y alcohólicos, no se presenta una causalidad, lo único confirmado hasta la fecha es el aumento de testosterona durante y posterior a las competencias deportivas (Geniole et al., 2020).

3.2.2 Agresión y serotonina

La Serotonina, o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor que proyecta a muchas partes del cerebro y por eso está involucrado en muchos comportamientos humanos además de otras funciones. El sistema serotoninérgico es uno de los sistemas eferentes más amplio y complejo, las neuronas serotoninérgicas están casi

exclusivamente ubicadas en los núcleos del rafe (Figura1), en la línea media del tronco encefálico (Berger et al., 2009). Estas neuronas tienen proyecciones que llegan a muchas partes del cerebro (Figura 1) como por ejemplo los ganglios basales, tronco encefálico y estructuras límbicas (Coccaro et al., 2015). Esto implica que la serotonina está involucrada en la regulación de prácticamente todos los comportamientos humanos y cada comportamiento está regulado por múltiples receptores de serotonina, cada receptor de serotonina se expresa en múltiples regiones del cerebro y probablemente contribuya a la modulación de múltiples procesos conductuales (Berger et al., 2009).

En los estudios de agresión y serotonina se llegó a dos grandes hipótesis controvertidas, por un lado se descubrió que niveles bajos de serotonina pueden causar un nivel mayor de agresión, si bien los estudios no son del todo concluyentes, hay muchos que afirman que asesinos, personas que cometieron delitos violentos o intentos de suicidio tienen bajos niveles de serotonina, es por eso que surge la hipótesis del “síndrome de 5-HT bajo” (Lee y Coccaro, 2007). Por otro lado se descubrió que el aumento de serotonina se relaciona con la agresión. Esta hipótesis fue utilizada para crear fármacos antipsicóticos, por ejemplo el fármaco más eficaz para la agresión en la esquizofrenia (Clozapina) es antagonista del receptor de 5-HT_{2A} y un poco menos del receptor de dopamina D₂. Es decir que se intenta que el paciente tenga un menor nivel de serotonina para combatir la agresión. La agresión y la serotonina han sido muy estudiadas pero los resultados no son del todo concluyentes hasta la fecha (Coccaro et al., 2015; Lee y Coccaro, 2007).

La serotonina es un neurotransmisor que regula el flujo de procesamiento de información en las interneuronas inhibitorias piramidales prefrontales, entre otras funciones. La corteza prefrontal está implicada en procesos de autorregulación y por lo tanto una disfunción de 5HT podría ocasionar la agresión impulsiva (Lee y Coccaro, 2007).

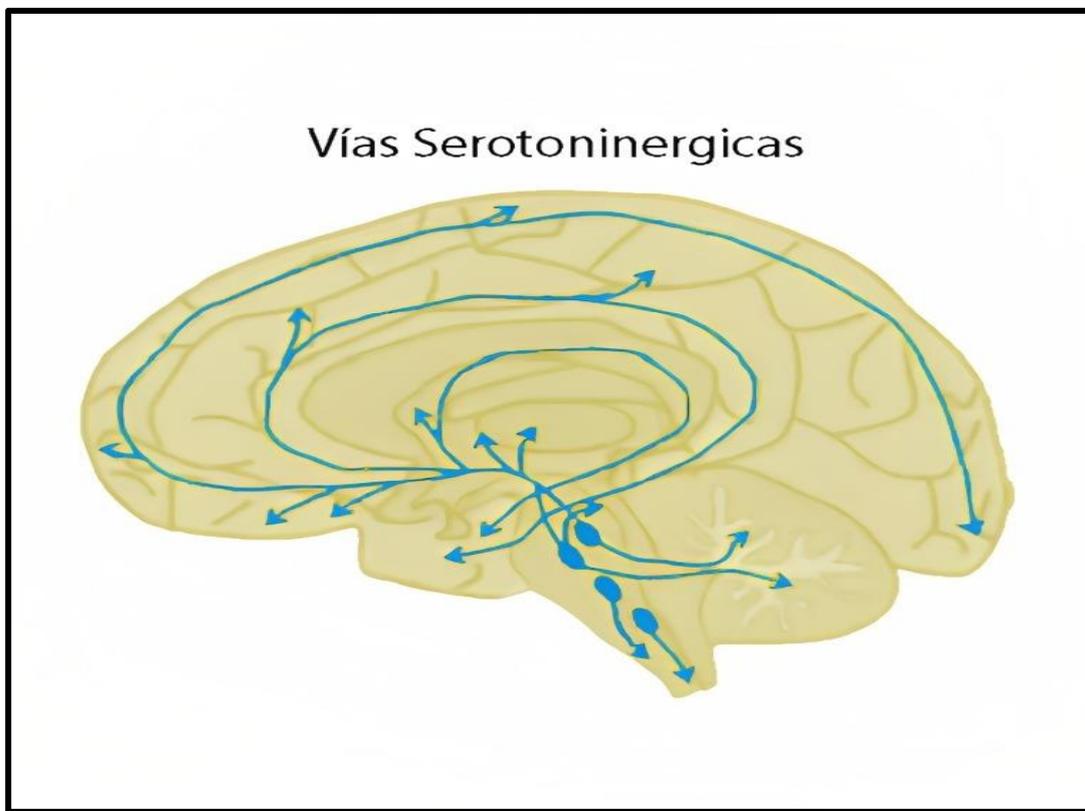


Figura N°1 : Vías serotonérgicas

3.2.3 Oxitocina y vasopresina en la agresión

La neurobiología de la agresión viene siendo de gran interés para los científicos, en este apartado se analiza el papel de las hormonas neurohipofisarias vasopresina (VP) y la oxitocina (OT) en la agresión. La VP y la OP además de desarrollar un papel importante en la agresión, regulan otros comportamientos sociales, los efectos de VP y de OT dependen del contexto fisiológico, ambiental y social (Albers, 2012).

La oxitocina y vasopresina se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, se libera sobre todo de la neurohipófisis (López et al., 2014).

Estas hormonas tienen efectos periféricos bien conocidos como la relación con la lactancia, el trabajo de parto y el comportamiento materno, incluso mediante estudios se comprobó que ratones hembra en tiempo de lactancia tienen niveles altos de agresión maternal (Oliveira et al., 2022). También tiene efectos centrales como el comportamiento social, la emoción y la cognición por lo que juegan un papel importante en la agresión (Young & Flanagan-Cato, 2012).

Estos neuropéptidos son muy estudiados por su relación con diferentes trastornos psiquiátricos, como por ejemplo la esquizofrenia, Alzheimer, trastorno de personalidad, trastorno antisocial entre otros (Albers, 2012).

3.2.4 Agresión y dopamina

La dopamina es un neurotransmisor que se sintetiza en la sustancia negra y el área tegmental ventral (Figura N°2); el sistema dopaminérgico (DA) es muy amplio y se distribuye por muchas áreas del cerebro. Forma parte en la toma de decisiones, en el control de las funciones motoras, en la motivación, en la recompensa, en el control cognitivo y en las emociones. Al igual que el sistema serotoninérgico está implicado en el comportamiento social (Cupaioli et al., 2021); tiene gran modulación en los comportamientos agresivos, además de que se lo relaciona con la respuesta sexual, está implicado en el estado de ánimo y el estado de alerta (Chen et al., 2005).

Se descubrió que se da un elevado nivel de dopamina en ratones que se enfrentan a peleas; en humanos se descubrió que un exceso de dopamina puede causar conducta impulsiva (Seo et al., 2008). Esto sucede debido a que los axones de estas neuronas hacen sinapsis con estructuras límbicas, y actúan sobre el receptor D2 (Cupaioli et al., 2021). A raíz de estas investigaciones es que la dopamina es considerada para crear nuevos fármacos para el tratamiento de algunas patologías mentales, como por ejemplo la esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión (Chen et al., 2005). Los antipsicóticos que actúan sobre el receptor D2 (como por ejemplo la clozapina) ayuda a disminuir el comportamiento agresivo (Seo et al., 2008).

Los estudios realizados para encontrar una relación directa entre dopamina y agresión son poco concluyentes. Por un lado se afirma que a mayor disponibilidad de dopamina se da mayor control a respuestas agresivas y otros estudios hallaron lo opuesto (Rosell & Siever, 2015).

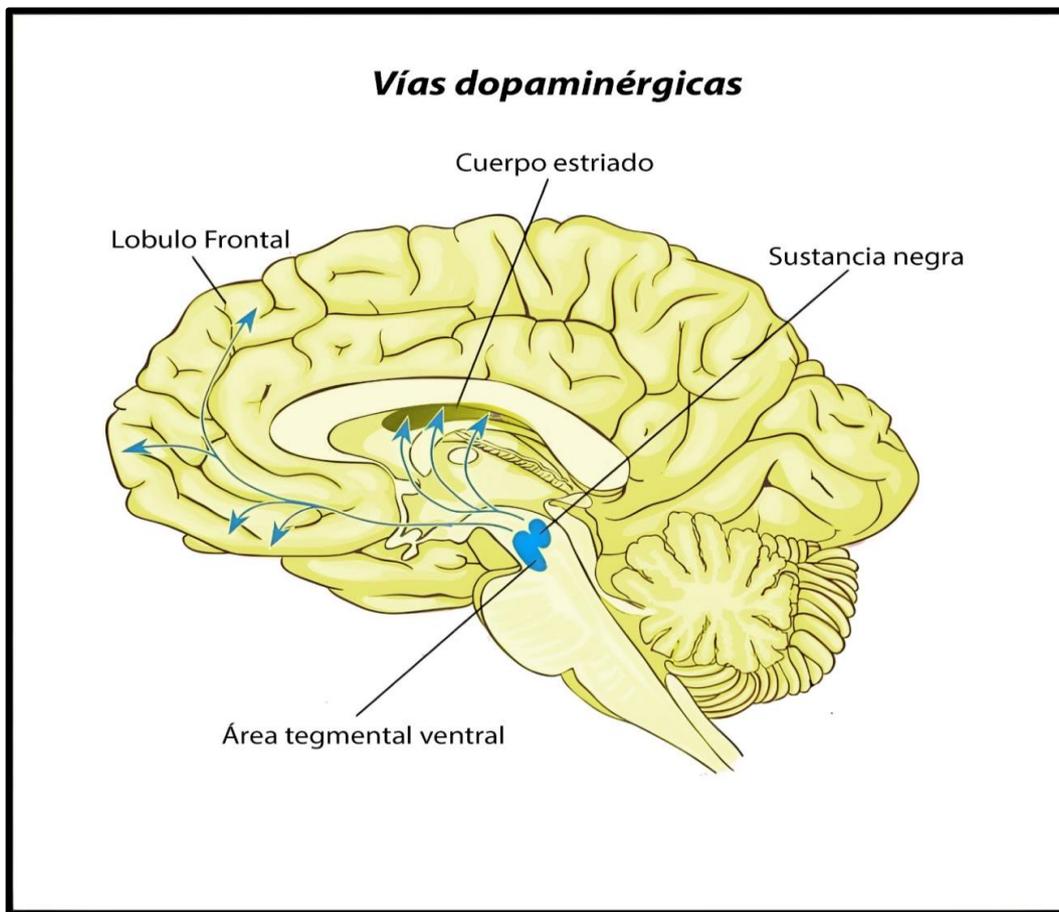


Figura N°2: Vías dopaminérgicas

3.2.5 Agresión y genotipos

Existen algunos genes que se relacionan con la agresión, específicamente se estudiaron genes que tienen relación con la agresión impulsiva. En el año 1993 el genetista llamado Han Brunner descubrió una mutación genética y una relación con los comportamientos agresivos. Identificó la mutación puntual ligada al cromosoma X en el gen de la monoaminoxidasa –A (MAO-A). Esto se dio en base al estudio de una familia holandesa, se descubrió que las personas que carecían de MAO-A es decir no tenían actividad enzimática de este tipo aumentaban los niveles de 5HT causando más concentración de 5HT en el cerebro y más agresión. Es decir que cuando la persona carece de la enzima MAO-A no degrada serotonina y se genera un aumento de la misma, lo que causa más agresión (Rosell & Siever, 2015; Tricklebank & Petrinovic, 2019). Hay que tener en cuenta que MAO-A no solo degrada serotonina, sino que también otras monoaminas como dopamina, noradrenalina y adrenalina (Peitl et al., 2020). Además de MAO-A, hay varios otros componentes del sistema 5-HT que se

asociaron con la agresión, como lo es la enzima triptófano hidroxilasa 2 (TPH2). La relación de TPH2 y la agresión es bastante compleja, ya que mediante estudios de animales (ratones) se descubrió que tanto con el aumento como con la disminución de TPH2 puede dar como respuesta conductas agresivas, por lo tanto se debe continuar en el estudio de concentración de 5-HT para aclarar este dilema (Tricklebank & Petrinovic, 2019).

4- Áreas cerebrales implicadas en la agresión

La agresión es un comportamiento multifactorial, representa el resultado de un conjunto de procesos biológicos y fisiológicos que emergen del cerebro, pero también es importante considerar el papel de los factores sociales y cognitivos, sin dejar de lado que toda conducta agresiva se da en un contexto y una situación puntual. Esto lleva a que la persona se enfrente a una situación y responda de determinada manera, influyendo en esa decisión todos los factores anteriormente mencionados (Rosell & Siever, 2015).

En este apartado se describen las principales áreas cerebrales implicadas en la agresión. Si bien el cerebro y la agresión se estudian desde hace mucho tiempo, existen muchas teorías que tienen contradicciones.

Los sistemas neuronales son muy complejos y multifuncionales, lo cual hizo que sea un gran desafío para los investigadores estudiar los procesos neuronales de la agresión (Bartholow, 2018).

El comportamiento agresivo se da en todos los animales; ya que los mecanismos básicos están conservados, diferentes modelos animales (como por ejemplo ratas o ratones) han sido y continúan siendo imprescindibles para estudiar las bases neuronales de la agresión, dado que la organización neuronal de las estructuras límbicas es muy similar al de los seres humanos. Si bien los modelos animales y el ser humano presentan homologías en cuanto al control neural del comportamiento agresivo hay que considerar la escala evolutiva de cada especie (Aleyasin et al., 2018; Bartholow, 2018).

Históricamente, se han considerado a estructuras cerebrales como la amígdala y la corteza prefrontal como parte del sistema límbico. Se considera que han desempeñado un papel fundamental en la mediación de la atención y aspectos emocionalmente destacados, lo que permiten que un organismo responda a la amenaza y se adapte de una manera que asegure la supervivencia (Aleyasin et al., 2018).

Con el surgimiento de las técnicas de neuroimagen se facilitó la comprensión de los factores neurobiológicos implicados en la agresión (Rosell & Siever, 2015). Los estudios de imágenes estructurales muestran una relación entre la agresión reactiva y la amígdala, además de una correlación positiva entre la agresión reactiva y el volumen de la amígdala derecha (Bertsch et al., 2020).

Otra forma de estudiar las áreas del cerebro implicadas fue mediante experimentos naturales, personas que sufrían accidentes o lesiones. Por ejemplo en el siglo XIX un trabajador ferroviario confiable y estable llamado Phineas Gage sufrió un terrible accidente, una barra de apisonamiento le atravesó el cráneo afectándole principalmente la corteza prefrontal. Algunas habilidades mentales se salvaron, por ejemplo su memoria, funciones básicas como caminar y hablar pero su personalidad tuvo un cambio rotundo. Phineas Gage pasó de ser un trabajador aplicado y de buena conducta a convertirse en alguien hostil, irritable y con muy poco juicio social. Este caso fue de los primeros descubrimientos relacionados con la especialización neural, se comenzó a descubrir la importancia de la corteza prefrontal en la regulación de la ira y la agresión (Bartholow, 2018; Weiss, 2012). La corteza prefrontal está asociada con la cognición de alto nivel y el funcionamiento ejecutivo, lo que sugiere que las acciones agresivas a menudo resultan de una falla en el control de la autorregulación (Bartholow 2018).

5- Agresión y esquizofrenia

5.1 Prevalencia de la agresión en pacientes con esquizofrenia

Los pacientes que tienen esquizofrenia son propensos a reaccionar de manera agresiva, a nivel mundial el 33,3% de los pacientes con esquizofrenia presentan conductas agresivas; llama la atención que el porcentaje de agresión en esta población varía notoriamente según el país. En países sudamericanos como por ejemplo Chile o Perú el índice de agresión en la esquizofrenia es menor que en países con mayor población como China. Incluso se encontró que los pacientes con esquizofrenia de este país tienden a ser más agresivos que en cualquier otra parte del mundo. El motivo por el cual la agresión en la esquizofrenia varía tanto según el país no es del todo claro, podría ser por diferencias culturales, o porque los estudios realizados en cada país tomaron diferentes tipos de muestras, o con diferente criterio sobre el término de agresión, o a diferencias en cuanto a la calidad de la atención de ese tipo de patologías. (Li et al., 2020).

Muchos estudios coinciden en que los pacientes con esta patología tienen un mayor riesgo a tener conductas agresivas por dos grandes razones; la primera es que la agresión está relacionada con los síntomas positivos característicos de la enfermedad y la segunda es la consecuencia de algunos predictores de agresión como por ejemplo el abuso de sustancia psicoactivas, falta de adherencia al tratamiento, abuso infantil, contexto social desfavorable, escasa contención familiar y desempleo (Li et al., 2020; Strassnig et al., 2020; Hoptman & Antonius, 2011). Estas características hacen que el paciente sea más propenso a tener conductas agresivas, pero atribuir la agresión exclusivamente a la esquizofrenia por presentar estas características puede ser un gran error, además de contribuir al estigma social en cuanto a esta enfermedad. Las características anteriormente mencionadas suelen estar presente en este tipo de población, pero no son exclusivos de la esquizofrenia, sino que pueden darse en la población general (Strassnig et al., 2020).

Diferentes estudios concluyeron que los pacientes hospitalizados tienen un nivel de agresión mayor a los pacientes ambulatorios (Li et al., 2020). En un estudio reciente en

el cual se consideró a la agresión como cualquier reacción desmedida ya sea contra sí mismo, contra cosas u objetos, verbal o física, se descubrió que la tasa de agresión de los pacientes hospitalizados durante sus primeras 4 semanas internados es del 60% verbal y 40% física (Li et al., 2020, p.03). Los índices que arrojó este estudio se relaciona con la hipótesis de que los pacientes con esquizofrenia son más agresivos cuando comienzan a aparecer los primeros síntomas psicóticos, es decir el riesgo de agresión de pacientes con esquizofrenia hospitalizados podría atribuirse a los síntomas psicóticos más graves (Li et al., 2020); también sucede cuando tienen recaídas causadas por la mala adherencia al tratamiento; en ambos casos el paciente no está correctamente tratado ni medicado, en el primer caso porque es una internación reciente, y en el segundo caso porque abandonó su tratamiento y por ende su medicación (Leclerc et al., 2015; Strassnig et al., 2020). La agresión en la esquizofrenia disminuye con el tratamiento farmacológico (antipsicóticos), debido a que estos fármacos son muy eficaces para tratar la esquizofrenia (Cho et al., 2019; Strassnig et al., 2020).

Identificar los factores de riesgo que pueden llevar al paciente a tener conductas agresivas es muy importante, ya que le permite al médico realizar una gestión más específica para prevenir la agresión en el paciente. Actualmente no existe herramienta establecida para evaluar los factores de riesgo de la agresión en la esquizofrenia, por lo tanto predecir una conducta es estigmatizar, es etiquetar por algo que no sucedió (Cho et al., 2019). En estas situaciones lo ideal sería que el profesional de la salud identifique los factores de riesgo y le sea útil para crear un plan de tratamiento acorde al paciente evitando en mayor medida la estigmatización sobre el mismo.

5.2 Factores de riesgo de la agresión en la esquizofrenia

Los factores de riesgo que potencian las conductas agresivas en la esquizofrenia son muchos, como por ejemplo abuso de sustancias, desempleo, contexto social desfavorable, escasa contención familiar, abuso infantil (no son exclusivos de la esquizofrenia), en esta sección se describe el factor de riesgo propio y característico de la esquizofrenia.

La falta de participación del paciente: La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la participación del paciente como "la medida en que el comportamiento de

una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas de un proveedor de atención médica", que incluye, entre otros, la medicación." (Leclerc et al., 2015, p.169).

Uno de los factores claves para reducir el comportamiento agresivo en los pacientes con esquizofrenia es tratar la esquizofrenia, ya que la agresión disminuye cuando los síntomas psicóticos disminuyen. La falta de medicación en esta enfermedad es diferente a muchas otras, dado que para la esquizofrenia no existe cura y es fundamental que el paciente tenga tratamiento farmacológico (Cho et al., 2019). Los pacientes que no tienen una buena adherencia al tratamiento suelen tener recaídas médicas, esto causa un reingreso hospitalario involuntario y un mayor nivel de agresión; son pocos los pacientes que logran cumplir con su tratamiento luego de estar de alta (Leclerc et al., 2015). Es común que los pacientes dejen su tratamiento por la carencia económica y familiar que suelen tener esta población. Además el hecho de no comprender su enfermedad hace que el paciente opte por dejar el tratamiento ya que considera que no está enfermo (Strassnig et al., 2020). Factores como la edad favorecen a una mejor adherencia, se comprobó que a mayor edad se da un mejor cumplimiento del tratamiento. Otro factor que asegura una buena adherencia al tratamiento es crear una buena alianza terapéutica y tener contención familiar (Leclerc et al., 2015).

- Resistencia al tratamiento: en este caso se utiliza el término "resistencia al tratamiento" en el sentido de que la medicación recomendada no hace el efecto deseado en el paciente, y por lo tanto no se obtienen los resultados esperados de la medicación.

El tratamiento para la esquizofrenia es muy variable y aun no es posible predecir qué paciente responderá con eficacia a un tratamiento determinado. Aproximadamente el 30% de los pacientes con esquizofrenia se clasifican como "resistentes" al tratamiento y se definen por la falta de respuesta de al menos 2 antipsicóticos diferentes; estos pacientes tienen una respuesta casi nula a los fármacos (Vita et al., 2019).

Los pacientes que padecen de resistencia al tratamiento son los casos con más ingresos hospitalarios y con nivel de agresión mayor. El antipsicótico clozapina es el tratamiento preferido para los pacientes que son resistentes, este mismo fármaco también es eficaz para la agresión, hostilidad y la irritabilidad del paciente (Strassnig et al., 2020).

Diferentes estudios demostraron que los pacientes que toman clozapina tienen menos probabilidades de tener conductas agresivas, pero también tiene efectos secundarios de

gran importancia, esto debe ser tomando en cuenta por el profesional de la salud para indicar un tratamiento (Marder & Cannon, 2019; Strassnig et al., 2020).

Frente a las grandes limitaciones que tienen muchos fármacos se intenta realizar una mejor adherencia al tratamiento mediante antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI). Estos medicamentos son efectivos en pacientes que presentan resistencia al tratamiento mediante fármacos orales. Aparte de la clozapina (el cual tiene grandes efectos secundarios), la capacidad de LAI es superior a los antipsicóticos orales, ya que el paciente no tiene la necesidad de tomar su fármaco vía oral todos los días. Es por esto que LAI se utiliza en los casos que se da una mala adherencia al tratamiento, pero menos de la quinta parte de los pacientes con esquizofrenia reciben su medicación en forma de LAI (Strassnig et al., 2020).

5.3 Factores de riesgo compartidos por la agresión y la esquizofrenia

La agresión es un comportamiento normal y adaptativo en el reino animal, pero cuando se habla de agresión impulsiva en humanos existen diferentes factores socioculturales, ambientales y biológicos que hacen a la persona más propensa a responder de manera agresiva. Algunos factores de riesgo son por ejemplo el abuso de alcohol o drogas, carecer de una vivienda, no tener trabajo y no tener redes de contención familiar. Algunos factores de riesgo biológicos son alteraciones en áreas como la corteza prefrontal, la amígdala o el hipotálamo (Cupaioli et al., 2021).

Si bien la agresión está muy relacionada con enfermedades mentales graves como la esquizofrenia, la agresión no es uno de los síntomas principales de esta enfermedad, ni tampoco tiene una relevancia significativa en su diagnóstico ni tratamiento (Hoptman & Antonius, 2011).

¿Por qué no se considera la agresión en la esquizofrenia?

Gran parte de la población que presenta problemas de salud mental cuenta con un entorno desfavorable causado por los mismos síntomas de su enfermedad. Muchos de estos pacientes carecen de un buen estado socioeconómico, tienen una gran dificultad para conseguir trabajo o vivienda. Los síntomas positivos y negativos de esta

enfermedad son tan avasallantes que a las familias les resulta muy difícil mantener el vínculo (Labella & Masten, 2018). Además de esto, el uso abusivo de alcohol o drogas es uno de los principales factores de riesgo para una mala adherencia al tratamiento de las personas con esquizofrenia (Khokhar et al., 2018; Stilo & Murray, 2019). Es por esto, que para tratar la agresión en la esquizofrenia solo se trata a la esquizofrenia (Cho et al., 2019).

El hecho de que las áreas cerebrales vinculadas a la agresión sean las mismas que están afectadas en muchos pacientes con esquizofrenia no es un dato menor; dado que esto aumenta el riesgo de que las personas con esquizofrenia tengan conductas agresivas (Cupaioli et al., 2021). Los factores de riesgo mencionados en esta sección convierten al paciente con esquizofrenia en ser más propenso a tener conductas agresivas en relación a la población en general. Pero esto no es suficiente para afirmar que todos los pacientes con esquizofrenia son agresivos; ya que atribuir esa característica estrictamente a estos pacientes porque tienen factores de riesgo sería caer en la estigmatización de la enfermedad (Cho et al., 2019).

6- *¿Cómo actúan los antipsicóticos en el cerebro?*

El tratamiento antipsicótico si bien no es el único, es el fundamental para el alivio de los síntomas agudos de la esquizofrenia. El propósito de los tratamientos es reducir el sufrimiento del paciente ya que los tratamientos suelen ser de por vida. Que el paciente pueda mantener el tratamiento a lo largo de su vida le permite tener una mejor vida social, además de evitar recaídas (Takeuchi et al., 2017). Este tipo de medicamentos no trata todos los síntomas de la esquizofrenia; sino que actúa sobre los síntomas positivos dejando sin tratar los síntomas negativos y cognitivos (Correll & Schooler, 2020).

La capacidad de los fármacos antipsicóticos para mejorar los síntomas de la esquizofrenia se basan en su actividad agonista o antagonista de diferentes neurotransmisores, y se clasifican en antipsicóticos de primera generación, segunda generación y tercera generación (Stępnicki et al., 2018).

Antipsicóticos de primera generación

Estos fármacos actúan principalmente bloqueando los receptores de dopamina D2 en el cerebro. En 1960 se introdujo la clorpromazina como el primer antipsicótico y se demostró que era eficaz para tratar los síntomas positivos (Stępnicki et al., 2018). Con este hallazgo surge la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, la cual se basa que el aumento de este neurotransmisor podría ser una de las causas de esta enfermedad (Marder & Cannon, 2019; McCutcheon et al., 2020). El gran problema con este tipo de fármaco es que los neurolepticos administrados sistemáticamente no distinguen entre los receptores de D2 en diferentes áreas del cerebro y por lo tanto receptores de D2 que se encuentran en diferentes partes del cerebro también terminan siendo bloqueados. Esto causa efectos secundarios graves (ver Tabla1), como por ejemplo efectos motores, reducción del placer (Stępnicki et al., 2018). Estos efectos secundarios extrapiramidales se controlan reduciendo la dosis del medicamento o cambiándolo por otro (Marder & Cannon, 2019).

Antipsicóticos de segunda generación

Estos fármacos son antagonistas con blanco múltiple, tienen mayor antagonismo con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} que con el receptor de dopamina D₂. Luego de más de 4 décadas de introducir la clorpromazina surge la clozapina, uno de los principales fármacos para los pacientes resistentes al tratamiento. Este es el primer fármaco con capacidad de reducir en alguna medida los síntomas positivos y negativos y provocar menos síntomas extrapiramidales (ver Tabla1). La principal limitación de la clozapina es la tendencia a causar agranulocitosis¹ y también muchas veces se lo relaciona con un estado de sedación (Stepnicki et al., 2018).

Clozapina y agresión: Este fármaco además de ser muy utilizado en los pacientes que presentan resistencia al tratamiento también es utilizado en los que tienen características agresivas, suicidas y también se estudió por sus efectos sobre el tabaquismo (enfermedad muy presente en población con patologías mentales). Como se mencionó con anterioridad los factores de riesgo a tener conductas agresivas son varios, uno de los principales es la mala adherencia al tratamiento y para esto la clozapina es la más eficaz, por lo cual este fármaco puede tener un efecto directo sobre la agresión en pacientes con esquizofrenia (Huhn et al., 2019; Strassnig et al., 2020).

Antipsicóticos de tercera generación

Estos fármacos son los antipsicóticos más nuevos, los cuales no actúan de manera antagonista de los receptores de dopamina D₂, sino que son agonistas parciales de D₂. Lo que tratan de generar es un “estabilizador de dopamina”. Estos nuevos fármacos intentan reducir los síntomas secundarios causados por los fármacos de primera y segunda generación (menos posibilidad de sufrir acatisia,² distonia³ o síntomas parkinsonianos⁴). Pero la ventaja de estos nuevos medicamentos es muy discutida ya que hasta la actualidad en los pacientes que tienen síntomas psicóticos agudos y presentan resistencia al tratamiento el único medicamento eficaz es la clozapina, por lo que algunos pacientes responden mejor a los fármacos nuevos y otros a los más antiguos.

¹ Afección grave que se produce cuando hay un número muy bajo de granulocitos.

² Es un trastorno del movimiento caracterizado por sensación de intranquilidad y malestar interno acompañado de inquietud motora.

³ Postura o movimientos anormales.

⁴ Alteraciones en la forma y velocidad de los movimientos corporales.

Tabla N° 1 Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia

	Antipsicóticos primera generación	Antipsicóticos segunda generación	Antipsicóticos tercera generación
¿Cómo actúan?	Bloqueando los receptores de dopamina D2	Bloqueando en mayor medida los receptores de 5-HT _{2A} que el receptor de dopamina D2.	Agonista parcial de D2.
¿Qué efectos secundarios causan?	<ul style="list-style-type: none"> •Acatasia •Distonia aguda •Parkinsonismo • Discinesia tardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • Dislipidemia •Resistencia a la insulina •Sedación 	•Menor eficacia sobre síntomas positivos
Ejemplos	<ul style="list-style-type: none"> •Cloropromazina • Flufenazina • Flupentixol • Haloperidol • Levomepromazina • Pimozida • Sulpirida • Zuclopentixol. 	<ul style="list-style-type: none"> • Amilsuprida • Aripiprazol • Asenapina • Clozapina • Lusaridona • Olanzapina • Paliperidona • Quetiapina • Risperidona • Ziprasidona • Zotepina. 	<ul style="list-style-type: none"> •Aripiprazol •Brexipiprazol •Cariprazina

-Elaboración propia creada en base a : Huhn et al., 2019; Queirós et al., 2019; Stępnicki et al., 2018).

6.1 Antipsicóticos y su relación con la serotonina

La serotonina es muy estudiada en la esquizofrenia, sobre todo en su influencia para la creación de nuevos fármacos. También es importante retomar la idea de que el vínculo entre la serotonina y la agresión no es simplemente una cuestión de niveles de 5-HT. En la especie humana la 5-HT tiene al menos unos 14 subtipos diferentes de receptores. Aquí solo se describen los receptores que tienen relación con la agresión y se ven afectados o alterados en los pacientes con esquizofrenia que toman antipsicóticos.

Los antipsicóticos que son antagonistas de 5-HT suelen mejorar los síntomas extrapiramidales de la esquizofrenia (Stepnicki et al., 2018). Este tipo de fármaco también disminuye los comportamientos agresivos en estos pacientes, principalmente el receptor 5-HT_{2A} que se relaciona con la agresión impulsiva; este receptor es uno de los más afectados en pacientes con esquizofrenia que consumen antipsicóticos de segunda generación (como por ejemplo la clozapina). Este tipo de medicamento es antagonista de este receptor (Coccaro et al., 2015).

Si bien los estudios no son concluyentes otros receptores de la serotonina como por ejemplo 5-HT₃ Y 5-HT₆ son blanco para la creación de nuevos psicofármacos que actúen no solo en los síntomas positivos sino que también en los negativos y cognitivos (Stepnicki et al., 2018).

Entre la serotonina, la agresión y la esquizofrenia se da una relación muy particular, ya que para disminuir la agresión en esta enfermedad se intenta disminuir los síntomas positivos de la esquizofrenia a través de los psicofármacos (Cho et al., 2019). Los psicofármacos más efectivos para los síntomas positivos son los antagonistas de los receptores de 5-HT_{2A} y del receptor de dopamina D₂; como por ejemplo la Clozapina, este es el medicamento con mayor eficacia en los síntomas positivos y tiene una incidencia directa en la agresión (Strassnig et al., 2020).

7- Anomalías cerebrales en la esquizofrenia

El estudio del cerebro en pacientes con esquizofrenia se realiza desde hace más de 50 años, se comenzó con estudios pos-mortem y se encontró disminución en el peso del cerebro, aumento de volumen ventricular y una distribución neuronal anormal en la corteza prefrontal (Zamanpoor, 2020). Con el paso de los años surgen diferentes técnicas de neuroimagen; con estos avances se demostró que los pacientes con esquizofrenia tienen muchas anomalías en el cerebro. Estas anomalías son predominantemente evidentes en algunas regiones cerebrales como la amígdala, el tálamo, hipocampo y en la zona ventricular (Tabla N°2). La reducción de materia gris está principalmente en el lóbulo frontal y temporal, específicamente en las regiones como corteza prefrontal, hipotálamo y tálamo; la reducción de materia gris en estas áreas se la asoció con malos resultados en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia (Driver et al., 2020; Vita et al., 2019).

¿Las alteraciones cerebrales son el motivo de la agresión en la esquizofrenia?

No se puede omitir que las principales regiones que están afectadas en los pacientes con esquizofrenia son las mismas que se relacionan con las conductas agresivas, pero esto no es motivo justificado para afirmar que los pacientes con esquizofrenia son agresivos por sus anomalías cerebrales (Weiss, 2012). Si bien hay varios estudios que afirman que las regiones alteradas en estos pacientes influyen en su comportamiento agresivo (Cho et al., 2019); de manera opuesta también hay estudios que afirman que las anomalías no son la explicación a la agresión en la esquizofrenia, dado que pacientes agresivos y pacientes no agresivos tienen las mismas alteraciones cerebrales (Buckley, 2005). Además de que los cambios cerebrales en los pacientes con esquizofrenia son progresivos a lo largo del tiempo, y la relación con los antipsicóticos no está del todo clara. Existe una gran dificultad para estudiar la relación entre las anomalías cerebrales y los antipsicóticos, varios estudios de neuroimagen encontraron que las alteraciones en los pacientes con esquizofrenia no están presentes solo en una región, sino que dentro de redes neuronales que incluyen numerosas regiones del cerebro. (Vita et al., 2019).

Como se puede observar en la tabla N°2 las anomalías en estos pacientes son muchas, y algunos estudios dan resultados contradictorios. Por lo que se concluye que en los pacientes con esquizofrenia hay una alteración cerebral generalizada, puede ser por disminución (como por ejemplo reducción en el tamaño de la amígdala) o por un aumento (como por ejemplo el agrandamiento en ventrículos laterales, lo cual implica

disminución en el tamaño de diversas partes del cerebro) pero los estudios son pocos concluyentes para considerar una única área específica que tenga relación directa con la agresión en la esquizofrenia (Fornito et al., 2012). También es importante considerar que muchos de los estudios realizados en estos pacientes indican que las anomalías cerebrales se relacionan con los síntomas positivos pero no aclaran que tengan relación con la agresión, incluso las alteraciones se pueden observar en pacientes con esquizofrenia que no son agresivos (Buckley, 2005; Fjellvang et al., 2018; Wong et al., 2020).

Tabla N° 2 Descripción de las anomalías cerebrales en pacientes con esquizofrenia

Anomalía cerebral en la esquizofrenia	¿Las áreas afectadas tienen relación con la agresión en la esquizofrenia?	Técnicas empleadas	Autor y año
<ul style="list-style-type: none"> • Reducción en la conectividad entre la amígdala y la corteza prefrontal ventral. • Reducción de la integridad de la sustancia blanca de las regiones frontales inferiores • Circuitos frontotemporales anormales 	<ul style="list-style-type: none"> •SI 	<ul style="list-style-type: none"> •PET •SPECT •MRI 	1- (Hoptman y Antonius, 2011)
<ul style="list-style-type: none"> • Agrandamiento de ventrículos laterales. • Alteración de almacenamiento y recuperación de información por parte de la corteza prefrontal dorsolateral. • Alteración en la codificación y recuperación de memoria por parte del hipocampo. • Alteración en la recepciones integración de información sensorial por los núcleos talámicos, las cortezas sensoriales primarias y las cortezas de asociación multimodal. • Déficits en tareas cognitivas asociadas con los ganglios basales, tálamo y cerebelo. • Reducción de materia gris en lóbulo frontal y temporal. 	<ul style="list-style-type: none"> •No menciona 	<ul style="list-style-type: none"> • TC •RM 	2- (Vita et al., 2019)
<ul style="list-style-type: none"> •Disminución en el peso del cerebro. • Aumento del volumen ventricular. •Distribución neuronal anormal en la corteza prefrontal y el hipocampo. •Conectividad sináptica alterada 	<ul style="list-style-type: none"> •No menciona 	<ul style="list-style-type: none"> •Estudios pos mortem, genéticos y moleculares •Estudio de células madres pluripotentes inducidas (IPSC) 	3- (Zamanpoor, 2019)

<ul style="list-style-type: none"> •Perdida de materia gris en región prefrontal y parahipocampal y menos espinas dendriticas 	<ul style="list-style-type: none"> •No menciona 	<ul style="list-style-type: none"> •RM •Estudios pos mortem 	<p>4- (Marder & Cannon, 2019)</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Anomalías estructurales corticales y subcorticales •Anomalías estructurales en la corteza prefrontal, la corteza cingulada y en la ínsula •Reducción del espesor de la corteza en el lóbulo temporal izquierdo y la corteza cingulada medial derecha. • Reducción de materia gris en el lóbulo temporal. 	<ul style="list-style-type: none"> •SI 		<p>5- (Wong et al., 2020)</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Reducción del volumen total de materia gris en la corteza prefrontal, hipocampo y amígdala. • Mayor volumen ventricular. 	<ul style="list-style-type: none"> •No menciona 	<ul style="list-style-type: none"> •RM 	<p>6- (Driver et al., 2020)</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Reducción de volumen en la materia gris del hipocampo y la circunvolución parahipocampal. •Reducción del volumen del hipocampo. •Reducción en la amígdala, corteza sensoriomotora, corteza orbitofrontal y cerebelo. •Reducción significativa en la conectividad funcional entre la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial. • Reducción del flujo sanguíneo cerebral en la región prefrontal. 	<ul style="list-style-type: none"> •SI 	<ul style="list-style-type: none"> •PET •SPECT •FMRI 	<p>7- (Weiss, 2012)</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Reducción de volumen de la amígdala, hipocampo y tálamo. •Aumento de volumen de pallidum. •Aumento del volumen de ventrículos laterales. 	<ul style="list-style-type: none"> •No menciona 	<ul style="list-style-type: none"> •SPECT •PET 	<p>8- (Keshavan et al., 2020)</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Agrandamiento del tercer ventrículo. •Tálamo más pequeño. • Asimetría cerebral invertida. •Menor volumen en la región prefrontal. 	<ul style="list-style-type: none"> •No menciona 	<ul style="list-style-type: none"> •TC •FMRI •DTI 	<p>9- (Buckley, 2005.).</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Conexión de la corteza prefrontal disminuida 	<ul style="list-style-type: none"> •No menciona 	<ul style="list-style-type: none"> •TC •FMRI 	<p>10- (de Filippis et al., 2019)</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Hipocampo más pequeño. •Reducción de la corteza orbitofronal. •Mayor volumen de materia gris y blanca en el cerebro. 	<ul style="list-style-type: none"> •SI 	<ul style="list-style-type: none"> •RM •FMRI •MRI 	<p>11- (Fjellvang et al., 2018)</p>

Abreviaciones: PET (Tomografía por emisión de positrones) - SPECT (Tomografía computarizada por emisión de fotón único) - TC (Tomografía computarizada) - RM (Resonancia Magnética) - FMRI (Resonancia magnética funcional) - DTI (Diffusion Tensor Imaging).

8- Conclusiones finales

El objetivo de este trabajo era estudiar las conductas agresivas en la esquizofrenia, se concluye que estos pacientes presentan factores biológicos, sociales y anatómicos que interactúan entre sí dejándolo más propenso a ser agresivo en relación a la población en general. Estos factores no son exclusivos de la esquizofrenia, sino que están presentes en otras patologías mentales.

Se pueden analizar varios aspectos:

1)- La esquizofrenia tiene síntomas positivos, negativos y cognitivos; los primeros son los más graves y característicos de la enfermedad. Presentan delirios y alucinaciones por lo que pueden desencadenar en comportamientos agresivos, ya que tienen alterada la percepción de la realidad. El tratamiento más eficaz para este tipo de síntomas son los antipsicóticos; los más efectivos son los conocidos como “antipsicóticos de segunda generación”. Este tipo de medicamento son antagonistas con blanco múltiple, tienen mayor antagonismo en el receptor de serotonina 5-HT_{2A} que en el receptor de dopamina D₂. Estos dos tipos de neurotransmisores son moduladores de los comportamientos agresivos y un déficit en el sistema serotoninérgico o dopaminérgico puede causar agresión impulsiva entre otras cosas. El hecho de que el tratamiento más eficaz para esta enfermedad interactúe justamente con los neurotransmisores encargados de modular los comportamientos agresivos es un gran factor de riesgo a tener conductas agresivas en estos pacientes.

2)- Es importante no dejar de lado los síntomas negativos como el aplanamiento afectivo, abulia o el habla desorganizada, ni los síntomas cognitivos como la alteración en la atención. Estos síntomas también influyen en gran medida en la vida del paciente; lo afecta para conseguir un trabajo, esto lleva a que tengan una situación socioeconómica desfavorable y menos posibilidad de acceder a una vivienda. Les dificulta mantener relaciones estables, esto causa que el paciente quede muy solo o con poca contención familiar. Estas características son factores de riesgo en la agresión, y también están presentes en los pacientes con esquizofrenia; lo cual nuevamente los deja más propensos a ser agresivos.

3)- Existen algunas áreas cerebrales que se vinculan a la agresión, por ejemplo la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo. Con el surgimiento de técnicas de neuroimagen se descubrió que estas áreas se encuentran alteradas en muchos pacientes

con esquizofrenia. Además de otras, como por ejemplo reducción en la conectividad en la corteza prefrontal, anomalías en la sustancia blanca, alteraciones en el lóbulo temporal y frontal (Tabla2). Todas estas anomalías hacen que los pacientes con esquizofrenia presenten una alteración generalizada y se encuentren más propensos a tener conductas agresivas.

Para finalizar el trabajo es importante aclarar que los pacientes con esquizofrenia, debido a que las alteraciones que presentan están muy relacionadas con las alteraciones que provocarían la agresión, serían más propensos a desarrollar conductas agresivas que la población en general.

La gran diferencia que se da entre personas sanas con factores de riesgo de agresión y pacientes con esquizofrenia es que en estos últimos existe una propensión mayor a ser agresivos producto de los síntomas psicóticos característicos de la enfermedad (los cuales pueden causar delirios y alucinaciones). Por lo tanto, no se puede afirmar que todos los pacientes que tienen esquizofrenia son agresivos, pero si se debe considerar que presentan muchos factores de riesgo propios de la agresión sumado a los síntomas positivos de su enfermedad lo cual los posiciona en un lugar de vulnerabilidad mayor a tener conductas agresivas que la población en general.

9- *Referencias bibliográficas*

- Albers, H. E. (2012). The regulation of social recognition, social communication and aggression: Vasopressin in the social behavior neural network. *Hormones and Behavior*, 61(3), 283-292.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.10.007>
- Aleyasin, H., Flanigan, M. E., & Russo, S. J. (2018). Neurocircuitry of aggression and aggression seeking behavior: Nose poking into brain circuitry controlling aggression. *Current Opinion in Neurobiology*, 49,184-191.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.02.013>

- Archer, J. (2006). Testosterone and human aggression: An evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(3), 319-345.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.12.007>
- Bartholow, B. D. (2018). The aggressive brain: Insights from neuroscience. *Current Opinion in Psychology*, 9, 60-64.
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.04.002>
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 355-366.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Bertsch, K., Florange, J., & Herpertz, S. C. (2020). Understanding Brain Mechanisms of Reactive Aggression. *Current Psychiatry Reports*, 22(12), 81.
<https://doi.org/10.1007/s11920-020-01208-6>
- Björkqvist, K. (2018). Gender differences in aggression. *Current opinion in Psychology*, 19, 39-42.
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.030>
- Buckley, P. F. (2005). Neuroimaging of schizophrenia: Structural abnormalities and pathophysiological implications. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12.
- Chen, T. J. H., Blum, K., Mathews, D., Fisher, L., Schnautz, N., Braverman, E. R., Schoolfield, J., Downs, B. W., & Comings, D. E. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? *Medical Hypotheses*, 65(4), 703-707.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.04.037>
- Cho, W., Shin, W.-S., An, I., Bang, M., Cho, D.-Y., & Lee, S.-H. (2019). Biological Aspects of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(4), 475-486.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.4.475>

- Coccaro, E. F., Fanning, J. R., Phan, K. L., & Lee, R. (2015). Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectrums*, 20(3), 295-302.
<https://doi.org/10.1017/S1092852915000310>
- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 16, 519-534.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Cupaioli, F. A., Zucca, F. A., Caporale, C., Lesch, K.-P., Passamonti, L., & Zecca, L. (2021). The neurobiology of human aggressive behavior: Neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110059.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110059>
- De Boer, S. (2009). The vicious cycle towards violence: Focus on the negative feedback mechanisms of brain serotonin neurotransmission. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3.
<https://doi.org/10.3389/neuro.08.052.2009>
- De Filippis, R., Carbone, E. A., Gaetano, R., Bruni, A., Pugliese, V., Segura-Garcia, C., & De Fazio, P. (2019). Machine learning techniques in a structural and functional MRI diagnostic approach in schizophrenia: A systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 15, 1605-1627.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S202418>
- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5ª Ed. Arlington, VA. del DSM-5 . Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- Driver, D. I., Thomas, S., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2020). Childhood-Onset Schizophrenia and Earlyonset Schizophrenia Spectrum Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(1), 71-90.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.017>

- Fjellvang, M., Grønning, L., & Haukvik, U. K. (2018). Imaging Violence in Schizophrenia: A Systematic Review and Critical Discussion of the MRI Literature. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 333.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00333>
- Flanigan, M. E., & Russo, S. J. (2019). Recent advances in the study of aggression. *Neuropsychopharmacology*, 44(2), 241-244.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0226-2>
- Fornito, A., Zalesky, A., Pantelis, C., & Bullmore, E. T. (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *NeuroImage*, 62(4), 2296-2314.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.090>
- Geniole, S. N., Bird, B. M., McVittie, J. S., Purcell, R. B., Archer, J., & Carré, J. M. (2020). Is testosterone linked to human aggression? A meta-analytic examination of the relationship between baseline, dynamic, and manipulated testosterone on human aggression. *Hormones and Behavior*, 123, 104644.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104644>
- Hoptman, M. J., & Antonius, D. (2011). Neuroimaging correlates of aggression in schizophrenia: An update: *Current Opinion in Psychiatry*, 24(2), 100-106.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328342c8e0>
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral anti-psychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939-951.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Jaaro-Peled, H., & Sawa, A. (2020). Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 43(2), 263-274.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.010>

- Jones, M. T., & Harvey, P. D. (2020). Neurocognition and social cognition training as treatments for violence and aggression in people with severe mental illness. *CNS Spectrums*, 25(2), 145-153.
<https://doi.org/10.1017/S1092852919001214>
- Keshavan, M. S., Collin, G., Guimond, S., Kelly, S., Prasad, K. M., & Lizano, P. (2020). Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clinics of North America*, 30(1), 73-83.
<https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.007>
- Khokhar, J. Y., Dwiell, L. L., Henricks, A. M., Doucette, W. T., & Green, A. I. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia Research*, 194, 78-85.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
- Krogmann, A., Peters, L., von Hardenberg, L., Bödeker, K., Nöhles, V. B., & Correll, C. U. (2019). Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: A review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectrums*, 24(S1), 38-69.
<https://doi.org/10.1017/S109285291900124X>
- Labella, M. H., & Masten, A. S. (2018). Family influences on the development of aggression and violence. *Current Opinion in Psychology*, 19, 11-16.
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.028>
- Lansford, J. E. (2018). Development of aggression. *Current Opinion in Psychology*, 19, 17-21.
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.015>
- Leclerc, E., Noto, C., Bressan, R. A., & Brietzke, E. (2015). Determinants of adherence to treatment in first episode psychosis: A comprehensive review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(2), 168-176.
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1539>

- Lee, R., & Coccaro, E. F. (2007). Neurobiology of Impulsive Aggression: Focus on Serotonin and the Orbitofrontal Cortex. En D. J. Flannery, A. T. Vazsonyi, & I. D. Waldman (Eds.), *The Cambridge Handbook of Violent Behavior and Aggression* (pp. 170-186). Cambridge University Press.

<https://doi.org/10.1017/CBO9780511816840.009>

- Li, W., Yang, Y., Hong, L., An, F.-R., Ungvari, G. S., Ng, C. H., & Xiang, Y.-T. (2020). Prevalence of aggression in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Asian Journal of Psychiatry*, 47, 101846.

<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101846>

- López, C., & Arámbula, J. (2014). Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen. *Ginecol Obstet Mex*, 82(7).

- Lorenz, K. (1963). *Sobre la agresión*. TaliZorah.

- Marder, S. R., & Cannon, T. D. (2019). Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1753-1761.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>

- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>

- Nelson, R. J. (2006). *Biology of aggression*. Oxford University Press.

- Oliveira, V. E. de M., de Jong, T. R., & Neumann, I. D. (2022). Synthetic Oxytocin and Vasopressin Act Within the Central Amygdala to Exacerbate Aggression in Female Wistar Rats. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 906617.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.906617>

- Ortega-Escobar, J., & Alcázar-Córcoles, M. Á. (2016). Neurobiología de la agresión y la violencia. *Anuario de Psicología Jurídica*, 26(1), 60-69.

<https://doi.org/10.1016/j.apj.2016.03.001>

- Peitl, V., Ivančić Ravlić, I., & Golubić Zatezalo, V. (2020). Genetic Polymorphisms of the Dopamine and Serotonin Systems in Schizophrenia in Relation to Violence and Aggression. *Archives of Psychiatry Research*, 56(1), 63-74.
<https://doi.org/10.20471/may.2020.56.01.06>
- Queirós, T. P., Coelho, F. S., Linhares, L. A., & Correia, D. T. (2019). Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. *Acta Médica Portuguesa*, 32(1), 70.
<https://doi.org/10.20344/amp.10768>
- Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums*, 20(3), 254-279.
<https://doi.org/10.1017/S109285291500019X>
- Seo, D., Patrick, C. J., & Kennealy, P. J. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 13(5), 383-395.
<https://doi.org/10.1016/j.avb.2008.06.003>
- Silever, L. J. (2008). Neurobiology of Aggression and Violence. *Am J Psychiatry*, 14.
- Soma, K. K. (2006). Testosterone and Aggression: Berthold, Birds and Beyond. *Journal of Neuroendocrinology*, 18(7), 543-551.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01440.x>
- Stahl, S. M. (2014). Deconstructing violence as a medical syndrome: Mapping psychotic, impulsive, and predatory subtypes to malfunctioning brain circuits. *CNS Spectrums*, 19(5), 357-365.
<https://doi.org/10.1017/S1092852914000522>
- Stępnicki, P., Kondej, M., & Kaczor, A. A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*, 23(8), 2087.
<https://doi.org/10.3390/molecules23082087>

- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10), 100.
<https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Strassnig, M. T., Nascimento, V., Deckler, E., & Harvey, P. D. (2020). Pharmacological treatment of violence in schizophrenia. *CNS Spectrums*, 25(2), 207-215.
<https://doi.org/10.1017/S1092852919001226>
- Takeuchi, H., Kantor, N., Sanches, M., Fervaha, G., Agid, O., & Remington, G. (2017). One-year symptom trajectories in patients with stable schizophrenia maintained on antipsychotics versus placebo: Metaanalysis. *British Journal of Psychiatry*, 211(3), 137-143.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186007>
- Tricklebank, M. D., & Petrinovic, M. M. (2019). Chapter Nine—Serotonin and aggression. En M. D. Tricklebank & E. Daly (Eds.), *The Serotonin System* (pp. 155-180). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813323-1.00009-8>
- Vita, A., Minelli, A., Barlati, S., Deste, G., Giacomuzzi, E., Valsecchi, P., Turri-
na, C., & Gennarelli, M. (2019). Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and
Neuroimaging Correlates. *Frontiers in Pharmacology*, 10.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00402>
- Weiss, E. M. (2012). Neuroimaging and Neurocognitive Correlates of Aggres-
sion and Violence in Schizophrenia. *Scientifica*, 2012, 1-12.
<https://doi.org/10.6064/2012/158646>
- Wingfield, J. C. (1990). The «Challenge Hypothesis»: Theoretical Implications
for Patterns of Testosterone Secretion, Mating Systems, and Breeding Strate-
gies. *The American Naturalist*, Vol. 136,(6).
- Wong, T. Y., Radua, J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Albajes-Eizagirre, A.,
Solanes, A., Canales- Rodriguez, E. J., Guerrero-Pedraza, A., Sarro, S., Kircher,

T., Nenadic, I., Krug, A., Grotegerd, D., Dannlowksi, U., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Schmidt, A., Andreou, C., Huber, C. G., ... Nickl.

- Wrangham, R. W. (2018). Two types of aggression in human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(2), 245-253.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1713611115>
- Young, L. J., & Flanagan-Cato, L. M. (2012). Editorial comment: Oxytocin, vasopressin and social behavior. *Hormones and Behavior*, 61(3), 227-229.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.02.019>
- Zamanpoor, M. (2020). Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric Genetics*, 30(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000245>