

PSICOFARMACOLOGÍA DE LA AGRESIÓN: ANTIDEPRESIVOS, NEUROLÉPTICOS Y BENZODIACEPINAS

A. AZPIROZ; L. GARMENDIA; J. R. SÁNCHEZ
Universidad del País Vasco

Resumen

La Psicofarmacología se presenta como una importante disciplina para el estudio de las bases biológicas y mecanismos conductuales de la conducta agresiva. En el presente trabajo se exponen los principales métodos de inducción de agresividad en el laboratorio con roedores con el fin de revisar los efectos de tres importantes grupos de fármacos psicótropos, antidepresivos, neurolépticos y benzodiacepinas, sobre dichos modelos de agresión. Se consideran tanto los cambios conductuales como las posibles vías de neurotransmisores implicadas en los tipos de agresión utilizados.

Abstract

Psychopharmacology is presented as an important discipline for the study of the biological and behavioural mechanism underlying aggressive behaviour. The principal methods of inducing aggression in the laboratory with rodents, are described with the objective of examining the effects of three important groups of psychotropic drugs: antidepressants, neuroleptics and benzodiazepines. Emphasis: changes in behaviour reveal possible neurotransmission pathways involved in specific types of aggression.

Introducción

El fenómeno de la agresión ha sido objeto de estudio por parte de numerosas disciplinas científicas. En las últimas décadas, y fundamentalmente a partir de los años sesenta, la Psicología y la Biología han mostrado un especial interés por el estudio de la conducta agresiva. Dado el papel social que juega la agresividad y la importante repercusión que puede tener sobre el futuro social humano, un mejor conocimiento de la misma es el centro de atención en muchos de los grupos de investigación psicobiológica actuales.

La Psicobiología estudia la agresión integrando datos procedentes de numerosos campos, tales como la Zoología, Etología, Neuroquímica, Neuroanatomía, Psicología, Psiquiatría, Genética, Endocrinología, Medicina, Psicofarmacología, etc. Desde esta perspectiva se pretende obtener un enfoque bio-psico-social de la conducta agresiva pudiendo considerarse ésta como un «continuum» entre procesos dentro del organismo y eventos en su medio social y físico (Valzelli, 1983).

Respecto al término agresión, es ya clásica desde la óptica citada, la consideración de que no se trata de un concepto unitario, sino que existen una serie de conductas diferentes que pueden todas ellas incluirse bajo la denominación de agresión y que además poseen sustratos fisiológicos

diferentes. Se han presentado diversas clasificaciones sobre los tipos de agresión en animales. Una revisión de Martí Carbonell (1985) propone simplificar el esquema de Moyer (1968) a cuatro categorías: agresión competitiva, agresión motivada por el miedo, agresión irritativa y agresión protectora materno-paternal. No nos extendemos aquí más sobre este aspecto dado que existen excelentes revisiones al respecto, como la ya mencionada de Martí Carbonell.

Una de las disciplinas que en los últimos años ha realizado un gran esfuerzo por aportar nuevos datos a las bases biológicas de los diversos tipos de agresión es la Psicofarmacología. Se trata de una ciencia interdisciplinar que estudia el efecto de ciertos fármacos sobre la conducta. La Psicofarmacología de la agresión investiga las bases biológicas y mecanismos conductuales de la misma a través de la aplicación de drogas que pueden ser útiles en el tratamiento de la conducta agresiva de tipo patológico. Se utilizan los fármacos como instrumentos que caracterizan los procesos neurales que subyacen a determinadas conductas.

Normalmente, los psicofarmacólogos utilizan variables de tipo fisiológico, conductual y bioquímico para determinar el mecanismo de acción de las drogas. Una síntesis de los métodos de análisis psicológico y farmacológico se puede realizar con-

siderando las drogas en términos de su capacidad para alterar el funcionamiento de conocidas sustancias neurotransmisoras en el sistema nervioso central y considerando las pautas conductuales como mediadas por esos sistemas de transmisores. De cara a modificar el estado funcional de las aminas y péptidos en el cerebro pueden utilizarse como instrumentos los fármacos con acciones bioquímicas más o menos específicas.

A la hora de abordar este tipo de estudios conviene considerar que la mayoría de los fármacos afectan a más de un neurotransmisor. Por otra parte sería simplista adscribir un cambio conductual dado a una determinada alteración en los niveles del neurotransmisor sin considerar el efecto de ese compuesto sobre otros sistemas de neurotransmisores. En este mismo sentido hemos de señalar que hasta el momento presente no se ha encontrado ninguna neuroamina, ni neuropéptido que podamos considerar como específicamente «responsable de la agresión» ni se ha identificado ningún perfil o constelación de actividad de neurotransmisores como único para la conducta agresiva. Gradualmente se ha apreciado que todas las aminas y péptidos en el cerebro modulan la citada conducta y lo hacen en interacción con cada uno de los demás. Además los acontecimientos actuales y pasados en el medio social y ambiental afectan esos procesos neuroquímicos.

En el presente trabajo, revisaremos la acción sobre la conducta agresiva de tres grupos de fármacos psicotropos de gran importancia en la terapéutica clínica en humanos, como son los antidepresivos, neurolépticos y benzodiazepinas, comentando a continuación y en la línea arriba esbozada los posibles mecanismos neurales subyacentes a nivel de las vías de neurotransmisores implicadas. A la hora de observar el efecto de los citados fármacos se han utilizado diferentes formas de provocar agresión en los animales de laboratorio. Como veremos más adelante, en muchas ocasiones el efecto del fármaco depende del modelo de agresión utilizado, dado que los sustratos neurales varían de un modelo a otro de agresión. Por ello, previamente a la exposición del efecto de los fármacos, abordaremos brevemente los métodos fundamentales utilizados para inducir agresión en el laboratorio. Ya que la mayor parte de las investigaciones objeto de nuestra atención se han realizado con roedores, por las conocidas razones de facilidad de crianza y manipulación que les caracteriza, entre otras, los métodos que a continuación exponemos, así como los resultados de la utilización de fármacos, se centran en estudios con estos animales.

Métodos de laboratorio para la observación de la conducta agresiva

Uno de los elementos fundamentales en el estudio psicofarmacológico de la agresión es la elaboración de paradigmas metodológicos adecuados

para el estudio y observación de dicha conducta. Existe una preocupación cada vez mayor en este campo, por replicar de la mejor forma posible en las condiciones de los tests de laboratorio las características del modo natural de vida de los individuos (Benton, 1981). En este sentido, las líneas de investigación psicofarmacológicas más actuales abogan por el análisis etiológico de la conducta a partir de la construcción de inventarios conductuales propios de la especie animal utilizada (Miczek, Kruk y Olivier, 1984).

A continuación resumimos los principales métodos utilizados en el laboratorio para la inducción de la conducta agresiva.

Agresión inducida por shock

Se han utilizado diversos estímulos nocivos, de los cuales el shock eléctrico en las patas o en la cola ha sido el más utilizado (Tedeschi, 1959). Normalmente se dispone de jaulas con suelo enrejado a través del cual se aplica la corriente eléctrica. Tras la administración del shock, el ratón o la rata se mueven enérgicamente en el compartimiento y eventualmente adoptan una posición de erguimiento, colocándose un animal frente a otro en actitud de combate («boxing»). La agresión inducida de esta forma es de corta duración y no va más allá de la aplicación del shock excepto cuando se administran intensidades altas. La mayor ventaja de este método es que se puede realizar repetidas veces y variando las intensidades y duración del shock.

A pesar de ser un modelo muy utilizado en el estudio de la agresión se han aportado evidencias de que nos encontramos más ante una «defensa provocada por shock» que ante una «agresión provocada por shock», es decir, que la conducta elicitada de esta forma sería de tipo defensivo.

Agresión inducida quirúrgicamente

La intervención quirúrgica sobre determinadas estructuras anatómicas del cerebro de ratas de laboratorio presenta diferentes efectos según la zona afectada (Valzelli, 1983):

— La conducta muricida puede inducirse en ratas de laboratorio por ablación del bulbo olfatorio, así como por lesiones del tracto olfatorio lateral, corteza prepiriforme, amígdala; por lesión septal ventromedial y dorsal del rafe.

— La citada conducta puede ser incrementada por estimulación del hipotálamo anterior, así como la del hipotálamo ventromedial, de los núcleos septales, sustancia gris periacueductal y de los núcleos del rafe mesencefálico.

— La reducción de la conducta muricida se ob-

tiene por lesión del tegumento del mesencéfalo ventral.

— Y se suprime por lesión del hipotálamo lateral, lesión centromedial de la amígdala y ablación del bulbo olfatorio (este último específicamente en los muricidas espontáneos).

Agresión inducida mediante drogas

Diversas drogas presentan efectos facilitadores o inhibidores sobre la agresión, dependiendo del nivel de la dosis utilizado, de las coordenadas socioambientales en que se muevan los individuos y de las características emocionales de los animales. De esta forma puede explicarse, en gran medida, por qué un mismo fármaco puede ejercer resultados opuestos cuando se alteran una o más de estas variables.

Anfetamina, apomorfina, derivados del cannabis combinados con privación de alimentos o de sueño REM, L-Dopa combinada con un inhibidor de dopa Descarboxilasa, inducen agresión en parejas de ratas y ratones (Silverman, 1979). Estas drogas han de ser administradas en dosis elevadas, por lo que provocan estereotipia conductual en animales solitarios; en dosis bajas, la amfetamina, al menos, tiende a reducir la agresión.

Entre los derivados de la xantina se pueden observar distintas respuestas a la administración de cafeína a animales de laboratorio, según sea la edad, sexo, etc. La administración crónica de dosis constantes de cafeína provoca autoagresión y automutilación en ratas anteriormente normales, mientras que la administración aguda disminuye la agresión inducida por aislamiento en los ratones y bloquea la agresión muricida en las ratas.

El alcohol, las barbitúricos y el clordiazepóxido (administrado crónicamente) y otras drogas que presumiblemente tienen una acción ansiolítica pueden incrementar en determinadas circunstancias la agresión. Las dosis tienen que ser pequeñas porque estas drogas tienen también una acción miorrelajante por la que en dosis altas puede interferir con la realización de otra actividad.

El LSD aplicado intracerebralmente en concentraciones bajas induce a los ratones a atacar cualquier objeto con que se vean enfrentados; también aumenta el número de ataques manifestados por los ratones agresivos aislados y la agresión provocada en los ratones mediante shock.

La p-cloroanfetamina parece aumentar el juego de combate en ratas jóvenes. Además potencia enormemente la agresión inducida por marihuana. Recientemente se ha utilizado también la clonidina, un agonista de los receptores alfa-adrenérgicos para inducir agresividad.

Cabe señalar que las conductas agresivas inducidas mediante el tratamiento con drogas requieren normalmente dosis elevadas, casi tóxicas o una administración crónica, con lo que la conducta obtenida resulta muchas veces muy diferente a los tipos normales de agresión.

Conducta muricida: ratones muertos por ratas

Una minoría variable de ratas de laboratorio de algunas variedades, especialmente las Long-Evans y Wistar, matan espontáneamente a un ratón cuando éste es introducido en su jaula, conducta que repetirán en lo sucesivo cada vez que las situemos ante un ratón. Se ha establecido una gran polémica respecto a si cabría considerar esta conducta como agresiva o como una simple conducta alimenticia (predatoria). En este sentido, Brain (1981) plantea que algunas formas de predación no pueden considerarse como agresión. Sin embargo, sugiere que la respuesta muricida de la rata hacia el ratón puede ser diferente, ya que éste resulta potencialmente peligroso porque puede atacar a la rata.

Agresión inducida por el modelo residente-intruso

Este paradigma, aplicable tanto en ratas como en ratones, puede tomar diversas formas. Una de ellas consiste en la introducción de un intruso en un grupo establecido de ratas. Como señalábamos anteriormente, las ratas están adaptadas a vivir en grupos familiares extensos y se vuelven tremendamente agresivas con los intrusos en sus colonias. Olivier y col. (1984) utilizan una variante en la que alojan individualmente machos territoriales que las cepas Wezob y Wistar junto con una hembra adulta estéril Wistar en una jaula en la que los machos territoriales o residentes son alojados previamente durante cinco semanas. Posteriormente el intruso es situado en el interior de la jaula, produciéndose el enfrentamiento.

Antidepresivos

A finales de la década de 1950 se descubrieron dos tipos de fármacos que demostraron ser efectivos en la terapéutica de la depresión. Los fármacos del tipo imipramina (antidepresivos tricíclicos) y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Estos descubrimientos añadieron una nueva dimensión a la terapéutica de la enfermedad depresiva, que con anterioridad consistía fundamentalmente en terapéutica electroconvulsiva, sedantes, narcóticos, estimulantes psicomotores y psicoterapia.

Perfil farmacológico

Las siguientes características parecen definir el perfil de acción farmacológico general de los antidepresivos:

— Acción anticataléptica: antagonismo de la catalepsia inducida por neurolepticos.

— Acción anticolinérgica central: oposición a los efectos parasimpaticomiméticos (temblores, hipotermia, etc.).

— Acción antirreserpínica: antagonismo de ptosis palpebral, sedación inducida por reserpina, etc.

— Potenciación de los efectos de las anfetaminas.

Clasificación

Dentro del grupo de fármacos psicótropos denominado genéricamente antidepresivos existen fundamentalmente dos grupos bien definidos:

— Los antidepresivos tricíclicos, entre los que cabe destacar: imipramina (Tofanil), amitriptilina (Elavil), desimipramina (Norpramin, Pertofran), nortriptilina (Vivactyl).

— Los IMAO, entre los cuales citaremos: tramipromina (Parnate), isocarboxacide (Marplan), fenelcina (Nardil), pargilina (Eutonyl), nialamida (Niamid).

Han aparecido más recientemente otros fármacos con nuevas características: antidepresivos sedativos que tratan igualmente la ansiedad, tetracíclicos, derivados de betabloqueantes, etc.

Centraremos nuestra atención en los tricíclicos e IMAOs por constituir el núcleo fundamental de los antidepresivos y ser los más utilizados en el campo de la experimentación con animales a nivel conductual.

Mecanismo de acción

Los antidepresivos tricíclicos parecen bloquear la recaptación post-sináptica y acarrear una acumulación de aminas al nivel de sinapsis centrales. Se sabe que en el momento de la despolarización celular, las monoaminas pasan a la hendidura sináptica y llegan así al contacto con los receptores. El 10 por 100 de esas monoaminas se fijan a ese nivel. El 90 por 100 restante es reabsorbido por la terminación presináptica. Esta recaptación es inhibida por los antidepresivos tricíclicos conllevando así un aumento de las aminas libres al nivel de la hendidura sináptica (serotonina, 5-HT; dopamina, DA; noradrenalina, NA), produciéndose asimismo un aumento de productos del catabolismo de monoaminas. La inhibición de la recaptación será diferente según el tipo de tricíclico utilizado: nortriptilina y clorimipramina inhiben la recaptación de 5-HT; desmetilimipramina y maprotilina inhiben la de NA.

Al nivel de la sinapsis, los IMAO encuentran su unidad en su acción catabolizante de la monoaminoxidasa. El metabolismo de las catecolaminas, de la serotonina y de la dopamina es interrumpido y se obtiene una acumulación de mediadores: dopamina, noradrenalina, serotonina con aumento de catabolitos.

Efectos de los antidepresivos sobre la agresión

Los efectos de estos fármacos (tricíclicos e IMAOs) han sido observados sobre los diversos modos de agresión anteriormente expuestos.

— *Agresión inducida por aislamiento.* Algunos resultados obtenidos estudiando los efectos sobre esta forma de agresión indican que entre los antidepresivos tricíclicos sólo la amitriptilina, en dosis depresoras, inhibe la respuesta agresiva. Los resultados observados después del tratamiento con IMAO son inconsistentes: unos inhiben el combate, otros no tienen actividad significativa sobre él y otros en fin, muestran un efecto bifásico, a dosis bajas aumentan la conducta agresiva y a dosis altas la disminuyen (Valzelli, 1967; Welch & Welch, 1968).

Por otra parte, varios trabajos han mostrado inhibición de la agresividad administrando antidepresivos tricíclicos diversos, pero siempre en dosis que provocan deterioro motor (Sofía, 1969). Se ha observado, asimismo, que dosis de imipramina y desipramina (10 mg/kg) que inhiben completamente la conducta muricida, no afectan la respuesta de combate inducida por aislamiento (Valzelli y Bernasconi, 1971).

Un interesante experimento de Delini-Stula y Vassout (1981) ha puesto de manifiesto la importancia de observar las diferencias entre la administración aguda y la crónica. Utilizando cuatro diferentes antidepresivos, imipramina, clomipramina, amitriptilina y maprotilina, la administración aguda a dosis altas no inhibe la conducta de beligerancia de ratones aislados. Sin embargo, el tratamiento crónico (21 días) como 10 mg/kg (intraperitonealmente) de esas drogas provoca un aumento progresivo en la latencia antes del primer ataque y una supresión total del combate en un 30-40 por 100 de las parejas tratadas. Se observa, además, que tales fármacos impiden parcialmente el desarrollo de la agresividad cuando se administran a ratones desde el comienzo del período de aislamiento.

A la luz de las investigaciones con antidepresivos sobre este modelo de inducción de agresión, podríamos resumir que estos fármacos no presentan efectos consistentes sobre este tipo de agresión.

— *Agresión inducida por shock.* En contraste con los bien establecidos efectos inhibidores de los antidepresivos sobre la conducta muricida, su influencia sobre la agresión provocada por el shock es variable.

Así, Sofía (1969) obtuvo inhibición de esta respuesta agresiva por antidepresivos sólo a dosis que provocaron trastorno de las funciones motoras.

Por otra parte, Crowley (1972) observó que el combate inducido por el shock en ratas era facilitado con tratamiento de dosis bajas de imipramina, mientras que dosis altas inhibían la citada conducta. También Eichelman y Barchas (1975) obtu-

vieron facilitación de esta conducta agresiva tras la administración de antidepresivos tricíclicos e IMAOs durante seis días. En la misma línea, Ferrari (1985) ha señalado que el imidazol, un potencial agente antidepresivo, aumenta la agresividad elicitada a través del shock en ratas.

— *Agresión inducida quirúrgicamente.* Las lesiones en la amígdala suprimen la agresividad desplegada a partir de lesiones en la región septal y núcleo ventromedial del hipotálamo y ablación del bulbo olfatorio. Aunque se ha sugerido que los antidepresivos pueden ejercer su acción por supresión de la actividad eléctrica de la amígdala, los resultados farmacológicos obtenidos después de varios estudios con antidepresivos no han presentado uniformidad (Goldberg y Horovitz, 1978).

— *Agresión inducida por drogas.* Varios experimentos llevados a cabo por Maj y col. (1980) parecen demostrar que el tratamiento crónico con diversos fármacos antidepresivos aumenta la agresividad inducida por clonidina en ratones, mientras que el tratamiento agudo atenúa dicha conducta. Sin embargo, la carbamacepina, un potencial agente antidepresivo, actúa de forma diferente no aumentando este tipo de agresión (Maj y col., 1985).

Por otra parte, el tratamiento crónico con antidepresivos (amitriptilina, imipramina, desipramina, clomipramina, mianserín, danitracen, iprindol) potencia la conducta agresiva inducida por apomorfina en ratas. Se ha sugerido que el mecanismo de acción sería de tipo noradrenérgico (Maj, Mogilnicka y Kordecka, 1979).

— *Conducta muricida.* Uno de los primeros estudios que relacionan los efectos de los antidepresivos con este tipo de conducta agresiva es el de Horovitz y col. en 1965 donde concluyen que los antidepresivos bloquean selectivamente la conducta muricida de la rata. Éstos efectos parecen ocurrir, en contraste con algunos neurolépticos, en niveles de dosis en los que se deteriora la actividad motora de los animales de una forma clara. Horovitz y Leaf (1966) bloquearon la conducta muricida con inyecciones directas de imipramina en el interior de la amígdala. Este efecto no se produjo cuando el fármaco administrado era la clorpromazina o cuando las zonas tratadas eran otras regiones límbicas o hipotálamicas.

Se ha sugerido que la amígdala pudiera ser el sustrato neural de la conducta muricida y el lugar de acción de los antidepresivos. Pero más recientemente, Hara y col. (1984) microinyectando imipramina en la parte posterior del hipotálamo lateral han obtenido efectos antimuricidas. Simultáneamente, otros investigadores (Shibata, Nakanishi, Watanabe, Ueki, 1984) han aumentado la inhibición de la conducta muricida en ratas bulbectomizadas por microinyección de desipramina en la amígdala medial, concluyendo que un potencial de acción de los antidepresivos se localiza en la amígdala medial.

Respecto a los mecanismos subyacentes cabe mencionar la observación hecha por Leaf y col.

(1969) de que la norepinefrina aplicada directamente a la amígdala medial y basolateral interrumpía esta conducta. A partir de esto, la interpretación más plausible del modo de acción de los antidepresivos sobre la agresión muricida pareció ser que ellos inhibían esta respuesta por aumento de la asequibilidad de norepinefrina funcionalmente activa en el sitio receptor a través del bloqueo de su recaptación en los nervios terminales. Este punto de vista pudo ser refutado puesto que la potencia de los antidepresivos en inhibir la captación de NE no es paralela a su potencia en inhibir la respuesta muricida. Salama y Goldberg (1970) que intentaron relacionar la inhibición de la conducta muricida con cambios en el metabolismo de la NE después de amfetamina o imipramina, no encontraron ninguna correlación positiva.

Por otra parte, ya que diversos estudios sobre los componentes que afectan al metabolismo de la serotonina, clorimipramina y lilly 110140, se han mostrado como potenciales antidepresivos clínicos, el papel de la serotonina en el control de la conducta muricida puede ser relevante. En esta línea, Eisenstein y col. (1982) han medido las curvas de dosis-respuesta para la capacidad de tres antidepresivos tricíclicos, imipramina, desmetilimipramina y amitriptilina para inhibir la conducta muricida después del tratamiento con dieta libre de triptófano y tras la administración de p-cloranfetamina. Ambos tratamientos que han sido reseñados como específicamente reductores de los niveles de serotonina, disminuyen la capacidad de los fármacos para inhibir la conducta muricida. Los resultados parecen apoyar la hipótesis de que los antidepresivos bloquean dicha conducta en parte a través de sus efectos sobre la serotonina. También Kostowski, Valzelli, Kozak y Bernasconi (1984) parecen haber aportado evidencias de que los antidepresivos derivados, desipramina, fluoxetina y nomifensina ejercen su actividad antimuricida a través de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas.

En relación al posible mecanismo de acción de los antidepresivos, el tipo de agresión más interesante inducida químicamente es el provocado por agentes colinérgicos. Éstos han demostrado ser unos excelentes inductores de agresión, así como antidepresivos tricíclicos se han mostrado muy eficaces para inhibir la conducta muricida inducida por aquéllos. Carlton (1963) fue el primero en defender públicamente la teoría de que el sistema cerebral colinérgico controlaba la conducta agresiva y que los efectos anticolinérgicos centrales representaban un posible mecanismo de acción para los antidepresivos. Goldberg y Horovitz (1978) subrayaron la tesis de que la actividad anticolinérgica de los antidepresivos pudiera ser responsable de sus efectos antimuricidas.

Strickland y DaVanzo (1986) han comparado recientemente los antidepresivos tricíclicos clásicos que poseen efectos anticolinérgicos locales, amitriptilina y desipramina, con otros antidepresivos más recientes, mianserín, trazadona y bupropión,

desprovistos de tal actividad. Tratando de establecer una comparación entre ambos grupos de antidepressivos al nivel de su capacidad para inhibir la conducta muricida, los resultados demuestran que los antidepressivos más recientes sin actividad colinérgica también inhiben la conducta muricida. Por lo tanto, la hipótesis anticolinérgica no bastaría por sí sola para explicar la acción antimuricida de los antidepressivos tricíclicos.

Neurolépticos

Bajo el nombre de neurolépticos se incluyen drogas con una estructura química completamente diferente pero con una gran similitud en su perfil farmacológico. Teniendo en cuenta la clasificación de compuestos psicótropos de Delay y Deniker (1972), se incluyen dentro del grupo de los llamados psicolépticos o sedantes psíquicos; siendo también a estos autores a los que hay que atribuir la denominación de «neuroléptico».

La utilización de neurolépticos, en 1950, supuso un gran avance en el tratamiento de la esquizofrenia. Algo más tarde, en 1952, Delay y Deniker pusieron claramente en evidencia el interés de la clorpromacina en los pacientes psicóticos.

Perfil farmacológico

Delay y Deniker incluyeron dentro del término neuroléptico aquellas sustancias que poseían las siguientes características:

- creación de un estado de indiferencia psicomotriz,
- disminución de la agresividad y de la agitación,
- acción reductora sobre las psicosis agudas y crónicas,
- producción de efectos secundarios neurológicos y vegetativos,
- acción subcortical predominante.

Podemos, además, añadir que los neurolépticos producen un estado de indiferencia afectiva con disminución del estado de vigilancia y de la iniciativa. Se ha visto también que, en animales, la administración de estas drogas altera la conducta condicionada y puede producir catalepsia (Lipton y col., 1982).

Clasificación

La clasificación de los neurolépticos puede llevarse a cabo teniendo en cuenta diversos puntos de vista. Para no extendernos innecesariamente en este punto, nos referiremos únicamente a una clasificación atendiendo a su estructura química. De esta manera, tenemos distintos tipos de neurolépticos. Las fenotiacinas: clorpromacina (Lar-

gacil); butirofenonas: haloperidol (Haloperidol); tio-xantenos: flupentisol (Fluanxol); benzamidas: sulpiride (Dogmatil); dibenzodiazepinas: clozapina (Leponex); resperina y derivados.

Mecanismo de acción

Hoy día se admite que el mecanismo de acción principal de los neurolépticos es el bloqueo de la transmisión dopaminérgica, bien sea por medio de un vaciamiento cerebral de la dopamina (modo de acción de la reserpina) o bien por un bloqueo de receptores dopaminérgicos (los demás neurolépticos) (Lipton y col., 1982).

Por otra parte, dentro del espectro de acción de todos los neurolépticos, hay diferencias entre la potencia clínica y su relativa capacidad para inducir cambios motores, lo cual ha llevado a investigar el sustrato anatómico de la acción antipsicótica de los neurolépticos. Se ha sugerido que el efecto antipsicótico y la inhibición motora están mediados por diferentes sistemas dopaminérgicos. En particular, se ha afirmado que la actividad antipsicótica puede estar relacionada con la función dopaminérgica mesolímbica o mesocortical, mientras que la estriatal estaría implicada en los trastornos del movimiento, aunque los resultados no están claros (Scatton, 1981; Jenner y col., 1983). Los efectos vegetativos estarían mediados por el sistema dopaminérgico tubero-infundibular.

Efectos de los neurolépticos sobre la agresión

— *Agresión inducida por aislamiento.* La clorpromacina fue el primer neuroléptico investigado bajo este punto de vista, y se encontró que inhibía la agresión inducida por aislamiento según el método de Yen (1959). A esta misma conclusión llegaron los investigadores DaVanzo (1966), Cole y col. (1966), Krsiak (1979), Valzelli y Bernasconi (1970), al estudiar el diferente efecto que pueden producir las drogas dependiendo del estado emocional de los sujetos. En un estudio posterior, Valzelli y Bernasconi (1976) observaron que la inhibición por la clorpromacina de la conducta muricida inducida por aislamiento era, en cierta extensión, no-específica; es decir, era debida a una sedación general como resultado del efecto depresor de esta droga sobre el sistema nervioso central. Benton (1984), midiendo la agresividad de manera indirecta (por audición de gritos emitidos por el oponente), confirmó la reducción del número de combates por medio de la clorpromacina incluso a largo plazo (19 horas).

A lo largo de los años se han investigado otros neurolépticos resultando según Janssen y col. (1960) y Niemegeers y col. (1974) que las butirofenonas son más eficaces que la clorpromacina inhibiendo este tipo de agresión. Hay que hacer notar, sin embargo, que al igual que lo que ocurría con la

clorpromacina, surgen aquí dudas sobre la especificidad del efecto antiagresivo.

El mismo problema aparece en la investigación de otro tipo de neuroléptico, como es la clozapina. Mientras que algunos autores le confieren un efecto antiagresivo específico (Kostowski, 1978), otros como Delini-Stula y Vassout (1979) atribuyen el efecto antiagresivo de la clozapina a una sedación general debida a la utilización de altas dosis. Kostowski, en un estudio posterior con Rewwerski y col. (1979), observa que la clozapina tiene un efecto más suave que el espiroperidol, y siendo esta última droga un bloqueador de receptores dopaminérgicos más específico que la clozapina, el autor concluye que la agresividad inducida por aislamiento está modulada por la transmisión dopaminérgica.

En relación a la participación dopaminérgica, Krsiak y col. (1981) refiere que la estimulación de ataques en ratones aislados es debida a efectos dopaminérgicos (estimulación por apomorfina) y que la inhibición a efectos anticolinérgicos, serotoninérgicos o gabaérgicos. Eichelman (1979) corrobora lo dicho anteriormente, mientras que Mandel y col. (1979) sin descartar la participación catecolaminérgica, confiere un papel predominante a la serotonina y a la transmisión gabaérgica.

Por lo referido hasta ahora podemos concluir que no es claro el papel que juegan los neurolépticos en la reducción de la conducta agresiva inducida por aislamiento. Con todo, Delini-Stula afirma que con la posible excepción del supiride, los neurolépticos no poseen un efecto antiagresivo específico.

— *Agresión inducida por shock.* Los ataques dirigidos entre sí por pares de sujetos, cuando se sometían a shock eléctrico, fueron bloqueados por la administración de clorpromacina (Tedeschi y col., 1969).

De acuerdo con estos resultados están los trabajos posteriores realizados con diferentes neuropéptidos, Barkov (1973), utilizando el método de Tedeschi, observó que todos los neurolépticos probados (clorpromacina, perfemacina, trifloperacina y carbidina), inhibían los ataques, siendo la carbidina el que mayor efecto antiagresivo presentaba en relación con la menor sedación. Un posible mecanismo de inhibición por neurolépticos de este tipo de agresión podría ser, de acuerdo con Rogers y cols. (1976) un cambio en la sensibilidad al dolor mediado por la dopamina (DA).

En relación a la vía por la cual los neurolépticos inhiben este tipo de agresividad, parece estar clara una participación catecolaminérgica, adjudicándosele a la DA un papel facilitador, y un papel inhibitor a la noradrenalina (NA) (Anand y col., 1977; Rolinski, 1979). Pero no todos los autores están de acuerdo con esto último, Sheard (1979), Thoa (1972) adjudican un papel invertido a estos neurotransmisores, es decir, la NA sería facilitadora y la DA inhibitora, y esta última en todo caso no participaría directamente aumentando la agresión inducida por shock. En cuanto a otros neurotransmisores,

parece estar claro el papel inhibitor de la serotonina. Los sistemas colinérgico y gabaérgico están menos estudiados (Eichelman, 1979); aunque generalmente la activación del sistema colinérgico se ha relacionado con un aumento de la conducta agresiva, no siempre se han obtenido resultados concordantes.

— *Agresión inducida quirúrgicamente.* En la literatura, encontramos demasiados datos y muy dispersos a este respecto como para poder resumirlos, pero pueden hacerse ciertos comentarios. Gran número de experimentos realizados con lesiones cerebrales van dirigidos a la producción de conducta muricida y al estudio de su posterior supresión por drogas. Así, Miyamoto y col. (1980) observaron que la conducta muricida inducida en algunas ratas por lesión del núcleo accumbens, era inhibida por la clorpromacina y el haloperidol, pero también por otros compuestos no neurolépticos, por lo que no apoya la hipótesis de una implicación, al menos directa, de receptores dopaminérgicos. Hara (1984) indujo conducta muricida por bulbectomía que fue inhibida por un posterior tratamiento con clorpromacina inyectada en el hipotálamo lateral y área preóptica lateral, pero el efecto inhibitor en el hipotálamo lateral fue debido a un bloqueo adrenoceptor. Yamamoto (1978) refiere que la agresión inducida en ratas por lesiones del rafe era debida a una activación del sistema catecolaminérgico, y la reducción de la actividad del sistema serotoninérgico sería la responsable de la agresión inducida por lesiones del bulbo olfatorio. No hay, pues, una evidencia clara de un efecto inhibitor propiciado por el bloqueo dopaminérgico por medio de neurolépticos.

— *Agresión inducida por drogas.* Aunque son varias las drogas utilizadas para inducir agresión (Silverman, 1979) una de las más utilizadas es la apomorfina. La conducta agresiva así inducida fue suprimida por la mayoría de los neurolépticos. Kostowski (1978), Lal y col. (1975) sugieren que en la inhibición por haloperidol y morfina inducida por drogas participa un bloqueo de la transmisión dopaminérgica, aunque el mecanismo de acción de ambas drogas no sea el mismo. Gianutsos (1978) observó que la agresividad emergida por la retirada de haloperidol después de un tratamiento prolongado con dicha droga fue significativamente aumentada por la apomorfina, hecho éste que apoya la hipótesis de una participación dopaminérgica en la agresión. Olpe (1978) utilizó además de la apomorfina, la anfetamina, en ratas, resultando tener mayor eficacia la primera para producir agresividad. Después de ensayar un gran número de neurolépticos con distinta actividad bloqueadora de receptores DA, dedujo que la apomorfina induce el acto de morder mediante una estimulación de receptores DA, por lo que una posterior reducción por neurolépticos parece lógica.

— *Conducta muricida.* Por lo dicho hasta ahora, es lógico esperar ciertas diferencias en las investigaciones en cuanto al efecto de los neurolépticos

sobre la conducta muricida. En primer lugar, los resultados difieren en función de si se trata de una conducta muricida inducida o espontánea. Las divergencias aparecen también en cuanto a la especificidad del efecto antiagresivo de los neurolépticos. Así, por ejemplo, en la revisión que hace Delini-Stula, el autor se inclina, lo mismo que en el caso de la conducta agresiva inducida por aislamiento, por un efecto no específico excepto tal vez, el sulpiride. De acuerdo con esta idea de no especificidad están también los autores Fujiwara y col. (1980), Miyamoto y col. (1980). Por el contrario, otros autores adjudican a los neurolépticos un efecto específico inhibitor de la conducta muricida (Hara, 1984).

— *Agresión inducida por el modelo residente-intruso.* El paradigma residente-intruso parece un modelo más adecuado que los citados anteriormente para un estudio etofarmacológico de la conducta agresiva. Olivier y col. (1982, 1984) estudiaron el efecto de los neurolépticos sobre este tipo de agresión, obteniendo resultados en la línea de una inhibición no específica.

Benzodiazepinas

La síntesis de un compuesto con un heterociclo vecino al de las benzodiazepinas se realizó, por primera vez, en 1891. Pero su utilización clínica fue incluso posterior a la de los neurolépticos, en 1959. Actualmente se conocen más de 3.000 derivados de la estructura de las benzodiazepinas.

Perfil farmacológico

Además del efecto ansiolítico, de ahí su otra denominación, las benzodiazepinas producen también un efecto: hipnótico, anticonvulsivo, miorrelajante (generalmente a dosis elevadas), sedante (a dosis relativamente elevadas), amnésico y aumentan de manera clara la toma de agua y alimentos en los animales.

Es interesante señalar que a dosis fuertes suprimen todos los reflejos condicionados.

Presentan también una serie de efectos secundarios como disminución de la vigilancia, desórdenes de la memoria, desórdenes comportamentales (estados depresivos) y también, lo cual atañe especialmente al tema que tratamos, producen una reacción paradójica de hostilidad y agresividad (Lazartigues, 1984).

Clasificación

Se trata de sustancias que, según la clasificación de Delay y Deniker, se incluyen en los compuestos psicolépticos, concretamente dentro de los tranquilizantes, junto con otros compuestos como las piperacinas y carbamatos.

Dentro de las benzodiazepinas podemos establecer dos grupos:

— Ansiolítico (+) hipnótico (-): diazepam (Valium), clordiazepóxido (Librium), bromazepam (Lexatin), medazepam (Nobrium), lorazepam (Orfidal), etcétera.

— Hipnótico (+) ansiolítico (-): nitrazepam (Mogadon), triazolam, estazolam, etc.

Mecanismo de acción

No se sabe si todos los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas están bajo un mecanismo único de acción a nivel del sistema nervioso. Esquemáticamente puede decirse que todos los sistemas neuronales conocidos son modificados por la administración de benzodiazepinas, siendo particularmente activos en el sistema dopaminérgico mesocortical, que se pone en acción preferencialmente en las situaciones de estrés.

Se sabe, por otra parte, que existe una estrecha relación entre las benzodiazepinas y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), por lo que se ha intentado explicar cierto número de efectos de dichas drogas por una acción facilitadora o no de la transmisión gabaérgica.

Hoy día se admite que las benzodiazepinas producen una sensibilización de un tipo de receptores GABA por eliminación de una proteína inhibitora que estaría fijada a esos lugares receptores. Dicho de otra manera, los receptores GABA y receptores benzodiazepínicos, junto con otros elementos formarían una misma unidad funcional.

Efectos de las benzodiazepinas sobre la agresión

— *Agresión inducida por aislamiento.* El método de inducción de conducta agresiva por aislamiento ha sido ampliamente estudiado por Valzelli (1973), el cual diferenció las benzodiazepinas que producían un efecto antiagresivo, en ratones, independientemente del efecto miosedativo (clordiazepóxido, oxazepam, medazepam) de aquellas que conllevaban una miorrelajación (diazepam, nitrazepam, bromazepam). En ratas, observaron un efecto paradójico: después de ser sometidas a aislamiento, algunas ratas desarrollaban conducta muricida que no era inhibida por las benzodiazepinas utilizadas en el estudio. En ratas que resultaban «indiferentes» después del aislamiento, el clordiazepóxido inducía la conducta muricida.

Aunque la mayoría de los autores están de acuerdo en cuanto a un efecto inhibitor por las benzodiazepinas de la conducta agresiva inducida por aislamiento en ratones, las diferencias aparecen al tratar de conferir una mayor o menor especificidad a las distintas benzodiazepinas. Así, Delini-Stula (1979) atribuye un mayor efecto inhibitor en relación a la menor sedación al diazepam que al oxazepam. De los estudios realizados por Krasiak (1979, 1981, 1984), se obtienen resultados concordantes con los anteriores en cuanto al diazepam,

puesto que este autor concluye que el clordiacepóxido y el diacepam son las únicas benzodiazepinas que reducen la conducta agresiva a dosis que no producen sedación. Sin embargo, estas conclusiones no pueden ser definitivas ya que trabajos de otros investigadores no las ratifican. Crawley (1985) utilizando la conducta en campo abierto como medida de una actividad general, observó que la reducción que efectuaban el diacepam y el clordiacepóxido de la conducta agresiva podría ser debida a un efecto sedativo general. De acuerdo con esta no especificidad del efecto del diacepam están los resultados de Grimm (1982).

— *Agresión inducida por shock.* Aunque parece ser que este tipo de agresividad es inhibida por el diacepam, la especificidad de la acción es difícil de conocer. Gulati y col. (1986) observan una disminución dosis-dependiente tanto de la agresividad como de la actividad locomotora. Por otra parte, un derivado del diacepam, el clor-desmetildiacepam produce, según los trabajos de Traversa y col. (1985) y Kostowski (1981), un efecto paradójico, de manera que dosis bajas incrementan la lucha y las dosis altas la disminuyen.

— *Agresión inducida quirúrgicamente.* Essman (1978), en la revisión que lleva a cabo del efecto de las benzodiazepinas sobre la agresividad inducida de esta manera, opina que esta metodología queda aparte, tanto conceptual como comparativamente, de otros modelos de conducta agresiva. De todos modos, parece ser que existe un efecto antiagresivo de las benzodiazepinas sobre animales lesionados agresivos, aunque en roedores parecen ejercer menos efecto.

Esta metodología se utiliza muchas veces para inducir conducta muricida en ratas y se ha observado una reducción, gracias a las benzodiazepinas, de dicha conducta en ratas bulbectomizadas (Ueki, 1984).

— *Agresión inducida por drogas.* Kostowski y col. (1986) utilizan este método para investigar compuestos y dilucidar si se trata de agentes con propiedades farmacológicas semejantes a las benzodiazepinas. Así observaron que el alprazolam, al igual que el diacepam, es más efectivo suprimiendo la conducta agresiva inducida por clonidina que el adinazolam.

Es interesante señalar que algunas veces son las propias benzodiazepinas (clordiacepóxido) administradas crónicamente las que se utilizan como drogas conductoras de agresividad para posteriores estudios con otros agentes farmacológicos.

— *Conducta muricida.* Aunque ya hemos citado ciertos trabajos referidos al efecto de las benzodiazepinas sobre este tipo de agresión, haremos alguna mención más que pueda ser aclaratoria. Los trabajos de Ueki (1984) muestran una supresión por las benzodiazepinas de la conducta muricida inducida por lesiones del bulbo olfatorio. Kamei y col. (1975) obtienen también reducción de conducta muricida, esta vez inducida por shock, por tratamiento con clordiacepóxido aunque a dosis que producen cierta neurotoxicidad. Pero cuando

se trata de una conducta muricida espontánea los resultados son más contradictorios (Delini-Stula y Vassout, 1979), encontrándose incluso trabajos en los que se observa una clara inducción o aumento de tal conducta (Leaf y col., 1975). En un estudio más reciente Leaf y col. (1984) refieren que el diacepam y clordiacepóxido aumentan la conducta muricida y que el oxacepam, aunque paradójicamente tiene menor tendencia a inducir agresión en humanos, la induce más potentemente que el clordiacepóxido.

Un posible mecanismo por el cual las benzodiazepinas inducirían este tipo de conducta nos lo da Kozak (1984). Según este autor, el diacepam, alprazolam y clordiacepóxido inhiben la actividad del locus-coeruleus que en condiciones normales produce inhibición de la conducta muricida.

— *Agresión inducida por el modelo residente-intruso.* Este modelo ha sido utilizado sobre todo en el estudio de las benzodiazepinas. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el clordiacepóxido inhibe la conducta agresiva de los residentes, pero siempre que se utilicen dosis superiores a 10 mg/kg (Olivier, 1984). Sin embargo, a dosis más bajas y según otros autores incrementa la agresividad (Krsiak y col., 1979).

El paradigma residente-intruso ha resultado especialmente adecuado para observar la interacción entre sujetos dependiendo de si están o no tratados con drogas (interacción droga-pareja tratada). Así, en el trabajo antes citado de Grimm (1982) se afirma que la relación dominancia-sumisión de pares de ratones puede ser invertida por acción de las benzodiazepinas. Se observó que el intruso tratado con diacepam, administrado tanto aguda como crónicamente, reducía ataques del residente, produciéndose un concomitante aumento de ataques por los intrusos. De acuerdo con este trabajo está el realizado por File (1982) quien afirma que los cambios producidos por el tratamiento con clordiacepóxido y loracepam durante varios días en los intrusos inducen una disminución de agresividad en los residentes. En contraposición con estos resultados están los de Sieber (1982), con diacepam, y Yoshimura (1984), con clordiacepóxido. Utilizando también el modelo residente-intruso observaron que el tratamiento con benzodiazepinas de intrusos implicaba un aumento de agresividad de residentes.

En otros modelos como el de la agresión intra-grupo de Zwirner (1975), se observa también el efecto paradójico en concordancia con lo dicho por Krsiak (1979). A bajas dosis, el clordiacepóxido aumentaba la agresividad, posiblemente debido a una estimulación producida por el efecto desinhibidor. Las dosis altas, por el contrario, por medio de un efecto depresivo, la disminuían.

Conclusiones

Como señalábamos al comienzo de este trabajo, la mayor parte de los fármacos alteran el funciona-

miento de más de un neurotransmisor. Además, una determinada modificación conductual puede hallarse modulada por varios sistemas neuronales. Por otra parte, la contradicción existente entre algunos de los resultados expuestos a lo largo de esta revisión puede ser debida a diversas razones:

- diferentes técnicas utilizadas para comprobar y evaluar la agresión,
- variaciones diarias y anuales, tanto en la intensidad de la agresión como en la actividad monoaminérgica de los roedores,
- distintas técnicas empleadas para medir la producción de monoamina cerebral,
- la edad de los animales utilizados en la experimentación,
- etcétera.

Respecto a los antidepresivos cabe concluir que difieren cualitativamente unos de otros con respecto a la capacidad para suprimir la agresión inducida por aislamiento. Puede decirse que, en líneas generales, no inhiben la agresión inducida por shock más que a dosis que producen abierto deterioro de la motricidad. Por otra parte, parece que la conducta agresiva inducida quirúrgicamente no es bloqueada selectivamente por antidepresivos. Sin embargo, estos fármacos han demostrado ser excelentes inhibidores de la conducta muricida de una forma selectiva, siendo las principales vías implicadas al serotoninérgica y colinérgica.

En el caso de los neurolepticos, podría decirse, a la luz de las investigaciones hechas en animales, que existe una aceptación general de que tienen la capacidad de disminuir la agresividad, aunque hay ciertas discrepancias en cuanto a si el efecto es específico o por el contrario es debido a una sedación general como resultado del efecto depresor de estas drogas sobre el sistema nervioso central. Hemos apuntado, a lo largo de este trabajo, varios mecanismos por los cuales los neurolepticos podrían presentar un efecto antiagresivo: interferencia con el sistema motor y reducción de la capacidad de respuesta. Puede ocurrir también, como señala Silverman (1978) para el caso de la clorpromacina, una inhibición competitiva por otro tipo de conducta. Finalmente, puede suceder que la agresión sea selectivamente reducida porque constituya la forma de comportamiento más vulnerable en la situación particular del sujeto y de experimentación.

La complejidad de la relación entre las benzodiazepinas y conducta agresiva en animales y humanos deriva de los efectos positivos y paradójicos de estos agentes. Este efecto paradójico depende del contexto en que sea emitida la conducta agresiva, así como de otros factores de los cuales es fundamental el estado afectivo o emocional del sujeto. Ya hemos señalado que una posible interpretación de este fenómeno era que ocurría una eliminación de la inhibición interna por medio de la administración de benzodiazepinas, efecto este que podría ser útil en pacientes que

carecen de confianza en sí mismos. El conocimiento del mecanismo de acción de estas drogas podría ayudar a comprender mejor estos efectos. Essman (1978) señala que aquellos factores que contribuyen al efecto pro-agresivo paradójico de las benzodiazepinas —variables motivacionales (frustración, dominancia, etc.)— afectan a esteroides adrenocorticales; por ello, establece la hipótesis de que la modificación de la conducta agresiva con benzodiazepinas podría ser el resultado de una interacción con los efectos periferales endocrinos y control central de retroalimentación.

En los últimos años, gran número de trabajos han ido encaminados a estudiar qué tipo de receptores están implicados en la modulación de la conducta agresiva por medio de las benzodiazepinas. Existe una hipótesis ampliamente admitida de que estas drogas son antiagresivas por poseer la propiedad de potenciar la neurotransmisión gabaérgica, aunque sin excluir la participación de otros neurotransmisores.

Referencias

- Anand, M.; Gupta, G. P., y Bhargaba, K. D. (1977): «Modification of electroshock fighting by drugs known to interact with dopaminergic and noradrenergic neurons in normal and brain lesioned rat», *Communications J. Pharm. Pharmac.*, 29, 437-439.
- Barkov, N. K. (1973): «Effect of neuroleptics on aggressive behavior», *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 6, 2, 119-121.
- Benton, D. (1981): «The measurement of aggression in the laboratory». En P. F. Brain y D. Benton (eds.): *The Biology of Aggression*, Alphenaan den Rijn, The Netherlands, Sijthoff & Noordhoff, 487-503.
- Benton, D. (1984): «The long-term effects of naloxone, dibutylryl cyclic CMP, and chlorpromazine on aggression in mice monitored by and automated device», *Aggressive Behavior*, 10, 2, 79-91.
- Brain, P. F. (1981): «Differentiating types of attack and defense in rodent». En P. F. Brain y D. Benton (eds.): *Multidisciplinary Approaches to Aggression Research*, Amsterdam, Biomedical Press, 53-78.
- Carlton, P. L. (1963): «Cholinergic mechanisms in the control of behavior by the brain», *Psychol. Rev.*, 70, 19-39.
- Cole, H. G., y Wolf, H. H. (1966): «The effects of some psychotropic drugs on conditioned avoidance and aggressive behavior», *Psychopharmacology*, 8, 389-396.
- Crawley, J. N. (1985): «Exploratory behavior models of anxiety in mice», *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 9, 1, 37-44.
- Crowley, T. J. (1972): «Dose-dependent facilitation or suppression of rat fighting by amphetamine, phenobarbital or imipramine», *Psychopharmacologia*, 27, 213-222.
- Davanzo, J. P., y cols. (1966): «Pharmacological and biochemical studies in isolation-induced fighting in mice», *Psychopharmacologia*, 9, 210-219.
- Delini-Stula, A., y Vassout, A. (1979): «Differential effects of psychoactive drugs on aggressive responses in mice and rats». En M. Sandler (ed.): *Psychopharmacology of Aggression*, New York, Raven Press, 41-61.
- Delini-Stula, A., y Vassout, A. (1981): «The effect of antidepressants on aggressiveness induced by social deprivation in mice», *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 14, Suppl. 1, 33-41.

- Deniker, P. (1972): «Essai de classification de médicaments psychotropes», *Rev. Prat.*, 32, 4423-4435.
- Eichelman, L., y Barchas, J. (1975): «Facilitated shock-induced aggression following antidepressive medication in the rat», *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 3, 601-604.
- Eichelman, B. (1979): «Role of biogenic amines in aggressive behavior». En M. Sandler (ed.): *Psychopharmacology of Aggression*, New York, Raven Press, 61-93.
- Eisenstein, N.; Iorio, L. C., y Clody, D. E. (1982): «Role of serotonin in the blockade of muricidal behavior by tricyclic antidepressants», *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17, 4, 847-849.
- Essman, W. B. (1978): «Benzodiazepines and aggressive behavior». En Th. A. Ban y cols. (eds.): *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, vol. 13, Basel, S. Karger, 13-28.
- Ferrari, F. (1985): «Behavioural pharmacology of imidazole, a potential antidepressant agent», *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 277, 2, 303-312.
- File, S. E. (1982): «Colony aggression: effects of benzodiazepines on intruder behavior», *Physiological Psychology*, 10, 4, 413-416.
- Fujiwara, M., y cols. (1980): «Effects of psychotropic drugs on D9 Tetrahydrocannabinol-induced long-lasting muricide», *Psychopharmacology*, 68, 1, 7-13.
- Gianutsos, G., y Lal, H. (1976): «Blockade of apomorphine-induced aggression by morphine or neuroleptics: differential alteration by antimuscarinics and naloxone», *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 4, 6, 639-642.
- Gianutsos, G., y cols. (1978): «Similarities and contrasts between the effects of amphetamine and apomorphine in rats chronically treated with haloperidol», *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, 2, 2, 161-167.
- Goldberg, M. E., y Horovitz, Z. P. (1978): «Antidepressants and aggressive behavior». En Th. A. Ban y cols. (eds.): *Mod. Probl. Pharmacopsych.*, vol. 13, Basel, S. Karger, 29-52.
- Goldberg, M. E., y Horovitz, Z. P. (1978): «Antidepressants and aggressive behavior». En Th. A. Ban y cols. (eds.): *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*, vol. 13, Basel, S. Karger, 29-52.
- Grimm, V., y Zelikovitch, A. (1982): «Aspects of social interaction in "antiaggression-drugs" treated mice and in their nontreated opponents», *Aggressive Behavior*, 8, 2, 169-171.
- Gulati, A., y cols. (1986): «Upregulation of brain benzodiazepine receptors by electroconvulsive shocks», *Pharmacol. Res. Commun.*, 18, 6, 581-589.
- Hara, Ch.; Watanabe, S., y Ueki, S. (1984): «Anti-muricide mechanisms of chlorpromazine and imipramine in OB rats: adrenoreceptors and hypothalamic functions», *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 21, 2, 267-272.
- Horovitz, Z. P.; Ragozzino, P. W., y Leaf, R. C. (1965): «Selective block of rat mouse-killing by antidepressant», *Life Sci.*, 4, 1909-1912.
- Horovitz, Z. P., y Leaf, R. C. (1966): «The effects of direct injections of psychotropic drugs on the amygdala of rats and the relationship to antidepressant site of action», *Proc. 5th Congr. Int. Neuropsychopharmacol.*, 1042.
- Janssen, P. A.; Jagenau, A. H., y Niemegeers, C. J. E. (1960): «Effects of various drugs on isolation-induced fighting behavior of male mice», *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 129, 471-475.
- Jenner, P., y Marsden, C. D. (1983): «Neuroleptics». En D. G. Grahame-Smith y P. J. Cowen (eds.): *Preclinical Psychopharmacology*, Amsterdam, Excerpta Medica.
- Kamei, Ch., y cols. (1975): «Effects of antidepressant drugs on amygdaloid after-discharge in rats», *Japanese Journal of Pharmacology*, 25, 4, 359-365.
- Kostowski, W., y cols. (1981): «Some behavioral effects of chlorodesmethyl diazepam and lorazepam», *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 33, 6, 597-602.
- Kostowski, W. (1978): «Effects of sedatives and major tranquilizers on aggressive behavior». En Th. A. Ban y cols. (eds.): *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, vol. 13, Basel, S. Karger, 1-13.
- Kotowski, W., y cols. (1984): «Activity of desipramine, fluoxetine and nomifensine on spontaneous and p-CPA-induced muricidal aggression», *Pharmacol. Res. Commun.*, 16, 3, 265-271.
- Kostowski, W.; Valzelli, L., y Baiguerra, G. (1986): «Effect of chronic administration of alprazolam and adinazolam on clonidine- or apomorphine-induced aggression in laboratory rodents», *Neuropharmacology*, 25, 7, 757-761.
- Kozak, W.; Valzelli, L., y Garattini, S. (1984): «Anxiolytic activity on locus coeruleus-mediated suppression of muricidal aggression», *Eur. J. Pharmacol.*, 105, 3-4, 323-326.
- Krsiak, M. (1979): «Effects of drugs on behaviour of aggressive mice», *Br. J. Pharmacol.*, 65, 3, 525-533.
- Krsiak, M., y cols. (1981): «Drug effects on attack, defense and escape in mice», *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 14, Suppl. 1, 49-52.
- Krsiak, M., y cols. (1984): «Can social and agonistic interactions be used to detect anxiolytic activity of drugs», *Progress in Clinical and Biological Research*, 167, 93-114.
- Lal, H.; Gianutsos, G., y Puri, S. K. (1975): «A comparison of narcotic analgesics with neuroleptics on behavioral measures of dopaminergic activity», *Life Sciences*, 17, 1, 29-34.
- Lazartigues, A. (1984): *Mémento Pratique des Psychotropes*, Paris, Techniques Médicales.
- Leaf, R. C.; Lerner, L., y Horovitz, Z. P. (1969): «The role of the amygdala in the pharmacological and endocrinological manipulation of aggression». En S. Garattini y E. B. Sigg (eds.): *Aggressive Behavior*, 120-131.
- Leaf, R. C., y cols. (1975): «Chlordiazepoxide and diazepam induced mouse killing by rats», *Psychopharmacologia*, 44, 23-28.
- Leaf, R. C., y cols. (1984): «Oxazepam induced mouse killing by rats», *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 20, 2, 311-313.
- Lipton, M. A.; Di Mascio, A., y Killam, K. F. (1982): *Psicofarmacología*, Barcelona, España.
- Maj, J., y cols. (1985): «The central action of carbamazepine as a potential antidepressant drug», *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 37, 1, 47-56.
- Maj, J.; Mogilnicka, E., y Kordecka-Magiera, A. (1980): «Effects of chronic administration of antidepressants drugs on aggressive behavior induced by clonidine in mice», *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 13, 2, 153-154.
- Maj, J.; Mogilnicka, E., y Kordecka, A. (1979): «Chronic treatment with antidepressants drugs: potentiation of apomorphine-induced aggressive behaviour in rats», *Neurosci. Lett.*, 13, 3, 337-341.
- Mandel, P.; Mack, G., y Kempdf, E. (1979): «Molecular basis of some models of aggressive behavior». En M. Sandler (ed.): *Psychopharmacology of Aggression*, New York, Raven Press, 95-111.
- Martí Carbonell, M. A. (1985): «Sobre los tipos de agresión en animales», *Revista de Psicología General y Aplicada*, 40, 6, 1187-1198.
- Miczek, K. A.; Kruk, M. R., y Olivier, B. (1984): *Ethopharmacological aggression research*, New York, Alan R. Liss, Inc.
- Miyamoto, M.; Saji, Y., y Nagawa, Y. (1980): «Behavioral changes following lesioning of the nucleus accumbens and effects of centrally acting drugs in rats», *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 74, 4, 227-238.
- Moyer, K. E. (1968): «Kinds of aggression and their

- physiological basis», *Commun. Behav. Biol.*, part A, 2, 65-87.
- Niemegeers, C. J. E., y cols. (1974): «Azaperone, a sedative neuroleptic of the butyrophenone series with pronounced anti aggressive and anti shock activity in animals». *Arzneimittel-Forsch.*, 24, 11, 1798-1806.
- Olivier, B., y Van Dale, D. (1982): «Social behaviour in rats and mice: an ethological based model for differentiating psychoactive drugs», *Aggressive Behavior*, 8, 2, 163-168.
- Olivier, B., y cols. (1984): «Behavioural effects of psychoactive drugs on agonistic behaviour of male territorial rats (resident-intruder model)». En K. A. Miczek, M. R. Kruk y B. Olivier (eds.): *Ethopharmacological Aggression Research*, New York, 137-157.
- Olpe, H. R. (1978): «Pharmacological manipulation of the automatically recorder biting behavior evoked in rats by apomorphine», *European Journal of Pharmacology*, 51, 441-448.
- Rewerski, W.; Kostowski, W., y Piechocki, T. (1979): «Effects of some neuroleptic drugs on aggressive behaviour in isolated mice», *Acta Physiol. Pol.*, 30, 2, 295-298.
- Rogers, R. J., y cols. (1976): «Shock-induced aggression and pain sensitivity in the rat: catecholamine involvement in the corticomedial amigdala», *Aggressive Behavior*, 2, 3, 193-204.
- Rolinski, Z. (1979): «The role of the catecholaminergic system in footshock-induced fighting in mice», *Psychopharmacology*, 65, 3, 285-290.
- Salama, A. I., y Goldberg, M. E. (1970): «Neurochemical effects of imipramine and amphetamine in aggressive mouse-killing (muricidal) rats», *Biochem. Pharmacol.*, 19, 2023-2032.
- Scatton, B. (1981): «Modes d'actions des neuroleptiques». En H. Cuhe, A. Gerard, H. Loo y E. Zarifian (eds.): *Seminaires de Psychiatrie Biologique*, Paris, Eds. Med. F.F., 127-149.
- Sheard, M. (1979): «The role of drugs affecting catecholamines on shock-elicited fighting in rats». En E. Usdin (ed.): *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*, New York, Pergamon Press.
- Shibata, S., y cols. (1984): «Effects of chronic administration of antidepressants on mouse-killing behavior (muricide) in olfactory bulbectomized rats», *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 21, 2, 225-230.
- Sieber, B., y cols. (1984): «Behavioural effects of hashish in mice in comparison with other psychoactive drugs», *Gen. Pharmacol.*, 13, 4, 315-320.
- Silverman, A. P. (1979): «Aggression in a social context: what can drugs do?». En M. Sandler (ed.): *Psychopharmacology of Aggression*, New York, Raven Press, 21-41.
- Silverman, A. T. (1978): *Animal Behaviour in the Laboratory*, London, Chapman & Hall.
- Sofia, R. D. (1969): «Effects of centrally active drugs in experimentally induced aggression in rodents», *Life Sci.*, 8, 705-716.
- Strickland, J. A., y Davanzo, J. P. (1986): «Must antidepressants be anticholinergic to inhibit muricide?», *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24, 1, 135-137.
- Tedeschi, D. H., y cols. (1969): «Pharmacological analysis of foot-shock induced fighting behaviour». En S. Garattini y E. B. Sigg (eds.): *Aggressive Behaviour*, Amsterdam, Excerpta Medica, 245-252.
- Tedeschi, R. E., y cols. (1959): «Effect of various centrally acting drugs on fighting behaviour of mice». *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 125, 8-34.
- Thoa, N. B.; Eichelman, N. B., y NG, K. Y. (1972): «Shock-induced aggression: effect of 6-hydroxydopamine and other pharmacological agents», *Brain Research*, 43, 467-475.
- Traversa, V., y cols. (1985): «Effects of caffeine and chlor-desmethyldiazepam on fighting behavior of mice with different reactivity baselines», *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23, 2, 237-241.
- Ueki, S., y cols. (1984): «Behavioral effects of brotizolam, a new thienotriazolodiazepine derivative», *Jpn. J. Pharmacol.*, 35, 3, 287-299.
- Valzelli, L. (1967): «Drugs and aggressiveness». En Garattini y Shore (eds.): *Advances in Pharmacology*, vol. 5, Amsterdam, Excerpta Medica, 79-106.
- Valzelli, L. (1973): «The isolation syndrome in mice», *Psychopharmacologia*, 31, 305-320.
- Valzelli, L. (1973): «Activity of benzodiazepines on aggressive behavior in rats and mice». En S. Garattini, E. Muscini y L. O. Randall (eds.): *The Benzodiazepines*, New York, Raven Press, 405-417.
- Valzelli, L. (1983): «*Psicobiología de la Agresión y la Violencia*, Madrid, Alhambra.
- Valzelli, L., y Bernasconi, S. (1971): «Differential activity of some psychotropics drugs as a function of emotional level in animals», *Psychopharmacologia*, 120, 91-96.
- Valzelli, L., y Bernasconi, S. (1976): «Psychoactive drug effect on behavioural changes induced by prolonged socio-environmental deprivation in rats», *Psychol. Med.*, 612, 271-276.
- Welch, B. L., y Welch, A. S. (1968): «Rapid modification of isolation-induced aggressive behavior and elevation of brain catecholamines and serotonin by the quick-acting monoamine-oxidase...», *Comm. Behav. Biol.*, 1, 347-351.
- Yamamoto, T., y Ueki, S. (1978): «Effects of drugs on hyperactivity and aggression induced by raphe lesions in rats», *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 9, 6, 821-826.
- Yen, C. Y., y col. (1959): «Ataractic suppression of isolation-induced aggressive behavior», *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 123, 179-185.
- Yoshimura, H., y Ogawa, M. (1984): «Pharmacological analysis of agonistic behavior between resident and intruder mice: effects of psychotropic drugs», *Folia Pharmacol. Jpn.*, 84, 2, 221-228.
- Zwirner, P. P., y cols. (1975): «Inter-groupe aggression in mice. A new Method for testing the effects of centrally active drugs», *Psychopharmacologia*, 45, 2, 133-138.