

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

DISCURSO INAUGURAL DEL AÑO ACADEMICO 1974



TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

DE LA

AGRESIVIDAD

POR EL

EXCMO. SR. D. FRANCISCO GARCÍA - VALDECASAS SANTAMARÍA

CATEDRÁTICO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

BARCELONA

1974

Todos coincidimos en que necesitamos favorecer los efectos deseables del comportamiento agonístico y limitar al máximo la violencia y la destrucción.

Eleftheriou, B. E. y Scott, J. P.

(The Physiology of Aggression, Plenum Press, Londres).

Magfco. y Excmo. Sr.
Ilustres compañeros
Estudiantes
Señoras y señores

Por imperativo de la tradición y de los años me toca a mí ocupar esta Cátedra en la Sesión Solemne de la Apertura de Curso de 1974. No puedo ocultar, al escribir estas líneas, que me embarga la emoción y me suspende el ánimo pensar en verme en un acto que tantas veces he contemplado y cuyo majestuoso protocolo llevaba mi imaginación a tiempos lejanos, conocidos únicamente a través de los libros de Historia, pero redivivos todavía una vez al año en las sedas de las mucetas, las borlas de los doctores, los solemnes paños de las togas y la Procesión académica caminando lenta y acompasadamente al ritmo de épocas ya desaparecidas. Me parecía todo ello propio de la sabiduría y experiencia de los ilustres maestros que sucesivamente ocupaban la cátedra y cuya elocuencia yo admiraba sin límites, dada mi juventud y mi siempre torpe palabra. Pero heme aquí, escribiendo el discurso de mi pensamiento, limitado en su contenido y defectuoso en su expresión, en unos tiempos, además, mucho menos propicios que los de mi juventud para los acontecimientos solemnes y mucho menos dados a contemplaciones admirativas. Creo sinceramente que nuestra generación no está ya a la altura de aquellas circunstancias. Personalmente me veo empequeñecido y anonadado por la grandeza del marco y por la solemnidad del protocolo.

Yo tuve la suerte de ser discípulo de grandes maestros, cuya sabiduría se compaginaba armoniosamente con un proceder sencillo, con una oratoria coloquial, desprovista de barrocos adornos y de enfáticas locuciones. Quiero traerlos a la memoria en muestra de veneración y agradecimiento: Hernando, Negrín, Corral, Hernández Guerra, Méndez, mi hermano José María, entre los españoles y Rein y Schneider, entre los extranjeros. Están ya lejos en la memoria, pero vivos aún en el recuerdo aquellos años en los que formábamos una pequeña familia de entusiastas de la Ciencia en los sótanos de la Residencia de Estudiantes donde estaban ubicados los Laboratorios de Fisiología de la Junta para Ampliación de Estudios. Pero han pasado ya muchos años y al vivo recuerdo de aquellos tiempos se ha de unir el de los treinta y tres años que llevo en esta Universidad, en donde he tenido inmensas satisfacciones. Nada puede hacer más feliz a un profesor universitario que el contemplar a sus discípulos brillar con luz propia, convertidos ya en Maestros indiscutibles y solicitados. Yo tengo que dar las gracias a esta tierra que me ha dado colaboradores que con su espíritu de trabajo, su amor y dedicación a la Universidad, su entrega a la Ciencia y a la Investigación consiguen gloria, justificando así una vida y una labor que sin ellos sería yerma y reseca.

Buenos maestros y mejores discípulos colman mi vida universitaria. Si yo quedo empequeñecido entre ambos, espero, que pueda ser disculpado.

INTRODUCCION. — El tema que he de comentar tiene el mayor interés en los momentos actuales. El conocimiento del comportamiento humano, de las causas que lo promueven, externas e internas, de su condicionamiento por el aprendizaje y por el clima

moral en que el individuo se desenvuelve y todos los demás factores posibles que puedan ser origen de desviaciones de la conducta que llamamos normal, la definición incluso de este concepto, etc., constituyen ansiadas metas que nuestra generación (y quizás muchas de las que nos sucedan) desearía alcanzar para así poder ofrecer una regulación de la Sociedad Humana fundada en la evidencia de hechos demostrables y en principios científicos de ellos deducidos.

Naturalmente que el estudio del comportamiento humano ha apasionado siempre al hombre, posiblemente desde antes que el descubrimiento de la escritura le hubiera permitido hacer llegar su pensamiento hasta nosotros. Las leyendas de las viejas mitologías, siempre destinadas a sistematizar los actos humanos en un encuadre de buenos y malos, de premios y castigos, debieron ser tradiciones orales quien sabe por cuantos cientos de generaciones antes de que fueran recogidas en el poema sumerio de Gilgamesh, en el Libro de los Muertos egipcios o en las epopeyas homéricas.

La novedad del momento actual se debe a la aparición en estos estudios de mecanismos cerebrales fisiológicos condicionantes de la conducta que revolucionan los viejos conceptos y destruyen ideas e interpretaciones que se creían inmovibles. En especial, en los años que precedieron a los que podríamos llamar la actual «fisiologización» del comportamiento, justamente la época en que el materialismo se introduce en las teorías científicas, se aceptó como hecho demostrado que, tanto el comportamiento como el resto de las actividades psíquicas del hombre, eran cosas totalmente independientes de los mecanismos fisiológicos cerebrales. Se extendió la expresión de *enfermedades psíquicas*, lo que en sí misma constituía una

definición, bien en contraste con las ideas de siglos anteriores que asimilaban los trastornos mentales a los demás orgánicos y veían en la «depresión» un exceso de bilis negra (melancolía), en el temperamento indiferente un exceso de pituita y en los accesos delirantes un exceso de sangre. Es decir causas orgánicas como origen de las desviaciones de la conducta.

Como confirmación de que las ideas «espiritualistas» no era tradicionales, sino producto de la manera de pensar del pasado siglo, citaremos las palabras recientemente pronunciadas por Teófilo Hernando en su discurso de ingreso como Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Barcelona, en el que trae a colación las siguientes frases de Fray Luis de Granada en su libro «Símbolo de la fe» diciendo:

«Al hablar de la maravilla del cuerpo humano (dice Fray Luis de Granada), *quedaba imperfecta la fábrica... crió en ellos —los hombres— un tercer principio además del hígado y corazón, en el cual, como en una fragua, se forjan los espíritus mediante los cuales vemos, oímos, buscamos, tocamos y nos movemos. Este tercer principio llamamos los sesos*» y comentó de viva voz lo siguiente que no está escrito en el discurso: «Ningún materialista del siglo XIX se hubiera atrevido a decir tanto».

Dado que el que escribe estas líneas ha cultivado siempre las ciencias experimentales y que su formación es estrictamente fisiológica-farmacológica, mi estudio sobre la agresividad se orientará casi exclusivamente hacia su vertiente fisiológica y a los mecanismos farmacológicos que pueden modificarla y esto no porque, dada mi formación, menosprecie conocimientos de otro origen, sino porque mi competencia en los otros campos es muy limitada.

LA AGRESIVIDAD EN LAS ESPECIES ANIMALES. — El estudio de los mecanismos fisiológicos que gobiernan y determinan el comportamiento humano sólo puede hacerse en condiciones muy limitadas. Para sacar de ellas todo el rendimiento que pueden ofrecer, se requiere previamente poseer el mayor caudal de conocimientos posibles acerca del comportamiento de las especies animales, en especial de las más próximas, filogenéticamente, a la especie humana. Si en cualquier caso, los estudios experimentales sólo se pueden generalizar al hombre con las mayores precauciones, en el caso del comportamiento ni éstas bastan, dada la enorme diferencia en el desarrollo cerebral y el incurrir en errores es sumamente fácil. A pesar de ello y aún con tropiezos, en la actualidad se tienen ya algunas ideas claras sobre localizaciones, estructuras y bioquímica cerebrales relacionadas con el comportamiento, que aún obtenidas de los experimentos animales, han permitido conseguir tratamientos eficaces en diversos estados patológicos y entrever la posibilidad de mayores éxitos en un próximo futuro. Estos hechos tangibles son los que han despertado mayor entusiasmo. La Psicofarmacología podemos decir que «estalló» como una bomba en la decena de los años cincuenta, ofreciendo por primera vez a los psiquiatras medicamentos útiles y permitiendo, también, simular con fármacos los trastornos mentales hasta entonces sólo observados en la clínica. Bien es cierto que no era desconocido, en muchos casos, el efecto de estos fármacos, y que viejas culturas habían explotado sus acciones psíquicas en rituales mágicos. Pero el concepto nuevo de la psicofarmacología proyectó distinta luz sobre los hechos, se vieron nuevos perfiles, se asociaron resultados y se comenzó un nuevo cuerpo de doctrina sobre las bases fisiológicas del comportamiento.

Está claro que el comportamiento de los animales es mucho más simple que el del hombre. Por ello su estudio es mucho más fácil. Pero a pesar de todo hay bastante evidencia de que los mecanismos estructurales y bioquímicos, que gobiernan ambos, son básicamente los mismos. Por la experimentación animal y por la clínica humana sabemos que en el mesencéfalo, en el diencéfalo y en el paleocortex se encuentran de una manera general los centros que gobiernan el comportamiento, cualquiera que sea la especie estudiada. También sabemos que determinadas sustancias bioquímicas tienen efectos semejantes cuando alcanzan esas mismas estructuras, siendo las diferencias entre las especies de índole más cuantitativa que cualitativa.

Todo ello nos permite suponer que el camino experimental, si bien con más dificultad, nos permitirá también en este caso obtener frutos positivos como en los demás campos de la fisiología.

El número de especies en que se puede estudiar por vía experimental la agresividad es muy pequeño. Dadas las condiciones habituales de los laboratorios, quedan excluidas las especies de gran tamaño y las que no son fácilmente cultivables. Realmente, estudios en cepas homogéneas y en número suficiente como para que tengan valor estadístico, sólo se han podido hacer en la rata y el ratón. El gato se ha usado en especial para provocar cambios de comportamiento, por estimulación eléctrica de zonas precisas, por la uniformidad de su cráneo y de la forma de su encéfalo. De los primates sólo se ha usado en cantidad el *Macacus Rhesus* y para ello únicamente por laboratorios con grandes posibilidades económicas. Es éste una especie de mono de la India, bastante agresivo y con vida social evolucionada. Habitualmente hay un

macho dominante que mantiene la supremacía de la colonia. El mono resus ha sido también muy usado para estimulación eléctrica de zonas relacionadas con el comportamiento, en especial por Delgado.

Dadas las dificultades del manejo de gatos, monos u otros animales grandes, la mayor parte de nuestra información actual ha sido conseguida, como dijimos, en ratones y ratas, en especial la farmacológica. A pesar de ello debemos señalar que el primer dato de la acción psíquica de la reserpina se obtuvo en el mono resus precisamente.

CAUSAS FISIOLÓGICAS DEL COMPORTAMIENTO AGONISTA DE LOS ANIMALES. — Desde antiguo se conoce que los motivos por los que el animal lucha caen dentro de lo que podríamos llamar la «capacidad de adaptación» o si se quiere la «lucha por la vida» a la que tanto valor se ha dado, desde Darwin, para la evolución de las especies según la ley de la selección natural. Son fundamentalmente tres: Busca del alimento, Defensa y Actividad Sexual.

Busca de alimento: La lucha por este motivo adopta diferentes formas. La más manifiesta aparece en los carnívoros depredadores que se lanzan sobre su presa. Pero también debe incluirse en él la defensa del territorio considerado como propio por un individuo o una colectividad frente a otro u otros de la misma especie o de otra especie con capacidad agresiva. Esta segunda forma de comportamiento agonístico puede ser la única que se manifieste por este motivo en animales no carnívoros, pues en ellos el alimento no se consigue por la caza sino por el hallazgo de un territorio adecuado.

Defensa: El animal atacado se defiende contra el agresor en una de estas tres formas: ataque, amenaza o huida. En cualquiera de las tres, la conducta es estimulada por el ataque. En general las especies herbívoras son presa de las carnívoras y en presencia de un individuo de la especie depredadora optan por la huida, pero hay excepciones. El caso del toro de lidia que ataca por defensa y jamás huye ante la agresión o la aparente agresión, es un ejemplo.

Motivación sexual: Los dos motivos anteriores dan lugar a luchas inter-especies en la mayor parte de los casos. Siendo la sexualidad el impulso de asociación más primitivo, ella es la principal causa de las luchas intra-especie. No existe correlación entre ambas formas de comportamiento agonístico. Especies carnívoras muy depredadoras por su voracidad pueden no manifestar comportamiento agonístico intraespecífico y a la inversa. El comportamiento agonístico sexual es manifiesto en los machos por la disputa de la hembra. Especies herbívoras como los cérvidos y los bóvidos son ejemplos señalados de este tipo de comportamiento.

MEDIOS PARA VARIAR LA AGRESIVIDAD DE LOS ANIMALES. — La motivación agonística tiene por lo tanto unos fundamentos vitales, busca de alimento, defensa y procreación. Las características con que se presentan en cada especie están en estrecha relación con su género de vida, el «habitat» en que se desenvuelve y la circunstancia de ser animal depredador o presa fácil. En las especies con evolucionada sociabilidad aparece como causa de agresividad la «dominancia», es decir predominio de un individuo (siempre macho) para regir el grupo, lo que posiblemente tiene

también consecuencias adaptativas para la mejor defensa de la colectividad.

Es evidente que medios para aumentar o disminuir la agresividad se habrán de encontrar en la modificación ambiental que influya sobre estos parámetros: por ejemplo, la privación de alimento, los estímulos dolorosos, la presencia de otros machos detectada por la vista o el olfato, el aislamiento, etc. Todos estos procedimientos se han empleado en los estudios experimentales, casi siempre más preocupados para aumentar la agresividad (para luego poder antagonizarla por medio de fármacos) que a la inversa. En realidad tampoco aquí encontramos nada nuevo, a no ser el enfoque científico con que son observados estos fenómenos, porque el hombre ya había conocido estas técnicas y aún las había utilizado con fines prácticos desde los tiempos más remotos. La forma de educar a los perros guardianes de casa para aumentar su agresividad es un ejemplo evidente.

Pero variaciones del comportamiento agresivo se obtienen también, modernamente, por medios farmacológicos. Diversas sustancias químicas son capaces de producir en las especies animales aumentos considerables de la agresividad. Esto plantea interrogantes tales como ¿Cuál es la causa de este fenómeno? ¿Por qué mecanismos se promueve? ¿Podría la agresividad aumentada de algunos individuos humanos estar relacionada con alteraciones endocrinas o bioquímicas? La agresividad condicionada por la educación o el condicionamiento. ¿Tendrá también una base bioquímica?

La rata «matadora» de Noruega, es una especie de rata salvaje estudiada por primera vez por Karli en 1956, en la que la mayoría de los animales ataca y mata al ratón blanco si se pone a su alcance, de forma es-

pontánea y constante. Este comportamiento puede ser abolido, castigando a la rata con un estímulo doloroso cada vez que inicie el ataque. Este condicionamiento «educacional» es fácil de comprender. Pero resultado semejante se obtiene también lesionando puntos muy precisos del hipotálamo posterior. Esto indica una base orgánica del comportamiento agresivo con localización en una zona de la base encefálica. Otros muchos experimentos coincidentes, no permiten hoy dudar de que el comportamiento de los animales está regulado por estructuras cerebrales precisas, que pueden ser influidas por técnicas de ablación, estimulación eléctrica o acción química.

Siendo los fármacos sustancias químicas, la acción farmacológica positiva o negativa sobre la agresividad plantea el problema de que fisiológicamente también esté regulada esta forma de conducta por vía endocrina o metabólico-local. Es antigua la observación de que extirpando las glándulas sexuales se conseguía amansar a los animales machos agresivos. La docilidad del toro convertido en buey es un buen ejemplo de ello. Claro es, que no cambia sólo el comportamiento, sino también la forma exterior, distribución de la grasa, fuerza muscular y otros muchos parámetros fisiológicos. Cuando el problema de las hormonas sexuales fue aclarado, se hizo posible una experimentación detallada de estos problemas, pero hasta estos últimos años no se ha hecho un estudio a fondo, utilizando no sólo animales machos castrados sino también hembras castradas y sin castrar y sobre todo animales machos y hembras que fueron castrados de recién nacidos. Veremos más adelante que con estas técnicas se ha podido demostrar la influencia de la hormona masculina en la agresividad, pero también otras circunstancias condicionantes de gran importancia.

Por otra parte, dependiendo el funcionamiento del sistema nervioso de las sustancias químicas llamadas «transmisores» a nivel de las sinapsis, también éstas (y aquellas otras similares químicamente) pueden hacer variar, y varían en la realidad, la conducta de los animales, haciéndolos, según los casos, más o menos agresivos.

En general los investigadores estudian la agresividad interespecífica y la intraespecífica sin hacer demasiadas diferencias. Modelos experimentales son, por ejemplo: la rata noruega o rata matadora, el pez combativo de Siam (*Betta-splendens*) el *Macacus Resus* en su trato con otras especies (hombre casi siempre) o con individuos de su misma naturaleza (comportamiento en colonias) los ratones machos blancos de laboratorio o los grises salvajes; antropoides, gatos, perros, etc. En unos casos la agresividad estudiada es exclusivamente interespecífica (rata noruega), en otros intraespecífica (pez de Siam) y en otros unas veces de una clase y otras de otra.

En todos estos casos se suele aumentar la agresividad por medios artificiales; por ejemplo, por aislamiento, por privación de alimentos, por irritación con estímulos molestos o por administración de drogas.

Entre los medios de aumentar la agresividad se deben señalar aquellos de motivación sexual: la presencia de una hembra en una colonia de machos, por ejemplo. Este comportamiento sexual está muy ligado a la presencia de olores específicos del sexo. Una hembra castrada no provoca trastornos dentro de la colonia de machos. Lo mismo sucede cuando un macho aislado se pone con otro castrado. Pero en este último caso, si el macho castrado se pinta con orina de macho normal, provoca el ataque. Hay pues una atrac-

ción olfativa heterosexual y una repulsión en caso contrario.

En definitiva se debe resaltar:

1) La agresividad puede ser modificada por factores sociales, por factores punitivos y por acciones directas sobre los centros del hipotálamo que gobiernan este tipo de conducta.

2) Las manifestaciones de la agresividad son semejantes en la forma espontánea y en la inducida. Naturalmente, cuando hablamos de agresividad espontánea nos referimos al animal criado en el ambiente que le es habitual. El cambio de ambiente cambia el comportamiento.

3) La agresividad nos aparece en unos casos como motivada (motivos sexuales, nutritivos o de defensa) y en otros como inmotivada, como sucede en los peces combativos.

LA AGRESIVIDAD COMO ENTE PATOLOGICO. —

Se ve bien claro por todo lo que hasta ahora hemos dicho sobre la agresividad, que se trata de una forma de conducta que debemos juzgar normal y propia de la especie animal que consideremos. La agresividad de un animal carnívoro no es más que la consecuencia natural de su necesidad de buscarse alimento. Una agresividad patológica sería aquella que apareciese como no normal de una especie (por exceso o por defecto) en un individuo de ella. Mucho nos sorprendería, por ejemplo, si encontráramos un día en nuestro criadero de cobayos a uno de estos animales con la agresividad de un Hamster europeo (*Cricetus cricetus*) o a una rata blanca Wistar con la agresividad de una rata salvaje.

En general las especies animales tienen una agresividad homogénea que incluso les caracteriza. En esto la agresividad no difiere de cualesquiera otro parámetro de la conducta, y forma parte con todos ellos de la constelación de comportamientos que conocemos como instintos. Sin embargo, una observación detenida permite apreciar que no todos los animales de una misma especie tienen la misma agresividad. Ni aún los de una misma colonia, ni aún los de una misma camada. La variabilidad individual afecta a los parámetros del comportamiento lo mismo que a las constantes biológicas. En ambos casos los valores oscilan entre límites más o menos próximos entre sí, pero la amplitud de variación es siempre manifiesta. Aún en las especies más agresivas estudiadas, como la rata salvaje de Noruega, un tanto por ciento de animales no atacan ni matan a la presa (en este caso el ratón blanco) y esto es característico del animal individual, no consecuencia de circunstancias coincidentes, que también pueden influir. Incluso según Karli, no es fácil inducir el ataque a los animales no agresivos, por ejemplo, por estímulos dolorosos que sabemos que aumentan la conducta agonista.

No es posible en el estado actual de nuestra técnica evaluar cuantitativamente los parámetros del comportamiento. Podemos decir que un animal, dentro de un grupo, es más agresivo (aunque no se presente en él el fenómeno de la dominancia) y otro menos agresivo, pero es imposible establecer una gradación de valores numéricos reproducibles.* Si fuera posible una tal valoración no es aventurado suponer que agru-

* Se ha intentado cuantificar el comportamiento agonístico de forma indirecta: v.gr. contando el número de ataques del animal depredador, hacia su presa, el tiempo que tarda desde la aparición de ella hasta el ataque, etc. Tienen cierto valor los datos obtenidos, pero no son suficientes para obtener una curva de distribución de frecuencias.

pados los individuos de una población dieran una curva de distribución de frecuencias en todo semejante a la que se obtiene con las otras «constantes» biológicas: presión arterial, frecuencia cardíaca, etc., o bioquímicas: glicemia, proteinemia, etc., es decir una curva en campana de Gauss.

Aún cuando tal cosa no sea posible, es indudable que el hecho en sí de la variabilidad individual para el parámetro de la agresividad existe. Y existe independientemente de las otras circunstancias condicionantes: animales criados dentro de un mismo grupo, con las mismas condiciones ambientales para todos ellos, e incluso dentro de la misma camada y por ello con la misma madre, factor éste que debe ser considerado en especial, tienen diferente agresividad. Es comprensible que la amplitud de variación se vaya reduciendo conforme añadimos condiciones, pero no desaparece. Al fin y al cabo lo mismo sucede con las constantes biológicas.

Si consideramos como normal en la rata noruega el ataque y muerte de su presa (el ratón blanco), pues se presenta en la mayoría (70 %) de los individuos, los que no presentan este comportamiento deben considerarse anormales en cierta manera. Sin embargo, por condicionamiento adecuado se puede llegar a que aumente la agresividad de un grupo hasta casi el 100 por cien, lo que sucede también sin duda en el ambiente ecológico normal del animal salvaje.

Parece lógico deducir que tanto la agresividad de especie como la variabilidad individual dependen de factores orgánicos genéticamente heredados, ya de carácter estructural en determinadas regiones de su sistema nervioso, ya de carácter bioquímico. En los ratones blancos, tan estudiados en los laboratorios, la

agresividad intra-especie sólo se manifiesta espontáneamente cuando un individuo extraño penetra en el grupo. Dentro de cada jaula pueden convivir sin dificultad manifiesta machos y hembras, procrear y tolerarse los nuevos miembros que así se incorporan a la colectividad. El equilibrio se altera, como ya señalamos, por la privación de alimento o por producción de estímulos dolorosos. Un período de aislamiento hará también agresivo al animal incluso contra los animales de su grupo.

Por esto, en la agresividad de un individuo concreto o de una colectividad hay que aceptar factores biológicos congénitamente adquiridos y factores condicionantes que dependen del ambiente en que vive el individuo o la colectividad, entendiéndose por ambiente no sólo los factores de la naturaleza, sino también la presencia de otros individuos o colectividades en la proximidad o incluso las condiciones experimentales que artificialmente provocamos con diferentes clases de estímulos, dolorosos, visuales, olfatorios, táctiles, privación de alimento, etc.

En consecuencia sólo podrá considerarse un animal (u hombre) patológicamente agresivo cuando se desvíe marcadamente del valor medio de la comunidad a que pertenece.

ESTRUCTURAS CEREBRALES Y AGRESIVIDAD.

— En el año 1932 apareció un libro publicado por la editorial alemana Georg Thieme de Leipzig, que se titulaba «Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes». Su autor, Prof. Wolgan Rudolf Hess, de Zurich. Este libro es el hito inicial de lo que hemos llamado la fisiologización de la conducta, es decir la interpretación de la conducta animal por mecanismos cerebrales.

Como el propio W. R. Hess dice, al iniciar sus investigaciones (hacia 1928), «se sabía, de las observaciones clínicas, contrastadas con los hallazgos anatómo-patológicos, por una parte, y de las investigaciones experimentales por otra, que, junto con el bulbo, el cerebro medio tenía una posición reguladora de los procesos vegetativos», pero los datos concretos eran imprecisos y para continuar los estudios sobre las funciones del cerebro medio lo primero que se necesitaba era «desarrollar una técnica de investigación adecuada». Llevado por esta necesidad perfeccionó las técnicas de estimulación y las de elaboración de electrodos apropiados, así como las de implantación en puntos concretos de la profundidad cerebral. El comportamiento de los animales se registraba en película. Después de la operación los animales estaban en buenas condiciones y su conducta era normal. Pero con la estimulación eléctrica, según la localización de los electrodos, se obtenían respuestas típicas de cada punto estimulado. Hess pensaba que encontraría reacciones vegetativas en cierta manera semejantes a las reacciones motoras que se obtenían por estimulación de la corteza, es decir, según el punto estimulado se podría producir v. gr.; aumento de los movimientos intestinales, o dilatación de la pupila, o secreción salival, etc. Los resultados fueron mucho más complicados. Por ejemplo, cuando los electrodos se situaban en un determinado punto se inducía sueño, pero el animal buscaba primero un lugar apropiado, se echaba allí y se enroscaba en posición normal de dormir, bostezaba y por fin se dormía plácidamente, cayendo en un sueño del que podía ser despertado. Era toda una reacción compleja que abarcaba estructuras vegetativas y también de la vida de relación. Cosa semejante sucedía con otros puntos que inducían la reacción de agresión: el animal dilata las pupilas,

retrae la membrana nictitante, abre al máximo la apertura palpebral, abre la boca, saca las uñas, en fin adopta una posición de ataque. En general había que aceptar, que se produce por estimulación de algunos puntos del hipotálamo «actividad motora compleja acoplada con respuestas afectivas» (Hess, W. R., l.c.).

Los trabajos de Hess merecieron el premio Nobel que le fue otorgado en 1949. Pero ha sido en los últimos años cuando han despertado mayor interés y cuando han tenido su continuación en los trabajos de diferentes investigadores, entre los que destaca Rodríguez Delgado, durante muchos años Profesor de Yale y actualmente de la Universidad Autónoma de Madrid. Trascendiendo mucho más de lo que Hess pensara en un principio, los centros del mesencéfalo, diencéfalo y palencéfalo gobernaban mucho más que las reacciones vegetativas. Eran centros que podían modular la actitud general del organismo, disponiéndola para el ataque o para el reposo. Así el propio Hess creó los nuevos conceptos de «ergotrópico» y «trofotrópico» para adjetivar estas actitudes, conceptos que se han aceptado de forma universal. La reacción ergotrópica es una «actitud» de todo el organismo para obtener el mejor rendimiento en el ataque o la defensa, tanto en la esfera de las funciones vegetativas: aumento de la presión arterial para la mejor irrigación de los músculos, derivación de la sangre hacia ellos por contracción de los vasos de la piel y vísceras abdominales, tensión muscular máxima, aceleración cardíaca, etc., como en la esfera «social» para atemorizar al enemigo con el aspecto fiero producido por el erizamiento del pelo, la actitud corporal, la producción de ruidos amenazadores, etc., hasta llegar al propio ataque.

Se vio así que en la región del hipotálamo (y zonas relacionadas) no sólo había un sistema regulador de los procesos vegetativos sino que su esfera abarcaba a formas de conducta que se podían dirigir hacia polos opuestos de actividad: ergotrópica una y trofotrópica otra. A resultados semejantes llegaba otro fisiólogo, Cannon, al crear el concepto de «emergencia» para designar el conjunto de mecanismos puestos en marcha por el organismo ante situaciones conflictivas. Pero el que esta región, junto con otras relacionadas, gobierne de manera importante la conducta, en especial la agonística, ha sido descubrimiento reciente al que han convergido los estudios de muchos investigadores trabajando con técnicas diferentes.

La técnica de implantación de electrodos iniciada por Hess, por largos períodos de tiempo, ha sido una de las que ha dado mejores resultados. En ello ha contribuido la cada día mayor perfección conseguida en el aislamiento eléctrico, en la tolerancia (por la introducción de nuevos materiales), en la miniaturización, en la localización (por el progreso en la estereotaxis) y en la elaboración de atlas topográficos de las estructuras cerebrales internas, en el aumento del número de electrodos implantados simultáneamente (a veces hasta 100), etc., todo lo cual ha permitido llegar incluso hasta el hombre. Otra técnica importante ha sido la de ablación precisa de núcleos o regiones, ya por acción directa, ya por electrolisis o termo-coagulación en la estructura profunda. También tienen interés las técnicas de estimulación química directa con cánulas intracerebrales precisamente localizadas y el análisis de los cambios de homeostasis local producidos por situaciones específicas.

No es nuestra finalidad analizar aquí la ingente cantidad de conocimientos fisiológicos acumulados durante estos últimos años por la labor de escuelas como la de Delgado (ya citado) J. y M. E. Olds sobre los centros de «recompensa» y «castigo», los de Larry Stein sobre la bioquímica de estos mismos centros, los de Magoun sobre el sistema reticular, etc., que permiten tener una cierta idea de la función del llamado «sistema límbico» en el que se incluyen una serie de estructuras diversas, tales como la amígdala, la circunvolución del hipocampo, el hipotálamo, el septo, el fascículo cerebral medio anterior (medial prosencefálico de Rof), etc. No parece haber duda de que el comportamiento emocional está estrechamente ligado a estas estructuras (aunque el establecimiento de «centros» precisos de la rabia, del placer, etc., sea cosa más discutible) y de que la alteración anatómica o funcional de ellas puede producir conductas anormales, como sucede con la presencia de focos epilépticos de esta zona (epilepsia psicomotora), con tendencia a la agresión.

Teniendo, pues, en cuenta estos hechos, muchos de los cuales ha sido posible confirmar en seres humanos (Delgado), cabe pensar que ciertas anormalidades de la conducta, tanto en sentido agresivo como en cualquier otro, puedan ser debidas a anormalidades en el funcionamiento de estas estructuras. Volvemos, pues, en cierta manera al concepto de la posible existencia del «criminal» nato, aun cuando de una manera más profunda a como lo imaginó Lombroso (en su tiempo no había conocimientos para más) sobre la relación entre conducta y parámetros tan simples como la conformación craneal. Delgado va más lejos en su libro «El control físico de la Mente» en el que imagina un posible hombre futuro que utilice «razo-

nadamente» las posibilidades de la estimulación intraencefálica para controlar su propia conducta o para intercomunicarse con máquinas apropiadas utilizando las corrientes de acción evocadas por su propio cerebro en respuesta a la situación circunstancial. Un ejemplo de esta posibilidad ha sido puesta a punto en principio para el control de focos epilépticos por medio de estimulación apropiada del centro correspondiente. Lo notable es que la puesta en marcha de la estimulación se desencadenaría por las corrientes del foco cuando este inicia el acceso, yugulando así el ataque epiléptico cada vez que comience a producirse. Se podrían imaginar otras posibilidades de control automático, que el propio individuo podría poner en marcha por propia voluntad.

Estas especulaciones de Delgado son verdaderamente notables y justificadas por los grandes conocimientos que él mismo ha conseguido con sus elaboradas técnicas. Creemos que representan un camino (si bien coloreado con cierto matiz de «ciencia-ficción») de posible utilidad (aunque de grandes problemas morales), pero son todavía muchas las dificultades técnicas que se han de vencer, desde la tolerancia de los electrodos, no absolutamente perfecta todavía, hasta la de localización de los centros adecuados, siempre sujetos a la variabilidad individual, por lo que la precisión topográfica por perfecta que se realice no coincide en muchos casos con la finalidad deseada.

FUNCIONAMIENTO BIOQUIMICO DEL SISTEMA NERVIOSO. — Si bien las técnicas de estimulación eléctrica selectiva, de registro de potenciales evocados, de ablación parcial de zonas de materia gris, etc., nos han dado ingente cantidad de datos sobre las lo-

calizaciones cerebrales concernientes con la conducta y sobre la relación de unas partes con otras, permitiendo hacernos una idea, con ayuda de los estudios histológicos (aún son básicos para este fin los exhaustivos trabajos de Cajal) de lo que un técnico electrónico llamaría el «alambrado» de nuestro cerebro, todavía queda un campo importantísimo en el que estas técnicas no pueden penetrar: se trata del «modus operandi» del cerebro, es decir, de la forma en que la información se transmite, se modula, y se almacena. En este aspecto el cerebro se distingue de los «cerebros» electrónicos que el hombre fabrica en forma semejante a como se distinguen un músculo de una máquina transformadora de energía. En esencia un músculo transforma energía química en energía mecánica al igual que un motor de explosión o una máquina de vapor. Los parámetros iniciales y finales son los mismos y la relación entre ambos se llama igualmente su rendimiento. Pero en las máquinas que el hombre fabrica, el material de la máquina y el combustible son dos cosas completamente distintas y el «parado» de la máquina no supone su propia degeneración. Por otra parte, en la máquina se producen variaciones de temperatura, presión, etc., extremadas, que la delicada materia biológica no resistiría. Por lo tanto el «modus operandi» del músculo ha de ser (y lo es) esencialmente distinto al de la máquina. Hoy sabemos con bastante detalle cuál es este «modus operandi», cómo se producen paso a paso las distintas reacciones oxidativas con ayuda de delicados enzimas, sin alteraciones de la temperatura; cómo se almacena la energía liberada en enlaces energéticos sin necesidad de producir cambios de presión o de voltaje; en fin, se vislumbra (pues aún faltan detalles) cómo esta energía se aprovecha y se transforma en energía mecánica. Todos estos datos constituyen nues-

tro conocimiento sobre la «contracción muscular» y todavía miles de bioquímicos e histólogos del mundo entero siguen ocupados en descubrir los últimos detalles de este proceso que, aunque empieza con materiales energéticos y termina con producción de energía mecánica, como en las máquinas, se realiza por un procedimiento totalmente distinto.

Naturalmente, aunque es muy importante el conocimiento de las relaciones energéticas, de la localización de los músculos y de sus inserciones, todavía lo es mucho más el proceso interno de funcionamiento, lo que llamamos el «modus operandi», por lo menos para corregir las alteraciones patológicas que se presenten en la clínica. En el cerebro nos parece que tenemos situaciones comparables. Naturalmente el detalle de todos los músculos del cuerpo, con sus inserciones, etc., son cosas fabulosamente más simples que el «alambrado» del cerebro del mamífero más primitivo. Pero el problema es semejante. Si pudiéramos llegar a conocer con exactitud todo el plano de conexiones de un cerebro nada sabríamos de su funcionamiento si no conocemos al mismo tiempo el modo y manera como se establecen aquellas conexiones, cómo se hace la información, etc., cosa imprescindible, en especial, para corregir las alteraciones que pudieran producirse.

Los «cerebros» biológicos en forma semejante al músculo tienen que trabajar sin grandes diferencias energéticas, ni de voltaje, ni de calor, etc. En ellos no existen materiales estables de estructura, sino que todos están en equilibrios dinámicos, que si bien son muy perfectos en orden a la estabilidad, dependen en esencia de la proporcionalidad entre los múltiples mecanismos de aporte y desgaste que el propio funcio-

namiento produce. En consecuencia, lo mismo que en el músculo (y en cualquier otro ente biológico) no pueden existir situaciones de «paro». El paro absoluto supone el no poder volver a empezar. La información, además, no puede ser transmitida por corrientes eléctricas, ni almacenada en núcleos de ferrita, ni modulada por semiconductores. Todo ello ha de hacerse y se hace, pero por procedimientos absolutamente distintos que intentamos analizar y aun comprender, pero que estamos aun muy lejos de poder reproducir.

En esencia, se trata, como en el músculo, de procedimientos totalmente bioquímicos. La energía necesaria se produce por el propio sistema de intercomunicación «in loco», en cada sitio, en cada momento que se necesita. Siempre con mínimas diferencias energéticas entre unos y otros lugares, la información se transmite y se procesa por reacciones químicas o a lo más electroquímicas, en ese especialísimo sistema de conducción que llamamos «corriente de acción». Ahora bien, el conocimiento de estos procesos bioquímicos, nos puede permitir (y en realidad nos permite) actuar sobre el sistema nervioso de forma más selectiva, específica e inocua que con cualquier otro procedimiento.

MECANISMOS BIOQUIMICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. — Aunque este discurso se dirige a un público heterogéneo de diversas especializaciones científicas y no necesariamente médico ni biólogo, tenemos que dar por sabido el conocimiento de la bioquímica del sistema nervioso en general, pues de otro modo nos extenderíamos en exceso, apartándonos del tema que nos hemos propuesto. Expondremos, sin embargo, algunas nociones fundamentales

para que nos pueda leer aquel cuya especialidad esté la más alejada de las ciencias biológicas.

En esencia el sistema nervioso está constituido por fibras y conexiones. Las fibras representan el papel de conductores y las conexiones (sinapsis) no son meros puntos de contacto, sino órganos complicados cuyo funcionamiento aún no está terminado de aclarar. Además de estas dos estructuras, el sistema nervioso contiene los cuerpos celulares de las neuronas cuyas funciones, si bien se presumen importantísimas, se desconocen casi por completo y también las células de neuroglia que, posiblemente, contribuyen asimismo a algunas funciones cerebrales, a más de a la nutrición y al aislamiento de las neuronas.

Las fibras nerviosas conducen por un procedimiento que está hoy día bastante aclarado: un mecanismo energético mantiene constantemente una diferencia de potencial eléctrico (unos 80 mV) entre el interior y el exterior de la fibra, a través de la membrana y una diferencia de potencial químico (el ión sodio casi exclusivamente en el exterior y el ión potasio en el interior).* La *estimulación* se produce al disminuir esta diferencia de potencial. Cuando alcanza un valor límite, hace saltar la corriente de acción que se transmite a lo largo del nervio. En esencia el proceso consiste en una rápida modificación de la membrana que deja penetrar bruscamente los iones sodio positivos con lo que se anula o aún se invierte la diferencia de potencial. La neutralización, así producida, en un punto dado, hace disminuir por contigüidad el potencial eléctrico de las partes vecinas con lo que el proceso se repite en ambas direcciones. En el punto

* Hay que advertir que estas circunstancias son comunes a toda célula viva, pero en el sistema nervioso adquieren una significación especial.

previamente excitado comienza inmediatamente un proceso de recuperación haciéndose funcionar el mecanismo químico energético que restablece la primitiva situación: la «bomba de sodio».

Naturalmente que un proceso de esta índole es mucho más lento que la conducción de las variaciones eléctricas, cuya velocidad se aproxima a la velocidad de la luz. Los nervios varían bastante en su velocidad de conducción, dependiendo a más de la temperatura (como todas las reacciones químicas) de otras propiedades, siendo una de las más importantes el grosor de la fibra. De todas formas, las más rápidas en los mamíferos conducen a la relativamente lenta velocidad de 100 metros/segundo.

Una parte importante de la bioquímica cerebral está compuesta por las sustancias de naturaleza lipídea que sirven para el aislamiento eléctrico de las fibras, grasas neutras, cerebrósidos, colessterina, etc.

Las conexiones nerviosas se designan «sinapsis». La transmisión del impulso se hace por intermedio de una sustancia química llamada «transmisor». Hay varias sustancias químicas que sirven de transmisores. En la periferia las más importantes son sólo dos: noradrenalina y acetilcolina. En el sistema nervioso central, a más de las ambas citadas, se conoce que tienen importancia también la dopamina, la serotonina y el ácido gammaaminobutírico. Por otra parte se sospecha que existen otras, tales como algunos aminoácidos, por ejemplo la glicocola.

Sería demasiado prolijo exponer toda la serie de conocimientos que se tienen sobre la formación, depósito y liberación de estos transmisores, y los mecanismos enzimáticos que rigen estos fenómenos. Sí

queremos destacar, sin embargo, que estos conocimientos han permitido a la farmacología hallar medios para:

1) Inhibir selectivamente la síntesis enzimática de alguno o algunos de los mencionados transmisores en sus diferentes escalones con lo que se produce la depleción de los depósitos neuronales.

2) Inhibir la metabolización degradativa de los mismos con lo que se produce el fenómeno inverso: repleción de los depósitos e, incluso, el «rebosamiento» de los mismos.

3) Destruir los sistemas de almacenamiento con lo que desaparecen las reservas y con ello la posibilidad de utilización de los transmisores en el momento y en la cantidad adecuada.

4) Envenenar los mecanismos de liberación o «disparo» que se producen a la llegada del impulso nervioso.

5) Bloquear los receptores en la membrana post-sináptica haciéndolos ineficaces a los transmisores liberados.

6) Bloquear la «recaptación» de los tantas veces mencionados transmisores, haciendo persistir así su acción, lo que equivale a una multiplicación del efecto, y

7) Provocar artificialmente la salida continua de ellos con lo que se obtiene un aumento continuado de su acción.

Todas estas posibilidades suponen en manos del farmacólogo experimental y del farmacólogo clínico, un delicado arsenal de armas con el que selectivamente puede obtener la modulación precisa para el

modelo de investigación o para el tratamiento clínico. Con ayuda de ellas se han conseguido avances de importancia sobre la bioquímica de la conducta.

Naturalmente las características de la bioquímica del sistema nervioso no terminan aquí. Sería inútil tan siquiera esbozarlas. Señalamos sólo estos limitados detalles de lo que podríamos llamar la «bioquímica funcional», es decir aquella que, según nuestros conocimientos actuales, está más implicada en el «modus operandi» de nuestro sistema nervioso.

AMINAS Y ESQUIZOFRENIA. — Tomo este sugestivo título del no menos sugestivo libro de los conocidos autores H. E. Himwich, S. S. Kety y J. R. Smythies, el primero Director de la División de Investigación en el Departamento Psiquiátrico del Hospital de Galesburg, III., el segundo Jefe del Laboratorio de Ciencia Clínica en el N.I.H. de Bethesda y el tercero Profesor del Departamento de Medicina Psicológica de la Universidad de Edimburgo, publicado en 1967. Por lo tanto, los autores no son fisiólogos ni neurofisiólogos, sino psiquiatras. Sin embargo, ya en ese tiempo se expresaban así: «Aún cuando no podamos decir con convicción que conocemos las bases bioquímicas de la esquizofrenia, la psicosis maníaco-depresiva y las enfermedades relacionadas, tenemos una serie de datos e hipótesis de trabajo que nos capacitan razonablemente para pensar *cuál podría ser el mecanismo bioquímico envuelto*». Esto nos indica un grado de convencimiento elevado y esto en círculos donde no hace muchos años se descartaba toda conexión entre cerebro y psicosis. En efecto, no hace tantos se celebró en Barcelona un Congreso Internacional de Psicoterapia. De sus preparativos recuerdo

una anécdota que impresionó mi ánimo de fisiólogo. Cuando se discutía en el seno de la Comisión Organizadora cuál sería el cartel anunciador, alguien sugirió la imagen de un cerebro humano rodeado por la leyenda del Congreso... La réplica inmediata por uno de los más significados miembros de aquella Comisión fue: ¿Qué tenemos que ver nosotros con el cerebro? — Y la imagen del cerebro quedó descartada.

Desde el año 1967 en que se escribió el libro que hemos aludido, hasta el momento actual, el convencimiento se ha extendido mucho más y creemos que son ya pocos los círculos psiquiátricos en los que no se admita la base bioquímica de los trastornos psíquicos. El propio Himwich ha escrito posteriormente otro libro (en 1970) que titula valientemente «Bioquímica, esquizofrenias y enfermedades afectivas».

Parecerá a primera vista fuera de lugar esta digresión sobre las enfermedades psíquicas llamadas mayores cuando había prometido el ocuparme sólo del tratamiento farmacológico de la agresividad. Sucede, sin embargo, que en la Biología no hay nunca hechos aislados, sino que todos los que podamos observar son eslabones de una cadena que no tiene comienzo ni tiene fin. Los datos que *nos capacitan* para pensar razonablemente en la base bioquímica de la esquizofrenia y otras enfermedades de la mente han sido también el origen de otras hipótesis de trabajo y de la busca de otros datos que forman actualmente la base de la interpretación bioquímica de la conducta, por lo menos en sus parámetros afectivos.

¿Cuáles son estos datos? Podemos esquematizarlos, siguiendo algo la exposición de Smythies, de la siguiente forma:

1) En el cerebro existen tres aminas importantes: noradrenalina, dopamina y serotonina, distribuidas de forma selectiva en aquellas partes del cerebro más relacionadas con la emoción, la motivación y el comportamiento. Estas aminas son, con ligeras variantes, las mismas que regulan la transmisión sináptica en la periferia nerviosa.

2) Hay un grupo de fármacos que producen en el hombre comportamiento anormal (psicosis farmacológicas). Todos ellos interfieren las acciones farmacológicas de las aminas señaladas. Sin embargo, la proposición inversa no es cierta (todas las que interfieren las aminas producen psicosis) lo cual se explica fácilmente por la existencia de la barrera hematoencefálica que no deja pasar más que un limitado número de fármacos, cosa que se comprueba utilizando isótopos radioactivos.

3) Los fármacos que mejoran en la clínica la sintomatología de las psicosis graves son sustancias que por uno u otro mecanismo inhiben la acción de una parte de las aminas nombradas, las que se derivan del catecol o catecol-aminas.

4) Con la modulación, que nos permite la posibilidad de dominio en los mecanismos, señalados anteriormente, se han podido demostrar otros hechos importantes: por ejemplo, la inhibición de la síntesis de serotonina con mantenimiento de la síntesis de catecol-aminas (cosa alcanzada últimamente por medio de la p-clorofenilalanina), produce en los animales un aumento considerable de la libido. Por el contrario, el predominio de serotonina induce al sueño y a los estados de indiferencia.

5) La testosterona, hormona masculina, se fija de forma selectiva en algunos puntos del hipotálamo e

infundíbulo, es decir, en zonas también relacionadas con el comportamiento.

6) En los últimos años ha aumentado la evidencia de que el «parkinson» se debe a una disminución de dopamina en ciertos núcleos del diencefalo. Logrando farmacológicamente aumentar la dopamina en estos núcleos el «parkinson» se mejora, pero a veces se producen trastornos de conducta parecidos a las psicosis. Por el contrario todas las sustancias que actúan en las psicosis producen parkinson como secundarismo.

7) En fin, no es el menor argumento en favor de la bioquímica de la conducta, el proporcionado por la estimulación eléctrica de los centros del mesencéfalo, según los experimentos de Delgado y otros ya citados anteriormente. Al fin y al cabo, esta estimulación eléctrica ha de producir corrientes de acción que al llegar a las terminaciones correspondientes darán lugar a la liberación de las aminas tantas veces nombradas.

VARIACIONES FARMACOLOGICAS DE LA AGRESIVIDAD. — Hemos hecho anteriormente referencia a esta posibilidad. Vamos ahora a dedicar unas líneas para exponer los datos más demostrativos que poseemos. La agresividad en los animales y también en el hombre disminuye considerablemente por la acción de los fármacos llamados neurolépticos. Estas sustancias forman un grupo homogéneo cuyo mecanismo de acción es el de inhibir las catecolaminas cerebrales: noradrenalina y dopamina. El mecanismo de acción puede ser de tres clases. Una clase de neurolépticos, como la reserpina, inhiben el almacenamiento de estas aminas en las vesículas sinápticas, con lo que todo el tejido se empobrece (hasta llegar prácticamente a cero)

en ellas. La acción no se limita a las dos catecolaminas señaladas, sino también a la serotonina. Otros neurolépticos actúan impidiendo la síntesis por lo que, con el tiempo, se produce la depleción. En fin, otros actúan por impedir la acción de las catecolaminas sobre los receptores sin variar el contenido de ellas en los tejidos. Estos últimos neurolépticos son las fenotiacinas y las butirofenonas. La acción neuroléptica va siempre acompañada, en último extremo, de la producción de un síndrome idéntico al síndrome de Parkinson, hecho que evidencia el bloqueo de la acción catecolamínica en el cerebro. Igualmente coincidente con la teoría es la acción agresolítica de los bloqueantes adrenérgicos beta.

En contraste con esto, la agresividad experimental aumenta por todas las sustancias que produzcan aumento de la efectividad catecolamínica cerebral. Este aumento puede ser producido también por diversos mecanismos: unos influyen sobre la velocidad de síntesis de las catecolaminas estimulando los mecanismos enzimáticos, otros, los llamados simpaticomiméticos indirectos, produciendo modificaciones en los mecanismos de liberación, modificaciones que hacen aumentar la liberación sináptica de los transmisores y por último, otros inhibiendo los enzimas metabolizadores de las catecolaminas. Siempre que hay un aumento del tono catecolamínico cerebral (muchos autores le llaman adrenérgico, por ser la adrenalina la primera catecolamina de acción biológica que se conoció) hay un aumento de la agresividad experimental más o menos manifiesta. En el hombre estas mismas sustancias se usan con éxito como antidepresivas. Por lo tanto, la relación entre agresividad y depresión como extremos de un mismo parámetro bioquímico parece confirmarse con estos datos. Los hechos que hemos esque-

matizado no están en la realidad tan manifestamente aparentes. La agresividad inducida farmacológicamente, en especial por los simpaticomiméticos indirectos, depende en gran parte de la dosis administrada. Un exceso de dosis hace disminuir en vez de aumentar la agresividad lo cual todavía es difícil de interpretar de forma concreta.

Otro procedimiento de variar farmacológicamente la agresividad lo tenemos en las hormonas androgénicas. Anteriormente hemos citado la experiencia inmemorial del hombre utilizando la castración para disminuir la agresividad de los animales. Experimentalmente esta agresividad puede recuperarse por la administración de la hormona.

Este dato aparentemente sencillo se ha complicado al estudiarse con más detalle. En efecto, si la hormona masculina (testosterona o hidrottestosterona) se administra a hembras castradas o sin castrar, los animales se virilizan morfológicamente pero no se hacen agresivos como los machos. Por otra parte si la castración de los animales machos se hace inmediatamente después del nacimiento, la administración de hormona androgénica en el animal adulto no produce aumento de agresividad, aunque naturalmente, el animal adquiere la morfología del macho.

Parece, por lo tanto, que la hormona masculina influye en la producción de la agresividad, pero que esta agresividad se compone de dos factores: un efecto de condicionamiento previo, una impronta que la hormona masculina produce en el maleable cerebro del animal recién nacido y otro más tardío estimulando la agresividad del animal previamente condicionado. Podríamos decir que la hormona masculina produce en el cerebro en desarrollo una especial «programa-

ción», pero que esta programación no será conectada más que por la presencia de la propia hormona masculina una vez el cerebro desarrollado. La hormona masculina en un cerebro no «programado» no producirá el aumento de la agresividad.

Las implicaciones que puedan deducirse de este hecho para el comportamiento humano las consideraremos más adelante.

No podemos dejar de hacer referencia, dentro de este capítulo de variaciones de la agresividad por vía farmacológica, de las modificaciones del comportamiento de los animales por medio de determinados olores. Resulta simplemente curioso a primera vista que aquellas zonas cerebrales relacionadas con la conducta correspondan a lo que se llama, como consecuencia de la anatomía comparada y de la embriología, el rinencéfalo, es decir, el encéfalo nasal u olfativo. Naturalmente que, como dice Rof, la función olfatoria es ahora la menos importante en estas estructuras. Sin embargo, filogenéticamente el sentido olfatorio juega en los mamíferos inferiores una función mucho más importante para la regulación de la conducta.

La función olfatoria está estrechamente relacionada con el comportamiento sexual. Los compuestos químicos característicos de cada uno de los sexos que se eliminan por las glándulas sudoríparas y por las glándulas de los órganos sexuales primarios, representan en la escala animal un papel interesantísimo en el comportamiento sexual, hasta el punto de que se les ha asignado el nombre de feromonas *. Estas sustancias son las que se producen cuando los animales, en especial las hembras, entran en el período de celo y difundidas por el aire sirven al fenómeno de la atracción sexual. Para más detalles reco-

mendamos al lector consulte la conferencia inaugural del Dr. Puig Muset del curso de la Asociación de Farmacología de la Academia de Ciencias Médicas, del presente año. Los experimentos que antes señalábamos sobre la agresividad de unos machos con otros por estímulos olfatorios (pintando a una hembra castrada con orina de macho) son un ejemplo de que estos estímulos olfatorios no sólo condicionan la atracción sexual, sino también la repulsión sexual, lo que incluso podría dar una explicación bioquímica de la heterosexualidad normal de los animales.

EL EFECTO TERAPEUTICO SOBRE LA AGRESIVIDAD. — El mero enunciado de este apartado establece el supuesto de que la agresividad puede ser considerada como un accidente patológico y por lo tanto debe ser tratado para restituir al individuo a la normalidad. Además, también supone que puede depender de modificaciones bioquímicas producidas en el diencéfalo que en principio podrían a su vez corregirse por acciones farmacológicas.

* El término «pheromone» o feromona fue propuesto en 1959 por Karlson, P. y Lüscher, M., como derivado de las palabras griegas «pherein» (llevar) y «horman» (excitar), para designar las sustancias segregadas por glándulas de un individuo de una determinada especie, «para influir sobre los otros individuos de la misma especie de una manera selectiva, v.gr. un comportamiento definido o un proceso de desarrollo orgánico». Habría feromonas de acción oral (la sustancia de la reina de las abejas) y de acción olfatoria que son las más numerosas. Las feromonas se distinguen de otros estímulos químicos que influyen en el comportamiento en que son creadas por los individuos de una especie para comunicarse entre ellos. Llevan a cabo una información, lo que podríamos llamar un primitivo mensaje químico. La acción de estas sustancias corresponde en su mayor parte a la esfera sexual «sex-feromonas». Se ha demostrado su presencia en algas, gusanos, arañas, insectos, crustáceos, peces y mamíferos, incluidos los «primates» y posiblemente el hombre.

El término se ha discutido por razones lingüísticas, ya que es incorrecta la supresión de la «r», propuesta para no hacer la confusión con «hormonas» que son mensajeros químicos dentro de un mismo individuo. A pesar de su incorrección el término feromonas ha sido ampliamente aceptado internacionalmente.

En efecto si la agresividad puede modificarse en los animales según hemos visto por procedimientos farmacológicos, y si bioquímicamente se observa que las sustancias cuya acción se modifica por los fármacos antes citados, están localizados precisamente en las estructuras en las que eléctricamente se demuestra correlación con la agresividad, parece bien fundado que este parámetro de la conducta podría ser, en condiciones patológicas, corregido por una acción terapéutica.

Naturalmente la terapéutica de la agresividad sólo tiene interés en el ser humano, precisamente en el que nos falta mayor cantidad de conocimientos, puesto que como ya hemos citado la inferencia de los resultados experimentales al hombre siempre es difícil, pero mucho más en el caso concreto de las altas funciones cerebrales.

Debemos dejar establecido como premisas fundamentales anteriores a todo problema terapéutico, las siguientes:

a) La agresividad del animal carnívoro frente a su presa o la de los machos en lucha por la hembra tienen un componente genético predominante y sirven para la conservación de la especie y para la selección natural. Suprimir la agresividad en una especie carnívora supone su extinción. Esto es aplicable también a la especie humana, cuyo desarrollo intelectual y físico es más favorable con una alimentación predominantemente carnívora.

b) Los medios farmacológicos que aumentan o disminuyen la agresividad lo hacen de una manera general para todo tipo de agresividad, ya sea interespecífica o intraespecífica.

c) No cabe pensar en una terapéutica farmacológica de la agresividad aplicada a un grupo humano de población, grande o pequeña. La aplicación de fármacos que modifiquen los parámetros de la conducta sólo puede resultar adecuado en casos individuales en los que dicho parámetro se halle alterado *.

d) Es necesario considerar que la anormalidad de este parámetro de conducta puede aparecer en un individuo determinado por exceso o por defecto. El hecho de que en la clínica actúen como antidepresivos las mismas sustancias que aumentan la agresividad de los animales hace pensar en que los dos fenómenos, agresividad y depresión, puedan ser los extremos antagónicos de un mismo parámetro de conducta. La relación inversa entre agresividad y depresión ya fue propuesta por Cornier en 1966. Estudios recientes de Lunde y Hamburg (del Departamento Psiquiátrico de Standford) han confirmado esta relación estudiando el comportamiento de los ciclos biológicos humanos, en especial de la mujer: la ansiedad y la depresión se presentan en momentos del ciclo en los que la agresividad y la libido es mínima y a la inversa.

En la especie humana hay datos suficientes para pensar que los mismos mecanismos bioquímicos forman la base de las modificaciones de la conducta. Ya hemos señalado la acción clínica de los neurolepticos calmando la sintomatología de los esquizofrénicos, lo que coincide con la acción tranquilizante de éstos en los animales y también hemos hecho repetidas referencias a la acción antidepresiva de los fármacos que aumentan la agresividad. También existen datos concordes de la acción de las hormonas androgénicas. Clí-

* La llamada «psicoterapia de grupo» se hace en individuos agrupados precisamente por su enfermedad, lo que es completamente distinto.

nicamente se han recogido por diversos autores con ocasión del uso terapéutico de sustancias con esta actividad. Al iniciarse el uso de los progestogénicos para tratar el aborto habitual, se observó que muchos de ellos producían además de la acción progestogénica efectos androgénicos que no sólo eran manifiestos en la madre, sino también y de manera más intensa en el feto. Morfológicamente se dieron casos de aparente hermafroditismo, es decir de conformación masculina de los órganos genitales primarios siendo el recién nacido genéticamente una hembra.

En estos casos la evolución posterior mostró una forma de conducta característicamente de tendencia masculina (Ehrardt y Money, 1967). Se debe tener en cuenta que después del nacimiento los ovarios persistentes desempeñaron su función de glándula endocrina y que la acción androgénica terminó con el nacimiento.

Otro ejemplo es el de las niñas nacidas con síndrome adrenogenital congénito. A pesar del tratamiento correcto y normalización morfológica, la conducta (23 casos estudiados por Ehrardt en 1968) permaneció con predominancia masculina y hubo desviaciones sexuales. Ambos hechos de observación clínica parecen concordantes con la experimentación animal. La acción androgénica sobre el cerebro en formación causaría una impronta de conducta masculina permanente.

Como hecho negativo que confirma a su vez la teoría de que el condicionamiento sólo se produce cuando el cerebro está en formación, parece ser éste otro dato clínico repetidamente confirmado: los andrógenos se utilizan en grandes cantidades en la mujer para el tratamiento de algunas formas de carcinoma de pecho. Estas dosis producen naturalmente una alteración morfológica en el sentido de la virilización. A pesar de

ello, aunque se observó desde el primer momento (Foss, 1951) un aumento considerable de la libido, ésta era de signo absolutamente normal y sin desviación de ninguna clase. Tampoco se observó aumento de agresividad.

Este condicionamiento, que sólo se produce en el cerebro en formación, observado en los animales y, como se ve, muy posible en el ser humano plantea una cuestión por demás interesante. ¿Tiene este fenómeno alguna relación con lo que se han llamado «problemas del subconsciente»? En otras palabras, ¿este «condicionamiento» del cerebro en formación por las hormonas androgénicas podría interpretarse como base bioquímica de la aparición tardía de complejos? No parece descabellada la sugerencia de que un fenómeno *emocional* de suficiente intensidad pueda ser causa de modificaciones bioquímicas cuando actúe en el cerebro en formación y condicionarlo de tal forma que reaccione, en época adulta, de manera anormal. El psicoanálisis de Freud se encontraría a este nivel con la Fisiología. La predominancia de la esfera sexual en la formación de los *complejos* tendría así una explicación a través de las hormonas androgénicas, pero no excluye que otras sustancias bioquímicas puedan también desempeñar un papel parecido.

Se sugiere, pues, con bastante evidencia la hipótesis de que, por una parte el aumento de los mecanismos catecolamínicos cerebrales estaría en relación con el aumento de agresividad, y la inversa con la «tranquilización», pero también los mismos mecanismos estarían relacionados con la actividad sexual, hecho que se demuestra porque el bloqueo con la paraclorofenil alanina de la síntesis de serotonina y consecuente predominio de los mecanismos adrenérgicos de lu-

gar a aumento de la libido. El considerable aumento de la actividad sexual producido por esta sustancia en las ratas (Gessa y otros, 1972) parece bastante demostrativo. Por otra parte, como este aumento no se consigue en ratas hembras ni en machos castrados, parece que la conducta dependería de ambos mecanismos bioquímicos conjuntamente.

La importancia de las anomalías sexuales como base de anomalías de la conducta se ha puesto recientemente de manifiesto con el descubrimiento de las anomalías cromosómicas. En la herencia genética en el hombre los machos están caracterizados por poseer en la pareja de cromosomas sexuales uno X y otro Y. La hembra tiene dos cromosomas X. Se conoce la posibilidad de existencia de herencia anómala de estos cromosomas, existiendo individuos con fórmula sexual XYY (los llamados superhombres) así como otras fórmulas (XXY, etc.). La fórmula XYY llama la atención porque esta predominancia o exceso de cromosomas masculinos podría ser un buen test sobre la influencia de este parámetro en la agresividad. Jacobs y col. ha encontrado entre 3.500 recién nacidos varones, sólo un 0'14 % (cinco casos) de esta fórmula XYY. Por otra parte entre 2.040 adultos normales no encontró ni un solo caso. En contraste con esto entre 197 casos de delincuentes con afectación mental se encontraron 7 con fórmula XYY lo que representa un 3'6 %. Otros autores han señalado proporciones aún más altas. Parece por lo tanto que la herencia XYY marca una tendencia al retraso mental y a la mayor agresividad. A estos resultados se ha objetado que esta mayor agresividad de los individuos XYY podría ser también consecuencia de su mayor corpulencia.

Anomalías de la conducta con lesiones cerebrales son también muy manifiestas en los casos de la lla-

mada epilepsia psicomotora o epilepsia del lóbulo temporal. Este hecho indujo al tratamiento de delincuentes con difenilhidantoína y otros antiepilépticos (Drey, Fuss y Resnick, 1967) aun cuando no presentaran síntomas ni hubiesen sido diagnosticados como epilépticos con anterioridad. Posteriormente (Turner, 1969) han confirmado estos resultados en enfermos muy bien estudiados. Debe señalarse que los resultados positivos no estaban obligatoriamente ligados a electroencefalogramas anormales, aunque ello ocurría en algunos casos. Por tanto, Turner habla de un efecto general no necesariamente antiepiléptico.

También se han obtenido resultados beneficiosos con el grupo de fármacos llamado tranquilizantes menores, aunque el efecto es relativamente poco intenso. Los tranquilizantes mayores o neurolépticos no se pueden emplear más que en casos de psicosis por los efectos secundarios que sistemáticamente acompañan a la acción terapéutica. La exagerada depresión que producen, el fenómeno del Parkinson, la hipotensión, son motivos que excluyen este tipo de terapéutica, ya que interfieren marcadamente con la vida social del individuo y su empleo sólo puede justificarse por afecciones patológicas de mucha intensidad.

Debemos aquí hacer alguna alusión al exagerado consumo de tranquilizantes que se está extendiendo. En general se usan tranquilizantes menores, sustancias que aunque no forman un grupo farmacológico uniforme se caracterizan casi todas ellas por ejercer una inhibición limitada sobre los centros del diencefalo, unas veces a través de los mecanismos adrenérgicos ya citados y otras veces a través de mecanismos colinérgicos. Fácilmente se comprende que en ellos se busca un freno a las consecuencias que en la fun-

ción cerebral produce la agitada vida de las ciudades modernas. Aun cuando nuestra discusión se centra sobre los problemas farmacológicos de la agresividad, no desconocemos que el hecho agresivo (como parámetro biológico) es siempre consecuencia de dos factores: estímulo y reacción. Farmacológicamente sólo podemos actuar sobre la «reacción». Pero no podemos (ni aún en medicina somática lo hacemos) olvidarnos del estímulo. Es como si un endocrinólogo quisiera tratar la diabetes a base sólo de insulina cuando no se le diera el enfermo otra cosa que azúcar para comer.

Emplear los tranquilizantes menores como único remedio de contrarrestar los múltiples estímulos que el hombre civilizado actual de la ciudad soporta es algo que puede traer las peores consecuencias. Por una parte no existe «tranquilización» sin interferencia de los mecanismos de reacción nerviosos que tanta importancia tienen en la vida social del sujeto y que son tanto más necesarios cuanto mayor debe ser esta vida social. A la larga, el uso indiscriminado de tranquilizantes, ha de ser perjudicial.

Naturalmente, la agresividad de los enfermos afectos de psicosis grave será subsidiaria del tratamiento neuroléptico. Muchas veces esta agresividad no resulta sólo peligrosa para los individuos que rodean un enfermo, sino para el enfermo mismo. Se nos aparece su agresividad en ocasiones más como consecuencia de la angustia, el miedo o el terror, que de una actividad agonista. A pesar de ello bajo el efecto neuroléptico la acción agresiva se calma cualquiera que sea su origen.

A todos estos conocimientos que, aunque recientes, ya podemos considerar clásicos, tenemos que añadir en la actualidad otros tan últimamente adquiridos que aún esperan confirmación extensa. A pesar de ello los

nuevos horizontes que abren son tan importantes que merece la pena considerarlos aquí. En la bioquímica del diencefalo, en la región del hipotálamo y del infundíbulo han emergido en los últimos años unos compuestos de categoría hormonal que se conocen con el nombre de factores liberadores (en inglés «Releasing Factors») y hormonas reguladoras (regulatory hormones). Este último término propuesto últimamente por el propio descubridor, A. V. Schally parece más adecuado. Las hormonas reguladoras se caracterizan por tener la acción fisiológica de estimular la descarga de las hormonas anterohipofisarias. El mecanismo fisiológico se realiza a través de una especie de sistema venoso porta que conduce las referidas hormonas desde el hipotálamo donde se forman a la hipófisis anterior. Como es sabido, las hormonas de la hipófisis anterior regulan a su vez la función hormonal de otras muchas glándulas, entre ellas la corteza suprarrenal, las gonadas, el tiroides y el crecimiento general del organismo por lo menos. Las hormonas reguladoras del hipotálamo son polipéptidos de reducido número de aminoácidos. La secuencia se conoce con exactitud para la hormona reguladora del tiroides (TRH) un tri péptido, y para la hormona reguladora de la gonadotrofina luteínica (LHR) un deca péptido. La primera está constituida, pues, por tres restos de aminoácidos, un ácido glutámico, una histidina y una prolina, pero el ácido glutámico no es normal sino el piroglutámico (ciclado) y la prolina está aminada en su carboxilo libre. Estos dos hechos hacen al tripéptido resistente a los enzimas digestivos por lo que dado por la boca resulta activo.

La idea de que estas hormonas reguladoras del hipotálamo tengan una acción más amplia de la que cabe esperar por el estímulo específico de las hormonas de

la hipófisis, se ha abierto camino con los interesantes resultados obtenidos por el Profesor Prange, comunicados por primera vez en el último Congreso Internacional de Neuropsicofarmacología celebrado en Copenhague en agosto del pasado año 1972. En efecto, este autor encontró que el TRH producía un alivio inmediato de los enfermos afectados por síndrome depresivo, incluso en el caso de que estos síndromes fuesen de naturaleza endógena en cuyo caso responden muy mal y tardíamente a la terapéutica antidepresiva conocida hasta ahora y a la que ya aludimos en páginas anteriores. Estos resultados han sido confirmados por Kastin y col. de la Universidad de Tulane. Lo curioso del caso es que el beneficio aparece a las pocas horas de la administración intravenosa de la nueva droga. En Barcelona también Obiols y Puig Muset han obtenido resultados confirmatorios con TRH sintético obtenido en nuestro país.

Aunque sea todavía muy prematuro hacer un juicio firme sobre el futuro de estos descubrimientos, no podemos sustraernos a comentar el nuevo campo bioquímico que se nos abre. Las hormonas reguladoras del hipotálamo ya eran de por sí interesantes en la orientación que comentamos por su efecto sobre la hipófisis anterior, pues ésta a su vez regula la función de glándulas endocrinas tan importantes como la corteza suprarrenal cuya intervención en el sustrato orgánico de la agresión y la defensa es tan importante según demostró hace años Selye y col., las glándulas sexuales y su secreción endocrina cuya trascendencia en el comportamiento agresivo ya hemos comentado y la hormona del crecimiento tan decisiva sobre la conformación normal del individuo. A más de ello se nos presenta ahora la posibilidad de una nueva acción regulatoria del propio funcionamiento de los centros dien-

cefálicos que intervienen en la conducta, pues hemos de decir que la acción del TRH en las depresiones no parece estar relacionado con un incremento de secreción de hormona tirotrópica y en consecuencia de hormona tiroidea, en primer lugar porque en los enfermos deprimidos no se observó un aumento de la hormona tiroidea en sangre y en segundo lugar porque la hormona tiroidea tiene un período de latencia incompatible con el rápido efecto que produce el TRH en la depresión.

Si la acción del TRH en estas estructuras diencefálicas se confirma, como parece, tendremos otros mecanismos bioquímicos de regulación de la conducta, mecanismos que a su vez dependen de la propia función nerviosa, ya que las células que producen estas hormonas son de naturaleza neuronal. Entonces podríamos comprender más fácilmente los trastornos orgánicos en relación con la depresión y también el efecto de las acciones psicológicas puras sobre el funcionamiento somático general y sobre la esfera endocrina.

Los grupos neuronales que producen las hormonas reguladoras están contiguas a las células nerviosas, cuyos axones van a terminar en los glomérulos de los bulbos olfatorios regulando el funcionamiento o la actividad de estos órganos nerviosos, y que reciben aquellas colaterales de las células mitrales. Sigue, por lo tanto, aquí apareciéndonos con estrecha relación el encéfalo olfatorio con la conducta y también con la percepción de los órganos. Naturalmente la vía endocrino-nerviosa que desde el olfato alcanza la esfera endocrino sexual aparece bajo esta perceptiva bastante definida: Por una parte las fibras olfatorias a través del bulbo influirían sobre las zonas hipotálamicas, que es donde se encuentra la primera estación de los cilin-

droejes que parten de las células mitrales y, por otra, estos centros hipotalámicos estarían en conexión con las propias células formadoras de hormonas reguladoras (THR, LRH) y, por lo tanto, de la actividad sexual, cíclica en la hembra y continuada en el macho, y de la tiotropina. Debemos señalar aquí que en los experimentos de administración de testosterona en hembras recién nacidas, el condicionamiento cerebral llega a hacer perder a la hipófisis su natural actividad cíclica permaneciendo las ratas hembras de forma continua en un estado intermedio sin los ciclos característicos de dicha especie.

En los experimentos animales la utilización de feromonas percibidas olfatoriamente por los machos aumenta exasperadamente la libido no sólo psicológica sino también orgánicamente. Estos hechos han llevado a la investigación en clínica por Massana y Puig Muset de la posibilidad de utilizar las mismas sustancias administradas en excipientes idóneos por vía nasal para conseguir resultados clínicos en la impotencia y otras manifestaciones anormales del comportamiento sexual. La simplicidad de la administración y la inocuidad de las sustancias, activas en cantidades mínimas, son hechos estimulantes de este estudio. Los resultados obtenidos hasta ahora son alentadores (comunicación personal).

Teniendo en cuenta que farmacológicamente siempre se ha encontrado una correlación entre la acción antidepresiva y el aumento de la agresividad, cabe pensar también en otros mecanismos reguladores hipotalámicos que tuvieran efecto contrario al del TRH. Aunque no sea más que a título especulativo debemos considerar que entre los dos polos opuestos de actividad, ergotrópica y trofotrópica, el TRH estimulando a tra-

vés de la hipófisis la secreción tiroidea tiende a producir en la periferia un aumento del desgaste y del derroche energético del individuo. No parece aventurado suponer, aunque sólo sea como hipótesis de trabajo, que el TRH, si tiene acciones sobre el propio diencéfalo, deben ser correlativas a la actividad periférica, es decir aumento de la actividad mental y aumento de la actividad social como corresponde a un efecto ergotrópico. Otras hormonas de la hipófisis, concretamente la hormona del crecimiento, tiende a aumentar el anabolismo, a estimular la asimilación y a frenar el desgaste, es decir al ahorro. Cabe por lo tanto la posibilidad de que la hormona hipotalámica reguladora de la hormona del crecimiento fuese diencéfalicamente de acciones correlativas trofotrópicas, es decir, disminuidora de la actividad social y tranquilizante.

Consideramos, por último, las posibilidades terapéuticas en el hombre del mecanismo bioquímico de la agresividad dependiente de la actividad de la hormona masculina. Naturalmente, en el ser humano queda excluida la castración como sistema terapéutico. Se ha empleado esta grave medida quirúrgica, y aún se emplea, para el tratamiento del cáncer prostático inoperable juntamente con la administración de estrógenos, pero debe tenerse en cuenta que esta forma de cáncer sólo aparece en individuos de edad avanzada y por lo tanto con actividad sexual deprimida o ausente por lo que es factible afrontar el grave resultado de la castración ante la prolongación de la vida.

Pero aparte del hecho ético debemos también tener en cuenta que, desde el punto de vista del comportamiento, cabe suponer que la castración en el hombre tendría resultados poco marcados, ya que la corteza suprarrenal produce hormonas androgénicas en cierta cantidad.

Sin embargo, la química farmacológica ha desarrollado compuestos derivados de las propias hormonas sexuales que tienen actividad de antimentabolito sobre las mismas. Ciertos derivados de la propia testosterona y en especial el acetato de ciproterón ejercen en los animales experimentales el mismo efecto que la castración. No es que tenga acción feminizante, sino que se fija sobre los receptores hipotéticos de la testosterona impidiendo la acción de ella. Naturalmente, tiene sobre la castración la enorme ventaja ética de que al suprimir la administración de la droga, la actividad sexual reaparece con entera normalidad. El ciproterón se estudió experimentalmente en 1966 por Neumann y Elger y ya en 1967 se publicaron los primeros resultados clínicos por Laschep. En el hombre esta sustancia inhibe la libido y la producción de esperma, pero también las compulsiones de origen sexual, en mucha mayor proporción que la castración. Naturalmente que si la medicación se interrumpe, las compulsiones agresivas reaparecen. Por lo tanto, el tratamiento de enfermos de ambulatorio, teniendo en cuenta la especial idiosincrasia de éstos, sólo es posible con el desarrollo de formas «Depot» que mantenga el efecto durante 15 días o más, cosa que ya se ha conseguido. Es importante señalar que algunos autores (Hodel, 1973) señalan que tras un largo tiempo de «reposo» sexual conseguido con la droga, el comportamiento anormal agresivo disminuye o no reaparece.

Como dato curioso diremos que este tratamiento ya ha sido motivo de una sentencia judicial. En Suiza, a finales de 1972, según nos comunica la revista *Medecine et Hygiène*, un reo de «crímenes contra las costumbres» fue condenado a someterse a un tratamiento ambulatorio con acetato de ciproterón. La revista médica aclara que el delincuente había dado su con-

formidad a la sentencia, es decir, que dado a elegir entre la condena habitual de privación de libertad o el tratamiento farmacológico, había optado por este último. Es el primer caso que ha llegado a nuestro conocimiento de este tipo de condena. Sin duda, es un hecho esperanzador y augura mayores progresos farmacológicos que puedan ir aboliendo el castigo como único recurso de corrección del comportamiento.

Es natural que estos primeros balbuceos de tratamiento farmacológico de casos anormalmente agresivos tropiece con la sorpresa y quizá con la incompreensión. Es mucho lo que tenemos que cambiar de nuestros prejuicios para aceptar estas nuevas formas de acción psicofarmacológica y, por otra parte, son demasiado tímidos todavía nuestros avances en el campo del tratamiento. Pero las ideas evolucionan rápidamente y las formas de pensar cambian, cosa que se aprecia con mucha más claridad cuando con perspectiva histórica consideramos las ideas y modos de pensar de otros tiempos. No es fácil predecir todavía si en el futuro se podrá alcanzar la meta ideal de que cada trastorno patológico de la conducta, cada actitud antisocial pueda ser interpretada sobre base bioquímica y ser subsidiaria de un tratamiento farmacológico eficaz. Esta meta nos parece todavía muy lejana porque el condicionamiento cerebral que nos aparece tan manifiesto por la acción de las hormonas androgénicas quizá puede producirse también en los primeros años de la vida como consecuencia de otros factores que ahora llamamos psicológicos, tales como la imitación del comportamiento (el niño en relación con los adultos) el clima moral, las medidas de condicionamiento (lo que llamamos educación) utilizando el castigo o el premio, este último siempre mucho más productivo, etcétera. En alguna ocasión he considerado que, en

términos generales, no hay motivo alguno para suponer que el niño recién nacido actual se distinga del niño de la época del paleolítico. Sin embargo, parece indudable que el hombre de 20 años de aquella época no podría compararse con el hombre evolucionado de hoy. A través de los 20 años de vida, en lo que llamamos ambiente civilizado, el niño asimila aceleradamente una cultura que tardó milenios en desarrollarse. Fuera de este ambiente cultural la evolución es distinta. En los propios ambientes de una nación civilizada, en Norteamérica por ejemplo, los niños procedentes de los guetos de color en la supermetrópoli de Nueva York dan un rendimiento escolar inferior a los de otras procedencias y esto nada más que por el ambiente etológico en el que se desarrolló su primera infancia. Los individuos de color procedentes de otros ambientes de mayor cultura no muestran este retraso. Parece por lo tanto, existir lo que podríamos llamar una ontogenia espiritual que se desarrolla en los primeros años de la vida y que recorre a la manera de la ontogenia orgánica, los pasos de la filogenia cultural caminados por el hombre. En esta ontogenia espiritual, lo mismo que en el desarrollo embriológico, el movimiento es uniformemente desacelerado corriéndose la mayor parte del camino en la primera época del desarrollo, cosa que ya intuyen todos los psicólogos al dar tanta importancia en la educación del niño al contacto maternal primario.

Este condicionamiento de los dúctiles cerebros infantiles pensamos que ha de tener también una base bioquímica, ya que en el interior de nuestro cerebro todas las sensaciones, procedan del sentido que procedan, no son otra cosa que variantes bioquímicas y potenciales electroquímicos de las fibras nerviosas y de las membranas celulares.

Mucho nos gustaría dejar correr la fantasía en estas especulaciones. Mi formación experimental no me permite estos sueños. Prefiero quedarme pragmática y simplistamente en los conocimientos ya adquiridos por vía experimental, fisiológica y farmacológica y en los resultados clínicos conseguidos. Lo ya alcanzado permite esperar con ilusión mayores progresos. Por lo pronto podemos decir que el análisis de la conducta se ha profundizado hasta niveles de bioquímica molecular, que se puede variar en los animales y en las personas la conducta agresiva alterando el delicado equilibrio dinámico de las reacciones enzimáticas o del juego de las aminas transmisoras sinápticas de los impulsos nerviosos y que diversas sustancias endocrinas influyen en la «normalidad» del comportamiento. Como consecuencia se ha entreabierto algo la puerta del oscuro arcano en que se encuentran los remedios de las enfermedades mentales y se han empezado a utilizar logrando éxitos hasta ahora nunca alcanzados. No hemos hecho, sin embargo, otra cosa que iniciar el camino. Nos parece importante lo conseguido en contraste con la situación anterior, casi desprovista de esperanza. Nos parece importante también porque con lo alcanzado se da pie a ilusiones de mejores tratamientos. Pero sobre todo nos parece importante por la enorme trascendencia de relacionar nuestro propio pensamiento con mecanismos bioquímicos subcelulares, lo mismo que nuestra memoria o incluso nuestra capacidad de asociación y de decisión. Nuestro cerebro se va dejando someter al análisis ¡por nuestro propio cerebro!, se va convirtiendo en un órgano que nos sirve a nosotros como seres humanos, lo mismo que cualquier otro de los órganos que nos componen. Cada vez se nos aparece con más evidencia el hecho de que nuestro cerebro está alambrado como un cerebro electrónico, tiene igualmente unidades de memoria y sus circuitos pueden ser programados. Según Delgado cabe incluso

la posibilidad de conexión directa a través de sus propios potenciales con los otros cerebros creados por el hombre aumentando así hasta el infinito sus posibilidades de cálculo.

En orden a la agresividad, hemos visto que lo ya conseguido nos permite el tratamiento farmacológico eficaz de la conducta antisocial y delictiva de algunos individuos que hasta ahora eran sólo considerados como reos de crímenes y no como enfermos mentales, ya que las desviaciones de la conducta con base bioquímica debe considerarse, sin duda, como incluidas dentro del campo de la patología. En nuestra opinión estos progresos farmacológicos nos parecen de la mayor trascendencia social y dignos de ser traídos a este solemne acto de apertura del curso universitario 1974, máxime cuando sobre lo conseguido nos abren la puerta a mayores esperanzas.

He dicho.

Resumen

La agresividad es un parámetro del comportamiento animal o humano que se debe a factores hereditarios y a condicionamientos ambientales. Entre los factores hereditarios se suelen incluir las acciones que producen las hormonas sexuales en el cerebro en desarrollo, induciendo un efecto permanente de comportamiento y una posibilidad de desarrollar acciones agresivas propias del macho en hembras tratadas en los primeros días del nacimiento. En la rata, un tratamiento con andrógenos en esta época produce incluso la no aparición de los ciclos normales en la edad adulta.

Bioquímicamente la actividad ergotrópica está relacionada con la actividad adrenérgica en ciertas zonas del hipotálamo y del paleocortex. La agresividad parece tener un mecanismo más complicado. Experimentalmente y en ciertas condiciones los adrenérgicos producen aumento de agresividad. El sistema de recompensa relacionado con el «fascículo medio del cerebro anterior» (medial forebrain bundle) por Olds (1962) es adrenérgico. Por otra parte en los mecanismos que controlan el comportamiento sexual, el sistema adrenérgico juega papel preponderante.

Las posibilidades farmacológicas de tratamiento de los individuos cuya agresividad impide una vida social normal se centra fundamentalmente en la acción bloqueadora adrenérgica, por una parte, y en la acción

antiandrogénica por otra. La primera da resultado en las psicosis graves en las que puede considerarse una agresividad contra sí mismo o contra otros como consecuencia de angustia o miedo. Experimentos animales parecen concordar con que esta agresividad es distinta de la que parece ser provocada por la «necesidad» interior de atacar. Por otra parte la acción adrenérgica positiva parece beneficiar en las depresiones y actuar contra la tendencia suicida que en ellas se manifiesta.

La acción antiandrogénica con las nuevas sustancias que impiden competitivamente el efecto de la testosterona parece resultar eficaz en los delincuentes sexuales.

Otro tipo de violencias, las derivadas de lesiones focales del lóbulo temporal y sistema límbico son sucedáneas del tratamiento con antiepilépticos del tipo de la difenilhidantoína.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- AYHAN, I. H. y RANDRUP, A. — «Role of Brain Noradrenaline in Morphine». *Induced Stereotyped Behaviour*. *Psychopharmacologia*; **27**: 203, 1972.
- CONNER, R. L. y LEVINS, S. — «Hormonal Influences on aggressive behaviour». *Aggressive Behaviour*. Ed. Excerpta Medica Foundation, pag. 150, 1969.
- CROWLEY, T. J. — «Dose-Dependent Facilitation or Suppression of Rat Fighting by Methamphetamine, Phenobarbital, or Imipramine». *Psychopharmacologia*; **27**: 213, 1972.
- CUENCA, E., CABALLERO, C. y VALDECASAS, F. G. — «Comparative monoamineoxidase (MAO) activity in different tissues of several animal species». *Psychopharmacologia*; **26**, Suppl., pag. 48, 1972.
- DELGADO, J. M. R. — «Agression and defense under cerebral radio control». *Ucla Forum in Medical Sciences*, num. 7. Aggression and defense. *Neural Mechanisms and Social Patterns* (Brain Function, volume V, pag. 171). (Proceedings of the Fifth Conference on Brain Function, November 1965.)
- DELGADO, J. M. R. — «Aggressive Behaviour Evoked by Radio Stimulation in Monkey Colonies». *American Zoologist*; **6**: 669, 1966.
- DELGADO, J. M. R. — «Bases neurofisiológicas de la afectividad». VI Congreso Nacional de Neuropsiquiatría. Barcelona, 1960.
- DELGADO, J. M. R. — «Brain Centers and Control of Behaviour». *The First Hahemann Symposium on Psychosomatic medicine*, 1962; Chapter 29, pag. 221.
- DELGADO, J. M. R. — «Chronic Implantation of Intracerebral Electrodes in Animals». *Electrical Stimulation of the Brain*; Chapter 2, pag. 25, 1961.
- DELGADO, J. M. R. — «Emotional Behaviour in Animals and Humans». *Psychiatric Research Reports* 12; American Psychiatric Association, January 1960, pag. 259.
- DELGADO, J. M. R. — «Limbic System and Free Behaviour». *Progress in Brain Research*, vol. 27, *Structure and Function of the limbic system*. Ed. Ross Adey, W. y Tokizane, T. Elsevier Publishing Company, 1967.
- DELGADO, J. M. R. — «Offensive-defensive behaviour in free monkeys and chimpanzees induced by radio stimulation of the brain». *Aggressive Behaviour*; Ed. Excerpta Medica Foundation, pag. 109, 1969.

- DELGADO, J. M. R. — «Operant Conditioning of Amygdala Spindling in the Free Chimpanzee». *Brain Research*; 22: 347, 1970.
- DIERSSEN GERVAS, G. — «Tratamiento neuroquirúrgico de la agresividad». *Symposium sobre Agresividad*. Valencia, 1973.
- EFRON, D. H. (Ed.). — «Psychoactive Drugs (Etnopharmacologic Search for...). Proceedings of a Symposium. San Francisco, California. 1967. Public Health Service Publication, No. 1645, 1967.
- EFRON, D. H. (Ed.). — «Psychopharmacology: A Review of Progress (1957-1967); The Proceedings of the Sixth Annual Meeting of «The American College of Neuropsychopharmacology», San Juan, Puerto Rico, 1967.
- ELEFThERIOU, B. E. y SCOTT, J. P. (Ed.). — «The Physiology of Aggression and Defeat». *Proceedings of Symposium, A.A.A.S.*; Dallas, Texas, 1968. Plenum Press, 1971.
- FERNANDEZ MOLINA, A. — «Estudio neurofisiológico de la agresividad». *Symposium sobre Agresividad*. Valencia, 1973.
- FERREYRA MOYANO, H. — «Cerebro y agresión». Ediciones Nueva Visión, Colección Psicológica Galerna. 1972.
- FORN, J. y VALDECASAS, F. G. — «Effects of lithium on brain adenylyl cyclase activity». *Biochemical Pharmacology*; 20: 2773, 1971.
- FRIED, Y. — «Some Speculations on the Concept of Aggression». *Aggressologie*; 13: 425, 1972.
- FUXE, K. y HÖKFELT, T. — «Central Monoaminergic Systems and Hypothalamic Function». *The Hypothalamus*, pag. 123. Ed. Martini, L. Motta, M. y Fraschini, F., 1970.
- GARATTINI, S. y SIGG, E. B. (Ed.). — «Aggressive Behaviour». *Proceedings of the International Symposium on the Biology of Aggressive Behaviour*, Istituto «Mario Negri», Milan, 1968. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.
- GESSA, G. L., TAGLIAMONTE, Z. y TAGLIAMONTE, P. — «Aphrodisiac Effect of p-Chlorophenylalanine». *Science*; 171: 706, 1971.
- GLOWINSKI, J. — «Metabolism of Catecholamines in the Central Nervous System and Correlation with Hypothalamic Functions». *The Hypothalamus*, pag. 139. Ed. Martini, L., Motta, M. y Fraschini, F., 1970.
- HASSELAGER, E., ROLINSKI, Z. y RANDRUP, A. — «Specific Antagonism by Dopamine Inhibitors of Items of Amphetamine Induced Aggressive Behaviour». *Psychopharmacologia*; 24: 485, 1972.
- HESS, W. R. — «Vegetative Funktionen und Zwischenhirn». *Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta*; Suppl. IV. 1947.
- HIMWICH, H. E., KETY, S. S. y SMYTHIES, J. R. (Ed.). — «Amines and Schizophrenia». *Symposium Publications Division*. Pergamon Press, 1967 (5.^a Ed.).
- HIMWICH, H. E. — «Indoleamines and the Schizophrenias». *Biochemistry, Schizophrenias, and Affective Illnesses*; pag. 79. Ed. Himwich, H. E. The William & Wilkins Co., 1970.

- HIMWICH, H. E. y ALPERS, H. S. — «Psychopharmacology». Annual Review of Pharmacology; 10, 313, 1970.
- HODEL, J. — «Traitement des délinquants sexuels avec l'«Androcur» (Cyproterona-cétate)». Médecine et Hygiène, N.º 1042, pag. 192, 31-1-1973.
- HOOKE, E. B. — «Behavioral Implications of the Human XYY Genotype». Science; 179: 139, 1973.
- JACOBSON, M. — «Insect sex pheromones». Ed. Academic Press, 1972.
- KARLSON, P. y LÜSCHER, M. — «"Pheromones": a New Term for a Class of Biologically Active Substances». Nature; n.º 4653, pag. 55, enero 1959.
- KARLSON, P. y LÜSCHER, M. — «The proposed biological term "Pheromone"». Nature; N.º 4678, pag. 1835, junio 1959.
- KARLY, P. — «La violence, un phénomène biologique». La Recherche, pag. 927, nov. 1972.
- KARLY, P., VERGNESS, M. y DIDIERGEORGES, F. — «Rat-mouse Interspecific aggressive behaviour and its manipulation by brain ablation and by brain stimulation». Aggressive Behaviour; Ed. Excerpta Medica Foundation, pag. 47, 1969.
- KASTIN, A. J., SCHALCH, D. S., EHRENSING, R. H. y ANDERSON, M. S. — «Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone». The Lancet; vol. 2/1972, pag. 740.
- KORF, J. y KUIPER, H. E. — «Induction of Bizarre Behaviour in Rats by p-Chloroamphetamine, a Serotonin Depletor, after Repeated Drug Administration». Psychopharmacologia; 21: 328, 1971.
- KRSIAK, M. y JANKU, I. — «The development of aggressive behaviour in mice by isolation». Aggressive Behaviour; Ed. Excerpta Medica Foundation, pag. 101, 1969.
- LAL, H., O'BRIEN, J., PURI, S. K. — «Morphine-Withdrawal Aggression: Sensitization by Amphetamines». Psychopharmacologia; 22: 217, 1971.
- LAMPRECHT, F., EICHELMAN, B., THOA, N. B., WILLIAMS, R. B. y KOPIN, I. J. — «Rat Fighting Behavior: Serum Dopamine-beta-Hydroxylase and Hypothalamic Tyrosine Hydroxylase». Science; 177: 1214, 1972.
- LAPORTE, J., JANE, F., CUENCA, E., RODRIGUEZ, L. y VALDECASAS, F. G. — «Interactions between Amphetamine and Reserpine in vitro». Experientia; 24: 1161, 1968.
- LAPORTE, J., JANE, F. y VALDECASAS, F. G. — «Interactions between monoamine oxidase inhibitors and sympathomimetic amines in the rat isolated vas deferens». Journal of Pharmacy and Pharmacology; 20: 148, 1968.
- LEAF, R. C., LERNER, L. y HOROVITZ, Z. P. — «The role of the amygdala in the pharmacological and endocrinological manipulation of aggression». Aggressive Behaviour; Ed. Excerpta Medica Foundation, pag. 120, 1969.
- LESHNER, A. y CANDLAND, D. — «The hormonal basis of aggression». The Scientist, 18 enero 1973, pag. 126.
- LIAJRUANI, W. T. — «Rhinencéphale et comportement». Les Grandes Activités du Rhinencéphale, vol. II: Physiologie et Pathologie du Rhinencéphale; pag. 127, 1961.

- LORENZ, K. — «Sobre la agresión: el pretendido mal». — Siglo veintiuno, Editores, Sociedad Anónima, 2.ª Ed. española, 1972.
- LUNDE, D. T. y HAMBURG, D. A. — «Techniques for Assessing the Effects of Sex Hormones on Affect, Arousal, and Aggression in Humans». *Recent Progress in Hormone Research*, pag. 627, 1972.
- MADHABANANDA SAR y STUMPF, W. E. — «Cellular Localization of Adrogen In the Brain and Pituitary After the Injection of Tritiated Testosterone». *Experientia*; 28/11: 1364, 1972.
- MUGFORD, R. A. y NOWELL, N. W. — «The Dose-Response to Testosterone Propionate of Preputial Glands, Pheromones and Affression in Mice». *Hormones and Behavior*; 3: 39, 1972.
- MURPHY, D. L., HENRY, G. M. y WEINGARTNER, H. — «Catecholamines and Memory: Enhanced Verbal Learning during L-DOPA Administration». *Psychopharmacologia*; 27: 319, 1972.
- MYERS, R. D. (Ed.). — «Methods in Psychobiology»; vol. I, 1971. Academic Press.
- NEUMANN, F., STEINBECK, H. y HAHN, J. D. — «Hormones and Brain Differentiation». *The Hypothalamus*, pag. 569. Ed. Martini, L. Motta, M. y Fraschini, F., 1970.
- OLDS, J. — «Hypotalamic Substrates of Reward». *Physiological Reviews*; 42: 554, 1962.
- PLOTNIKOFF, N. P., PRANGE, A. J., Jr., BREESE, G. R., ANDERSON, M. S. y WILSON, I. C. — «Thyrotropin Releasing Hormone: Enhancement of Dopa Activity by a Hypothalamic Hormone». *Science*; 178: 417, 1972.
- POWERS, W. T. — «Feedback: Beyond Behaviorism». *Science*; 179: 351, 1973.
- PRANGE, A. J., Jr., LARA, P. P., WILSON, I. C. y ALLTOP, L. B. — «Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression». *The Lancet*, vol. 2/1972, pag. 999.
- PROTIVA, M. — «Novedades Psicofarmacológicas en el año 1972, con énfasis en los nuevos agentes psicotrópicos». *Medicamentos de Actualidad*; 9: n.º 6, Supl., 1973.
- REINOSO SUAREZ, F. — «Bases anatómicas de la agresividad». *Symposium sobre agresividad*. Valencia, 1973.
- ROF CARBALLO, J. — «Biología y Psicoanálisis». Editorial Desclee de Brouwer, Bilbao, 1972.
- ROSNAY, J. — «Dépression nerveuse et chimie du cerveau». *La Recherche*; 4: 176, 1973.
- SCHADE, J. P. — «A System Analysis of Some Hypothalamic Functions». *The Hypothalamus*; pag. 69. Ed. Martini, L., Motta, M. y Fraschini, F. 1970.
- SCHALLY, A. V., ARIMURA, A. y KASTIN, A. J. — «Hypothalamic Regulatory Hormones». *Science*; 179: 341, 1973.
- SIEVERSTON, H. — «Chemistry of hypothalamic neurohormones». *Acta Pharmaceutica Suecica*; 9: 19, 1972.

- SIGG, E. B. — «Relationship of aggressive behaviour to adrenal and gonadal function in male mice». *Aggressive Behaviour*. Ed. Excerpta Medica Foundation, pag. 143, 1969.
- STUMPF, W. E. — «Cellular localization of androgen in the brain and pituitary after the injection of tritiated testosterone». *Experientia*; 28/11, pag. 1364.
- SUCHOWSKY, G. K., PEGRASSI, L. y BONSIGNORI, A. — «The Effect of steroids on aggressive behaviour in isolated male mice». *Aggressive Behaviour*; Ed. Excerpta Medica Foundation, pag. 164, 1969.
- TAGLIAMONTE, A. — «Control of male sexual behavior by monoaminergic and cholinergic mechanisms». *Psychopharmacologia*; 26 (Suppl.): 131, 1972.
- THOA, N. B., EICHELMAN, B., RICHARDSON, J. S. y JACOBOWITZ, D. — «6-Hydroxydopa Depletion of Brain Norepinephrine and the Facilitation of Aggressive Behaviour». *Science*; 178: 75, 1972.
- ULRICH, R. y SYMANNEK, B. — «Pain as a stimulus for aggression». *Aggressive Behaviour*; pag. 59, 1969. Ed. Excerpta Medica Foundation.
- VALDECASAS, F. G., SALVA, J. A. y LAPORTE, J. — *Tratado de Farmacología*. Editorial Salvat. Barcelona, 1972.
- VALDECASAS, F. G. — «Bases fisiológicas del intelecto». *Anuario de Psicología*; n.º 1, pag. 27, 1969. *Folia Humanística*; 7: 97, 1969.
- VALDECASAS, F. G. — «Tratamiento farmacológico de la agresividad». *Symposium sobre Agresividad*. Valencia, 1973.
- VALDECASAS, F. G. — «Opening Address of President». *Proceedings of the VI International Congress of the C.I.N.P.* Taragonam, abril 1968.
- VALDECASAS, F. G., PUIG MUSET, P. y PUIG PARELLADA, P. — «AMP-c and respiratory center stimulation». *Fifth International Congress on Pharmacology*; julio 1972.
- VALZELLI, L. — «Aggressive behaviour induced by isolation». *Aggressive Behaviour*; Ed. Excerpta Medica Foundation; pag. 70, 1969.