

Neurobiología de la agresividad y la violencia

Larry J. Siever, M.D.

Se estima que los actos de violencia provocan 1.430.000 muertes anuales en todo el mundo. Aunque la violencia puede producirse en muchos contextos, los actos individuales de agresión explican la mayoría de los casos. En algunos individuos, los actos repetitivos de violencia tienen sus raíces en una vulnerabilidad neurobiológica subyacente que sólo ahora empieza a comprenderse. La incapacidad de los sistemas de control «desde arriba» de la corteza prefrontal para modular los actos agresivos desencadenados por los estímulos provocadores de ira parece desempeñar un papel importante. Interviene un desequilibrio entre las influencias reguladoras prefrontales y la hipersensibilidad de la amígdala y de otras regiones límbicas implicadas en la evaluación afectiva. Una facilitación serotoninérgica insuficiente

del control «desde arriba», una estimulación catecolaminérgica excesiva y desequilibrios subcorticales de los sistemas glutamatérgicos/gabaminérgicos, así como una alteración de los sistemas de neuropéptidos implicados en la regulación del comportamiento afiliativo pueden contribuir a las anomalías de estos circuitos. Por lo tanto, las intervenciones farmacológicas con agentes como los estabilizadores del estado de ánimo, que reducen la irritabilidad límbica, o los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), que pueden aumentar el control «desde arriba», así como las intervenciones psicosociales dirigidas a desarrollar habilidades de afrontamiento alternativas y a reforzar los retrasos que permitan la reflexión, pueden tener utilidad terapéutica.

Am J Psychiatry (Ed Esp) 2008; 11:399-411

Am J Psychiatry 2008; 165:429-442

Desgraciadamente, la agresividad y la violencia humanas son fenómenos ubicuos que tienen costos sustanciales para nuestra sociedad. Los medios de comunicación documentan a diario los efectos perjudiciales de la agresividad y la violencia. La violencia (definida como un comportamiento hostil, lesivo o destructivo frecuentemente causado por la frustración) puede ser colectiva o individual. A menudo se le pide al profesional de la salud mental que evalúe formas patológicas de agresión individual en contextos clínicos, forenses y escolares, y a pesar de ello las causas y el tratamiento de la agresión y la violencia patológicas son mal comprendidas e insuficientemente estudiadas (1). Aunque los fundamentos de la agresividad humana son claramente multifactoriales, e incluyen factores políticos, socioeconómicos, culturales, médicos y psicológicos, también resulta evidente que algunas formas de agresividad patológica, como la agresividad impulsiva (que se produce en un contexto de excitación emocional y provocación), tienen una neurobiología subyacente que sólo ahora empieza a comprenderse. En esta revisión, después de definir la agresividad, su prevalencia y su fenomenología, se abordará la neurobiología de la agresividad, especialmente la de las formas patológicas de agresividad impulsiva, y se analizarán los circuitos implicados, tanto corticales como subcorticales, así como el papel de los neuromoduladores en el inicio y la supresión de la agresividad.

Definiciones de agresividad

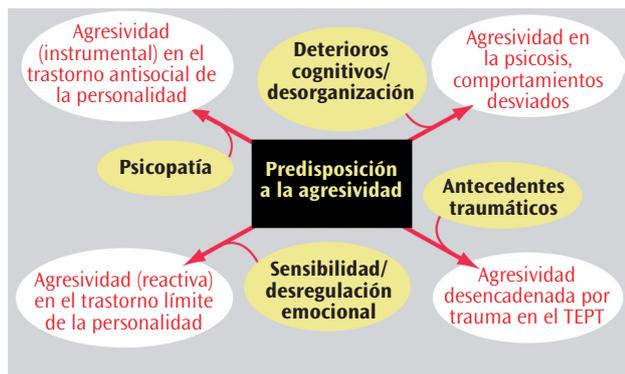
La agresividad puede clasificarse de varias maneras, por ejemplo, según el objetivo de la agresión (p. ej., dirigida a uno mismo o a otras personas), según el modo de agresión (p. ej., física o verbal, directa o indirecta) o según la causa de la agresión (p. ej., médica). La clasificación utilizada más ampliamente y, tal vez, la que tiene más valor heurístico, es la que establece una distinción entre la agresión premeditada y la

impulsiva. La agresión premeditada es un comportamiento planificado que, típicamente, no se asocia con la frustración o la respuesta a una amenaza inmediata. Esta forma de agresión también se ha denominado depredadora, instrumental o activa (2-4). La violencia premeditada no siempre se acompaña de excitación neurovegetativa y se planifica pensando en objetivos claros. En ocasiones, esta forma de agresión es tolerada por la sociedad, como sucede en tiempos de guerra. En cambio, la agresión impulsiva se caracteriza por niveles elevados de excitación neurovegetativa y es desencadenada por una provocación asociada a emociones negativas como la ira o el miedo (2, 3). Habitualmente representa una respuesta a un estrés percibido. La agresión impulsiva, denominada también agresión reactiva, agresión afectiva o agresión hostil, se vuelve patológica cuando las respuestas agresivas son exageradas frente a la provocación emocional. Cuando una amenaza es peligrosa e inminente, esta agresión no premeditada puede considerarse defensiva y, por lo tanto, parte del repertorio normal del comportamiento humano. Por lo tanto, la línea divisoria entre la agresión patológica y la impulsiva y las formas de agresión más normales no es clara y evidente, y los individuos con agresión patológica pueden experimentar o racionalizar su violencia o agresión como si estuvieran dentro de los límites de la agresión protectora o defensiva normal.

Epidemiología y genética

En un informe reciente, la Organización Mundial de la Salud estimó que 1.430.000 individuos al año, en todo el mundo, mueren a causa de la violencia autoinfligida o interpersonal (excluyendo los conflictos armados), con una cifra mucho más elevada de víctimas no mortales de la violencia (1), siendo la mayoría de los episodios actos no planeados que reflejaban agresión impulsiva. Los actos de agresión episódica o intermitente son característicos del trastorno explosivo intermi-

FIGURA 1. Predisposición a la agresividad y diagnóstico psiquiátrico



tente, definido a partir de criterios integrados de investigación, con una prevalencia a lo largo de la vida en la población del 7,3 % (5, 6). Se ha publicado que una cuarta parte de todos los varones y en torno a la mitad de esta proporción de las mujeres refieren actos de agresión física después de los 18 años (7).

Los estudios de gemelos y familiares sugieren que la agresividad, especialmente la irritable/impulsiva (frente a la premeditada), tiene un componente hereditario notorio (44-72 %) (8, 9), en concordancia con un metaanálisis de más de 20 estudios de gemelos (10, 11). Las interacciones entre los genes y el entorno desempeñan un papel crucial en la agresividad y en los comportamientos antisociales (8, 12). Los factores ambientales abarcan factores familiares, incluyendo la observación o la experimentación de la agresión durante la infancia o la adolescencia, y factores culturales y económicos que conducen a la agresión (13-15). Los individuos con un riesgo biológico de agresión pueden ser especialmente vulnerables al efecto de la adversidad psicosocial (16). Por ejemplo, los genes del transportador de la serotonina y de la monoaminooxidasa tipo A (MAO-A) interactúan con el maltrato infantil y la adversidad y predisponen a la violencia (17-19).

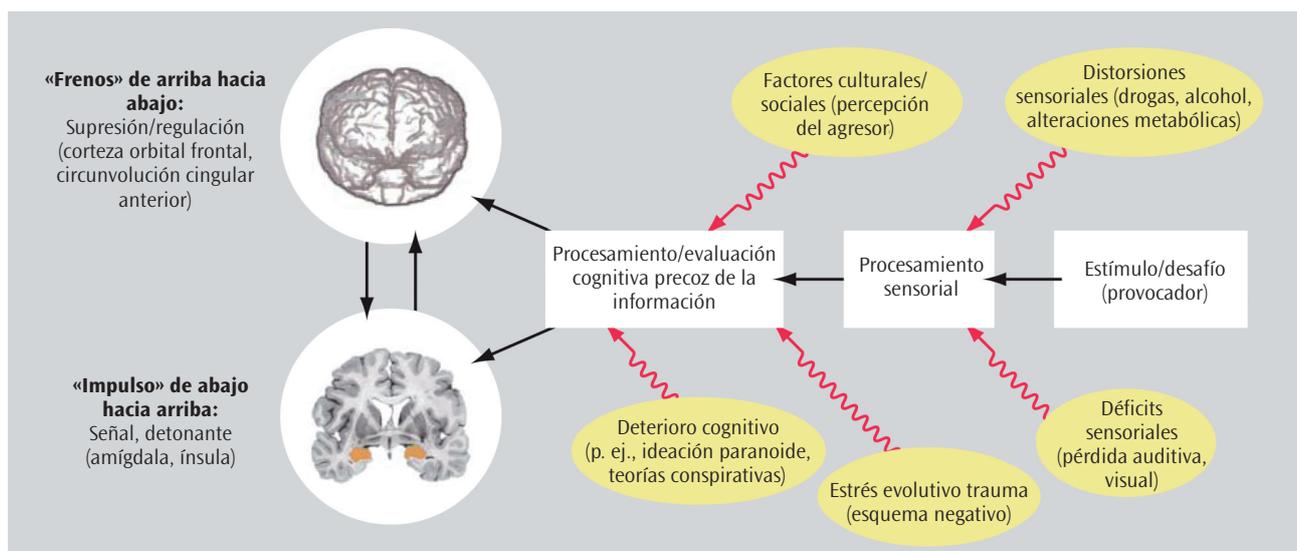
La agresión episódica e impulsiva de tipo verbal y físico puede asociarse con diversos trastornos psiquiátricos y se observa a menudo en los trastornos de la personalidad, como el trastorno límite y el antisocial de la personalidad. Las consecuencias de estos comportamientos pueden ser graves e incluir los malos tratos y las lesiones a la pareja, la pérdida de empleo, la agresión criminal, la violación o el asesinato. Entre los delincuentes violentos, el 47 % de los varones y el 21 % de las mujeres tienen trastorno antisocial de la personalidad (20).

Fenomenología

Como ilustra la figura 1, la predisposición a la agresividad puede manifestarse de modo diferente en función del contexto psicopatológico amplio en el que se produce. Por ejemplo, en el contexto de la psicopatía, caracterizado por una falta de empatía y por un comportamiento simplista/insensible hacia los demás, esta predisposición puede manifestarse a través de la agresión instrumental, con los actos antisociales e incluso criminales característicos del trastorno antisocial de la personalidad. Cuando la predisposición se asocia con un deterioro cognitivo o con desorganización y deterioro de la evaluación de la realidad coexistentes, la agresividad puede manifestarse a tra-

vés de comportamientos psicóticos o muy desviados, como sucede en el asesinato, la violación y los asesinatos múltiples. Cuando este tipo de predisposición a la agresividad se produce en un individuo predispuesto a la ansiedad que posteriormente se expone a un trauma, pueden observarse actos agresivos provocados por estímulos que evocan el trauma original, como sucede en el contexto del trastorno por estrés postraumático (TEPT). Cuando se combina con una sensibilidad y desregulación emocional extremada, es frecuente que se produzcan agresiones impulsivas o reactivas en un contexto interpersonal, como sucede en el trastorno límite de la personalidad. La predisposición a la agresión puede verse acrecentada por un estado de ánimo alterado o por un estado de ansiedad, como sucede en el trastorno bipolar, el trastorno de ansiedad generalizada o el trastorno de angustia (21). La agresión y la violencia episódicas a menudo acompañan a la demencia. Es posible que la comorbilidad más frecuente se dé con un trastorno por abuso de sustancias, que contribuye tanto a las distorsiones cognitivas como a la falta de inhibición asociadas con el abuso de sustancias como el alcohol o los estimulantes.

En cualquiera de estos contextos, la agresividad impulsiva puede considerarse como un umbral de activación más bajo para las respuestas motrices agresivas frente a estímulos externos sin una reflexión adecuada ni consideración hacia las consecuencias adversas del comportamiento. Esta diátesis agresiva puede conceptualizarse como un desequilibrio entre el control «desde arriba», o «frenos», proporcionado por la corteza orbital frontal y la corteza cingular anterior, que intervienen en la calibración del comportamiento frente a estímulos sociales y las expectativas pronósticas de recompensa y castigo (2), modulando o suprimiendo el comportamiento agresivo con consecuencias negativas, y los «impulsos» «desde abajo» excesivos desencadenados por las regiones límbicas, como la amígdala o la ínsula. Como muestra la figura 2, un estímulo emocional provocador o desafiante, que hace las veces de detonante del episodio agresivo, será procesado inicialmente por los diversos centros de procesamiento auditivos, visuales y sensoriales. En esta fase, los déficit sensoriales, como los deterioros auditivos o visuales, así como las distorsiones sensoriales que pueden provocar las drogas, el alcohol o los trastornos metabólicos secundarios a enfermedad, pueden dar lugar a impresiones sensoriales incompletas o distorsionadas, que a su vez pueden aumentar la probabilidad de que el estímulo sea percibido como una amenaza o una provocación. Tras el procesamiento sensorial, la evaluación de los estímulos se producirá primero en los centros de procesamiento de la información social y, en última instancia, en regiones de asociación de orden más elevado entre las que se incluyen las cortezas prefrontal, temporal y parietal. Estas fases iniciales de procesamiento de la información pueden ser influidas por factores culturales y sociales que modularían la percepción de la provocación, pueden sufrir una distorsión debido a deterioros cognitivos secundarios a déficit del procesamiento de la información que dan lugar a una tendencia a la ideación suicida o a las ideas de referencia, y pueden estar sesgadas por esquemas negativos que pueden depender de una fuente de estrés/trauma durante el desarrollo o de experiencias negativas persistentes que reducen la confianza. En última instancia, el procesamiento de estos estímulos en relación con el condicionamiento emocional del pasado codificado en la amígdala y en las regiones límbicas relacionadas «desencadenará» una acción agresiva, mientras que la corteza orbital frontal y la circunvolución cingular anterior modularán «desde arriba» estas

FIGURA 2. Iniciación y modulación de la agresividad^a

^a Figura adaptada/modificada con autorización de S.J. DeArmond et al., «Structure of the Human Brain: A Photographic Atlas, Third Edition» [Oxford University Press, New York, 1989]. Copyright © Oxford University Press. En Davidson et al., Science 2000; 289:591 aparece una versión modificada de esta figura.

respuestas emocionales y comportamientos y suprimirán los comportamientos con consecuencias negativas.

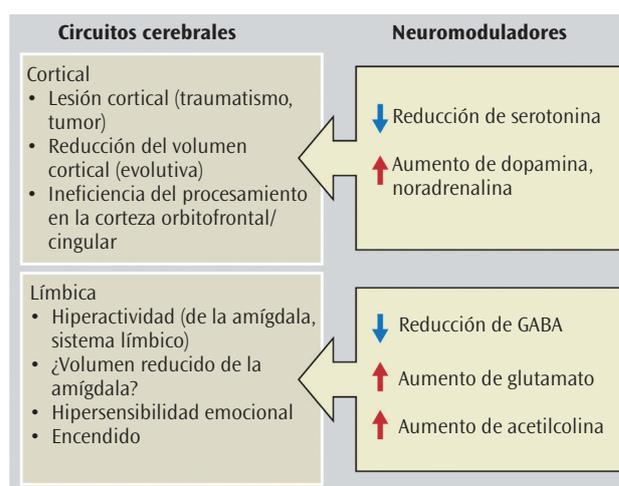
Un desequilibrio entre los «impulsos» límbicos y los mecanismos de control prefrontal puede ser importante para un espectro de enfermedades psiquiátricas provocadas por estímulos negativos, que incluye no sólo los trastornos agresivos caracterizados por comportamientos dirigidos al exterior sino también los comportamientos de retirada asociados a los trastornos de ansiedad, como el TEPT y los trastornos del estado de ánimo. Predisposiciones genéticas y fisiológicas más concretas, junto con los antecedentes de experiencias violentas, pueden condicionar las respuestas a la provocación emocional orientadas a la violencia. Por ejemplo, estudios de resonancia magnética funcional (RMf) sugieren que los pacientes con trastorno límite de la personalidad, que a menudo experimentan ira y descontrol de la agresividad, son especialmente sensibles a los rostros con expresión de enfado (22, 23), mientras que la sensibilidad a los estímulos o expresiones faciales que inducen temor puede ser especialmente destacada en los trastornos de ansiedad. Como muestra la figura 3, diversas anomalías estructurales concretas adicionales de los circuitos cerebrales y de los neuromoduladores que regulan estos sistemas pueden desempeñar papeles convergentes en la contribución a la predisposición a la agresividad. Este artículo examina estos dominios y cita estudios relevantes. La mayor parte de los estudios revisados estudiaron poblaciones concretas propensas a la violencia impulsiva, incluyendo a pacientes con trastorno antisocial o límite de la personalidad y trastorno explosivo intermitente, establecidos a partir de criterios integrados de investigación (24), así como a delincuentes criminales.

Circuitos cerebrales

Corteza

El papel crucial que desempeña el control prefrontal en los comportamientos agresivos y disociales, coincidente con la

FIGURA 3. Circuitos cerebrales y neuromoduladores que regulan la agresividad



modulación del comportamiento subcortical por la corteza frontal, fue reconocido por primera vez en el contexto de lesiones de la corteza prefrontal que provocaban una desinhibición del comportamiento violento. Estas lesiones pueden ser consecuencia de un traumatismo, tumores o incluso a trastornos metabólicos que afectan a la corteza prefrontal. Uno de los primeros ejemplos de esta desinhibición es el frecuentemente citado caso de Phineas Gage, un trabajador serio y estable del ferrocarril, que fue herido por la detonación de una barra de metal que le atravesó el cráneo por la corteza orbital frontal (los aspectos anterior y mesial y el cíngulo anterior) (25). Después de la lesión se volvió un individuo enfadado e irritable, con escaso juicio social. La lesión de la corteza prefrontal ventromedial durante la infancia y la vida adulta provoca una alteración grave de las emociones, que conduce a una reducción de la

competencia en el mundo real (26). Los pacientes con lesiones en el lóbulo frontal, incluida la corteza orbital frontal, tienen una probabilidad más elevada de recurrir a la intimidación física y a las amenazas en las situaciones conflictivas (27).

El lóbulo temporal también está implicado en la predisposición a la violencia y a la agresividad. Habitualmente, esta relación se manifiesta en los comportamientos violentos de los pacientes con tumores del lóbulo temporal, pero también puede asociarse con otras lesiones temporales (28). A menudo, el lóbulo temporal es asiento de actividad convulsiva localizada, y la epilepsia del lóbulo temporal puede asociarse con comportamientos agresivos subagudos postictales (29).

Imagen estructural. Mientras que los estudios de lesiones evalúan los efectos de dichas lesiones en regiones cerebrales concretas, los paradigmas de imagen estructural miden la variabilidad natural en los volúmenes y las formas de las estructuras cerebrales. En individuos con trastorno antisocial de la personalidad se han descrito reducciones de la sustancia gris supuestamente basadas en un desarrollo aberrante, que a menudo se asocian con déficits autonómicos (30, 31). Se ha demostrado la existencia de reducciones significativas del volumen de la corteza orbital frontal izquierda y de la corteza cingular anterior derecha en pacientes con trastorno límite de la personalidad (32), la mayoría de ella acusadas en el área 24 de Brodmann, cuya implicación en estos pacientes también se ha descrito en los estudios de neuroimagen funcional. Asimismo, se han demostrado alteraciones estructurales en la corteza temporal, especialmente la corteza temporal medial y el hipocampo, entre las que se incluye una alteración de la asimetría en individuos antisociales (33).

Eficiencia del procesamiento en la corteza orbital frontal/cingular. Las técnicas de neuroimagen cerebral funcional permiten evaluar los patrones de activación cerebral en regiones de interés concretas en individuos con antecedentes de episodios recurrentes de comportamiento violento. Los primeros estudios, centrados en pacientes psiquiátricos con antecedentes de violencia, demostraron una reducción del metabolismo de la glucosa en la corteza temporal y frontal utilizando un paradigma de tomografía por emisión de positrones con [¹⁸F]fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) (34). Un estudio en homicidas (35) obtuvo resultados similares. También se ha publicado una relación inversa entre los antecedentes de comportamiento violento impulsivo y el metabolismo de la glucosa en la corteza orbital frontal y en la corteza temporal derecha, con reducciones del metabolismo en las áreas 46 y 6 de Brodmann en pacientes con trastorno límite de la personalidad (36). En un estudio con PET que evaluó la respuesta a una provocación con metaclorofenilpiperazina se observaron reducciones basales en las cortezas lateral, medial y orbital frontal en varones con antecedentes de violencia física y en la corteza orbital frontal de varones y mujeres con antecedentes de violencia física (37). En un estudio de neuroimagen de un escenario violento sin restricciones, los voluntarios sanos demostraron reducciones del flujo sanguíneo en la corteza orbital frontal, sugiriendo la liberación de un mecanismo de control «desde arriba» de la violencia (38). Al participar en un experimento de laboratorio diseñado para provocar la violencia, el Point Substraction Aggression Paradigm, los pacientes con trastorno explosivo intermitente, establecido a partir de criterios integrados de investigación, y con trastorno límite de la personalidad, tuvieron más respuestas agresivas que los in-

dividuos de comparación (39). En el Point Substraction Aggression Paradigm, los pacientes con trastorno límite de la personalidad, caracterizados por el descontrol de la ira, presentaron una reducción de la respuesta a la provocación en la corteza frontal medial y en la corteza frontal anterior, supuestamente para amortiguar las respuestas violentas (39). En un paradigma de RMf (40), al contemplar imágenes negativas comparado con el reposo, los pacientes con trastorno límite de la personalidad mostraron una actividad más elevada, frente a individuos sanos de comparación, en la amígdala, la circunvolución fusiforme, la circunvolución parahipocámpica, el declive cerebeloso, la corteza prefrontal ventrolateral, las áreas visuales occipitales y las regiones relacionadas con el procesamiento sensorial, emocional y facial, mientras que los individuos sanos de comparación presentaron una actividad más elevada en la ínsula, implicada en el procesamiento de las emociones viscerales, y en la corteza prefrontal dorsomedial/dorsolateral, involucrada en el procesamiento cognitivo. Al tratar de suprimir las emociones negativas, los pacientes con trastorno límite de la personalidad mostraron menos activación en el cíngulo anterior, el cíngulo anterior pregenual y la circunvolución intraparietal frente a los individuos de comparación (41). Estos patrones anómalos de activación sugieren una ineficiencia del procesamiento en las regiones corticales dedicadas a suprimir comportamientos con consecuencias negativas desencadenados por estos estímulos provocadores.

Estructuras del sistema límbico/subcortical

Neuroimagen estructural/funcional. La otra anomalía crucial implicada en la agresión y la violencia impulsiva es la hiperactividad del sistema límbico, que incluye estructuras como la amígdala, en respuesta a estímulos negativos o provocadores, especialmente estímulos que desencadenan ira. La activación de estos sistemas ante esta reducción de la regulación «desde arriba» puede dar lugar a una desinhibición de la ira y de la agresión. Se ha descrito este aumento de las respuestas de la amígdala en pacientes con trastorno límite de la personalidad frente a imágenes con una valencia negativa (42), rostros con expresiones asociadas a emociones neutras, positivas y negativas (43) y escenas traumáticas (44) comparados con individuos sanos. En estudios más recientes realizados en nuestro laboratorio se constató un aumento de la activación de la amígdala en pacientes con trastorno límite de la personalidad frente a imágenes negativas en comparación con el estado de reposo (40, 45). También se han descrito respuestas hiperreactivas de la amígdala de pacientes con trastorno límite de la personalidad ante guiones traumáticos (46). Algunos estudios han sugerido la existencia de reducciones del tamaño de la amígdala en individuos con trastorno límite de la personalidad frente a individuos de comparación (v. 46), mientras que otros estudios no lo han hecho (37).

La capacidad de respuesta emocional mediada por las regiones límbicas también puede medirse usando un paradigma psicofisiológico no verbal que mida el sobresalto afectivo. La investigación demuestra que, durante la visión de estímulos desagradables, en comparación con la de estímulos neutros, los individuos presentan una mayor amplitud de la respuesta de parpadeo ante el sobresalto durante la presentación de una ráfaga breve de ruido estático (47). En un estudio reciente realizado desde nuestro programa, observamos que los pacientes con trastorno límite de la personalidad presentaban un au-

mento exagerado del sobresalto frente a individuos sanos de comparación al contemplar palabras negativas (p. ej., suicidio, sólo), especialmente destacado en los individuos con trastorno límite de la personalidad (48). Los dos grupos (personalidad límite y grupo sano de comparación) no mostraron diferencias en la amplitud del sobresalto durante la presentación de palabras neutras (p. ej., recoger, regular). Los hallazgos también demostraron que, en los pacientes con trastorno límite de la personalidad, una mayor gravedad de los síntomas se asociaba con un mayor grado de sobresalto afectivo durante la presentación de palabras desagradables. En concordancia con los síntomas de desregulación afectiva, estos resultados sugieren que los pacientes con trastorno límite de la personalidad muestran una hiperrespuesta frente a los estímulos desagradables. En un estudio más reciente que empleó RMf durante esta prueba de sobresalto afectivo, los pacientes con trastorno límite de la personalidad presentaron un mayor grado de activación de la amígdala y de respuesta de sobresalto al introducir el sobresalto durante la exposición a palabras desagradables que durante la exposición a palabras neutras o agradables (resultados no publicados de Hazlett et al., 2007). En cambio, la agresión instrumental característica de la psicopatía y del trastorno antisocial de la personalidad se asocia con una *reducción* de la respuesta de la amígdala, la actividad autónoma y el condicionamiento aversivo (2, 49).

La activación hipotalámica también se ha asociado con la violencia en los perpetradores de violencia doméstica (50), en concordancia con la regulación de la agresión en el hipotálamo anterior (2, 52). También se han descrito anomalías de la función del hipocampo en individuos antisociales y violentos (33, 52), lo cual coincide con la modulación de la violencia en el hipocampo (33, 53).

Encendido. El fenómeno del «encendido» se produce cuando circuitos sometidos a estimulación repetida se sensibilizan a las estimulaciones futuras (54). Aunque en general se hace referencia a este fenómeno en el contexto de episodios repetidos de enfermedad bipolar, también puede aplicarse el concepto de «encendido» a los estallidos explosivos o violentos repetidos (p. ej., estallidos asociados al uso de drogas) (55) que responden a los efectos beneficiosos de los anticonvulsivos (56). Las regiones implicadas en el fenómeno del «encendido» incluyen a regiones de la corteza límbica como la amígdala y la corteza enterorrinal, que pueden intervenir en la agresión impulsiva.

Neuromoduladores

Neurotransmisores

Serotonina. La serotonina actúa de facilitador en las regiones de la corteza prefrontal como, por ejemplo, la corteza orbital frontal y la corteza cingular anterior, que intervienen en la modulación y, a menudo, en la supresión de la aparición de comportamientos agresivos, fundamentalmente actuando sobre los receptores 5-HT₂ de la serotonina en estas regiones. Por lo tanto, es de esperar que los déficit en la innervación serotoninérgica de estas regiones den lugar a una desinhibición de la agresión frente a la provocación. Este modelo está respaldado por estudios que han demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) reducen la violencia impulsiva (57), y por estudios neurobiológicos que han

indicado la existencia de reducciones de la concentración del metabolito serotoninérgico ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y de reducciones de la respuesta neuroendocrina a las provocaciones serotoninérgicas (58-60) en pacientes con trastorno agresivo de la personalidad o individuos que han realizado tentativas violentas de suicidio (61, 62). Los modelos animales en monos *rhesus* y macacos respaldan la asociación entre un nivel más bajo de actividad serotoninérgica y la agresividad en primates sin restricciones de su movimiento (63). De modo interesante, la depleción de serotonina también interviene en la reducción del aprendizaje de la cooperación y en la disminución de la percepción de la fiabilidad de los demás (64).

En los modelos animales, los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} reducen la impulsividad, y los neurolépticos atípicos con un antagonismo 5-HT_{2A} acusado tienen eficacia antiagresiva en poblaciones clínicas (66). Los agonistas, por otro lado, reducen la impulsividad en el receptor 5-HT_{2C} (65), lo que sugiere que ambos subtipos de receptores pueden desempeñar papeles complementarios en la regulación de la agresividad, lo que concuerda con la modulación recíproca en los sistemas de los modelos animales (67).

Los estudios de provocación farmacológica evalúan la actividad serotoninérgica neta a través de la medición de las respuestas de hormonas como, por ejemplo, la prolactina, a agentes de liberación serotoninérgica, incluyendo la d,l-fenfluramina. Las respuestas aplanadas de la prolactina se asocian con tentativas de suicidio en los pacientes deprimidos y con trastorno de la personalidad y con violencia impulsiva en los pacientes con trastorno de la personalidad, sobre todo en los que tienen trastorno límite de la personalidad y criterios del trastorno límite de la personalidad que reflejan agresividad impulsiva (68). La metaclorofenilpiperazina, que activa directamente el receptor 5-HT_{2C}, se ha asociado con aplanamientos de las respuestas de prolactina y aumentos de la impulsividad y la hiperactividad (65-67, 69). La ipsapirona y la buspirona, agonistas del receptor 5-HT_{1A} también producen respuestas neuroendocrinas reducidas (11). En los paradigmas que evalúan los receptores en los elementos de la sangre periférica se ha asociado un aumento de la unión al receptor 5-HT_{2A} en las plaquetas con la depleción de la actividad serotoninérgica inducida experimentalmente (p. ej., en los paradigmas de depleción del triptófano). Estos aumentos también se relacionan con la agresividad impulsiva en individuos con trastornos de la personalidad, lo que sugiere un aumento de agresividad frente a una actividad serotoninérgica reducida (70).

Más recientemente, los estudios de neuroimagen han apuntado hacia una reducción de la activación prefrontal orbital y ventral medial en respuesta a la d,l-fenfluramina en pacientes con trastorno agresivo impulsivo de la personalidad (que a menudo se caracterizan por violencia impulsiva) (71), y en pacientes deprimidos con antecedentes de tentativas de suicidio (72). Los pacientes con trastorno de la personalidad con trastorno explosivo intermitente, establecido a partir de criterios integrados de investigación, caracterizados por episodios periódicos de descontrol de la agresividad y de la violencia, mostraron una reducción de la actividad en la corteza orbital frontal y en la corteza ventral medial adyacente frente a los individuos de comparación, pero no presentaron necesariamente diferencias en las restantes regiones de interés, incluyendo la corteza parietal (61). El mapeo de parámetros estadísticos sugirió que esta diferencia estaba muy localizada

en una pequeña región de la corteza orbital frontal cercana a la ubicación de la lesión de Phineas Gage. Un estudio de pacientes con trastorno límite de la personalidad mostró una reducción de la activación frente a la fenfluramina en regiones similares (71). La respuesta metabólica de la glucosa frente al agonista selectivo de 5-HT_{2C} metaclorofenilpiperazina también estaba reducida en pacientes con trastorno explosivo intermitente, establecido a partir de criterios integrados de investigación, especialmente en el hemisferio izquierdo y el cíngulo anterior, en oposición al cíngulo posterior (37). Los individuos de comparación mostraron una correlación positiva esperada entre la actividad en reposo de la amígdala y la de la corteza prefrontal, mientras que esta correlación fue de orden cero a negativo para los pacientes con trastorno límite de la personalidad con trastorno explosivo intermitente, establecido a partir de criterios integrados de investigación (37).

Los estudios de neuroimagen con PET han arrojado luz sobre los componentes específicos de la actividad del sistema serotoninérgico, incluyendo el transportador de serotonina y el receptor 5-HT_{2A}. La actividad del transportador de serotonina, etiquetado con [¹¹C] (McNeil 5652) se redujo en número en la corteza cingular de pacientes con trastorno agresivo de la personalidad frente a los individuos de comparación (73), y los resultados preliminares empleando [¹¹C]DASB, una provocación más sensible a nivel cortical, sugieren la existencia de reducciones significativas de la unión al transportador, tanto en la corteza del cíngulo anterior como en la corteza orbital frontal de pacientes agresivos (resultados no publicados de Siever et al., 2007). La unión al receptor de 5-HT_{2A}, que puede medirse mediante [¹¹C]MDL100907 o altanserina, está significativamente aumentada en los pacientes físicamente agresivos con trastornos de la personalidad (74) y en las mujeres con trastorno límite de la personalidad (75), lo cual coincide con los estudios en cadáveres (76) y en plaquetas (77), sugiriendo un aumento de la unión al receptor 5-HT_{2A} asociado con el suicidio. Estos estudios son compatibles con el antagonismo de 5-HT_{2A} que reduce la impulsividad (65), pero este tipo de antagonistas todavía está por estudiar en relación con la agresividad impulsiva en poblaciones clínicas. Los resultados preliminares sugieren reducciones de la unión a 5-HT_{2A} con el tratamiento con fluoxetina, un ISRS, que pueden ser paralelas a las reducciones en los síntomas de agresividad (resultados no publicados de Siever et al., 2007), implicando un aumento de la sensibilidad del receptor 5-HT_{2A} asociado con la agresividad y su reducción con un tratamiento eficaz.

Catecolaminas. Las catecolaminas dopamina y noradrenalina pueden aumentar la probabilidad de otra agresión dirigida. Por lo tanto, los pacientes deprimidos con una capacidad de respuesta noradrenérgica aplanada no muestran la agresividad dirigida externamente que se observa en los pacientes con trastorno de la personalidad, en los que la actividad serotoninérgica aplanada se asocia con una actividad noradrenérgica entre normal y aumentada (60, 78). La respuesta de la hormona de crecimiento frente al agonista del receptor α -adrenérgico clonidina se ha relacionado con la irritabilidad, aunque no con la agresividad en sí misma, lo que sugiere que el aumento de la sensibilidad del receptor noradrenérgico puede estar relacionado con la hiperreactividad al entorno, que aumenta indirectamente la probabilidad de agresión (79). La dopamina interviene en la iniciación y la ejecución del comportamiento agresivo (80), y se ha relacionado la reducción de los receptores D₁ en pacientes deprimidos con ataques de ira (81).

Acetilcolina. Las anomalías en la actividad colinérgica pueden contribuir a la hiperactividad de las regiones límbicas subcorticales y a la disforia o a la irritabilidad, que pueden ser el detonante de la violencia. El inhibidor de la acetilcolinesterasa fisostigmina, el cual se ha demostrado que aumenta el afecto depresivo en pacientes con trastorno del estado de ánimo mayor, también indujo aumentos en las puntuaciones de depresión en pacientes con trastorno límite de la personalidad frente al placebo, pero no en individuos sanos de comparación, y estos aumentos se relacionaron con el rasgo inestabilidad afectiva en una cohorte con trastorno de la personalidad (82).

Sistemas glutamatérgicos/gabaminérgicos. El desequilibrio de la actividad glutamatérgica/gabaminérgica puede contribuir a la hiperactividad de las regiones subcorticales límbicas. Los moduladores del receptor del ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA[A]) pueden aumentar la agresividad (83), y la tiagabina, un inhibidor de la recaptación de GABA, reduce la agresividad, posiblemente a través de la supresión de las reacciones ante estímulos aversivos (84). Por lo tanto, la reducción de la actividad en los receptores GABA puede contribuir a la agresividad, mientras que la potenciación glutamatérgica aumenta la agresividad (85), planteando la posibilidad de que en la agresividad se produzca un desequilibrio de los sistemas GABA/glutamatérgicos (86).

Neuropéptidos

Vasopresina. La vasopresina interviene tanto en los comportamientos de afiliación como en la agresividad. Se ha descrito una correlación positiva entre las concentraciones de vasopresina en el LCR y los antecedentes de violencia en pacientes con trastorno de la personalidad (87), incluso al controlar la actividad serotoninérgica, paralela a la observada en estudios en animales, en los que densidades más elevadas de neuronas en el hipotálamo anterior con vasopresina se asociaron con un mayor grado de agresión selectiva hacia los congéneres no familiares (51). En cambio, los ratones con el receptor 1b de la vasopresina suprimido muestran reducciones de este tipo de agresión (88). De modo interesante, los aumentos de la actividad serotoninérgica pueden reducir las concentraciones de vasopresina a nivel central (89).

Oxitocina. La oxitocina está implicada en el comportamiento afiliativo y en la confianza (90-92). También reduce la actividad de la amígdala en los seres humanos (93), por lo que los déficit de oxitocina podrían contribuir a la hostilidad, el miedo y la falta de confianza que pueden ser requisitos para la aparición de la violencia. De hecho, los ratones con inactivación de la oxitocina presentan un comportamiento agresivo exagerado (94). Las concentraciones de oxitocina en el LCR están inversamente relacionadas con la agresividad (resultados no publicados de Coccaro et al, 2006).

Opiáceos. Se ha relacionado a los opiáceos con la agresividad, especialmente con la agresividad dirigida hacia sí mismo. El aumento de la concentración de metencefalina se ha asociado con el comportamiento autolesivo (95), mientras que, generalmente, los antagonistas de los opiáceos reducen los actos autolesivos (96). La disminución de las concentraciones de opiáceos endógenos en el LCR se ha asociado con comportamientos autolesivos en pacientes con trastorno límite de la

personalidad (97), en concordancia con la observación clínica de la propensión de los pacientes con trastorno límite de la personalidad a buscar alivio mediante el consumo de analgésicos opiáceos. La reducción de los opiáceos puede asociarse con un aumento de la angustia por separación/abandono y de la sensibilidad al rechazo, que puede aumentar la probabilidad de comportamiento violento (98, 99). La reducción de la actividad opiácea presináptica puede aumentar los receptores opiáceos μ postsinápticos, por lo que la liberación de opiáceos puede provocar un alivio notable del dolor en el contexto del comportamiento autolesivo.

Neuroesteroides. Aunque un gran número de publicaciones ha sugerido la existencia de una relación entre la concentración plasmática de testosterona y la agresividad, estas relaciones no siempre se han reproducido, y han sido objeto de una amplia revisión en otra publicación (100). Se han descrito concentraciones elevadas de testosterona en poblaciones caracterizadas por altos niveles de agresividad, entre ellos criminales con trastornos de la personalidad, delincuentes alcohólicos violentos y maltratadores de sus parejas (101), aunque dicho hallazgo no se constató en un estudio reciente de la testosterona en el LCR en pacientes con trastorno explosivo intermitente, establecido a partir de criterios integrados de investigación (101). La testosterona y los esteroides pueden inducir la agresividad y aumentar la capacidad de respuesta de los circuitos cerebrales relativos a la agresividad social (102).

Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. En general se ha observado que las concentraciones de cortisol son bajas en los individuos con niveles elevados de agresividad, incluyendo a poblaciones de voluntarios, adolescentes con comportamiento perturbador, criminales antisociales y maltratadores alcohólicos (11), y se ha vinculado el comportamiento violento con la presencia de autoanticuerpos reactivos al factor liberador de corticotropina (103).

Esteroles y ácidos grasos. Varios estudios retrospectivos de individuos que han realizado tentativas de suicidio sugieren que los niveles bajos de colesterol están asociados con comportamientos violentos, entre ellos crímenes violentos (104) y tentativas violentas de suicidio (105), de modo paralelo a las relaciones entre los niveles bajos de colesterol y la agresividad en monos (106). Una reducción del colesterol conseguida mediante un tratamiento farmacológico puede aumentar la probabilidad de suicidio o de traumatismo relacionado con la violencia, posiblemente a través un mecanismo mediado por la serotonina (107), aunque este mecanismo no se ha establecido de modo concluyente.

Deterioro neurocognitivo-neuropsicológico

A menudo se ha asociado el comportamiento violento en adolescente y adultos con una función ejecutiva y un procesamiento verbal escasos (108). El rendimiento cognitivo está especialmente deteriorado en las pruebas neuropsicológicas sensibles a las disfunciones frontal y temporal (109). Las pruebas que dependen de la inhibición del comportamiento fueron las que tuvieron mayor probabilidad de detectar déficit en los individuos con comportamiento agresivo y violencia, y la reducción de las respuestas en las pruebas de potenciales pro-

vocados ha pronosticado la impulsividad en poblaciones encarceladas agresivas (11).

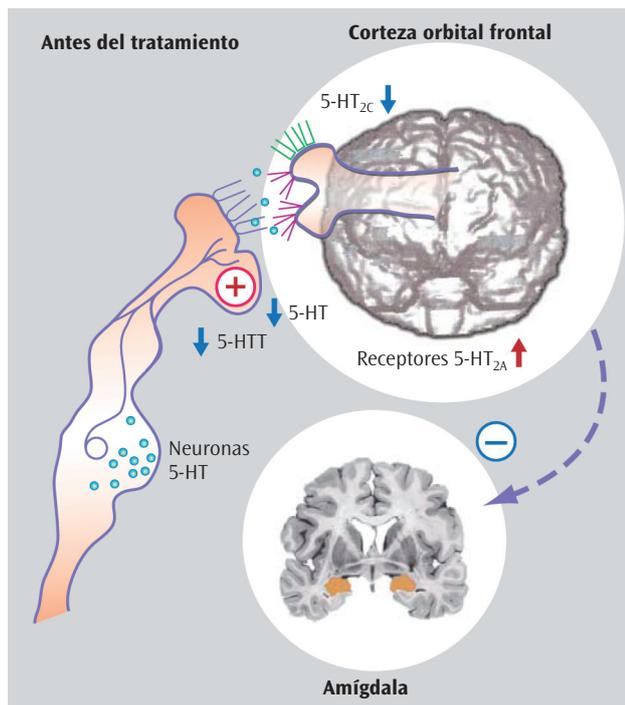
Pruebas de laboratorio/ del comportamiento-fenotipos intermedios

Se han empleado varias pruebas de laboratorio que miden componentes más específicos de la agresividad impulsiva para desglosar los componentes del amplio concepto de la agresividad impulsiva y poder así investigar los mecanismos concretos de la agresión de modo más detallado. Estas pruebas pueden servir de fenotipos intermedios o endofenotipos que pueden estar más estrechamente asociados con los sustratos genéticos que el constructo clínico, más inclusivo. Por ejemplo, el Point Subtraction Aggression Paradigm es una prueba de laboratorio para la agresividad que puede provocar respuestas agresivas en los individuos con tendencia a la agresividad, sirviendo así para comprobar la predisposición a la agresividad, que puede no ser siempre evidente en el entorno natural del individuo (p. ej., si un individuo se aísla o evita la provocación). Por lo tanto, el Point Subtraction Aggression Paradigm proporciona una medida más objetiva, menos sensible al contexto y más específica del mecanismo de la agresividad. Este paradigma depende de una evaluación de las respuestas agresivas en un juego computarizado en el que los individuos creen que están jugando inmersos en una red ficticia de individuos. Cuando los individuos descubren que alguien, supuestamente otro jugador (generado por el ordenador), les está quitando puntos, los individuos predisuestos a la agresión pueden «vengarse» quitándole puntos al otro supuesto jugador. La cantidad de respuestas agresivas guarda relación con el comportamiento agresivo y ha sido validada en individuos violentos en libertad condicional (110). La versión «go/no go» de la Continuous Performance Task mide la capacidad de inhibición de respuestas, que también puede ser relevante para el aspecto de la impulsividad de la agresividad (111). La Immediate Memory Task es una medida de la impulsividad que ha sido ampliamente validada (112). Estas pruebas de laboratorio, así como las medidas autocumplimentadas, incluyendo el Buss-Perry Aggression Questionnaire, la Barratt Impulsivity Scale y las escalas Life History of Aggression (113), pueden utilizarse tanto en los estudios neurológicos como en los genéticos. En los estudios de gemelos se ha descubierto que muchas de estas medidas son hereditarias (resultados no publicados de Jacobson et al, 2006; [8]) y distinguen entre los pacientes caracterizados por la agresividad, como los pacientes con trastorno límite de la personalidad, y los grupos de comparación (resultados no publicados de Siever et al, 2006).

Genotipos

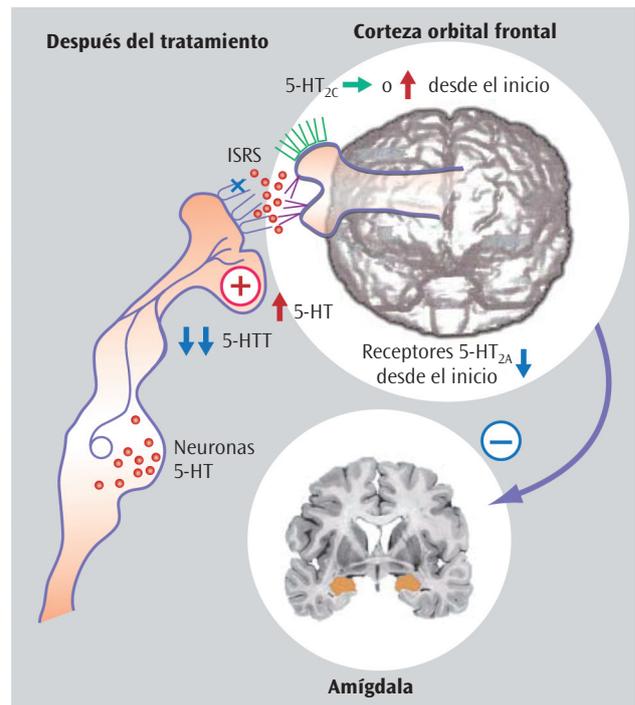
Se han explorado algunos genes candidatos en relación con la agresividad impulsiva o con trastornos caracterizados por un nivel elevado de agresividad. Estos genes incluyen genes relacionados con la serotonina, relacionados con las catecolaminas y relacionados con otros neuromoduladores. Por ejemplo, el alelo 5-HT_{2A} TYR 452 se ha asociado con la agresividad de inicio en la infancia (114). Se ha publicado que un alelo para la actividad baja de la MAO-A está asociado con la

FIGURA 4. Anomalías previas al tratamiento en la fisiopatología de la agresividad^a



^a Figura adaptada/modificada con autorización de S.J. DeArmond et al., «Structure of the Human Brain: A Photographic Atlas, Third Edition» [Oxford University Press, New York, 1989]. Copyright © Oxford University Press. En Davidson et al., Science 2000; 289:591 aparece una versión modificada de esta figura.

FIGURA 5. Anomalías posteriores al tratamiento en la fisiopatología de la agresividad^a



^a Figura adaptada/modificada con autorización de S.J. DeArmond et al., «Structure of the Human Brain: A Photographic Atlas, Third Edition» [Oxford University Press, New York, 1989]. Copyright © Oxford University Press. En Davidson et al., Science 2000; 289:591 aparece una versión modificada de esta figura.

agresividad en un árbol genealógico holandés (115). Los individuos con un nivel bajo de actividad en el gen de la MAO-A presentan niveles más elevados de agresividad y reducciones bilaterales significativas del volumen de la amígdala, la corteza cingular anterior y la corteza cingular anterior subgenual (116). También un alelo de la MAO-A se ha asociado con el trastorno límite de la personalidad (117). En monos *rhesus* (118) y en seres humanos (17-19) la actividad de la MAO-A interacciona con la crianza para influir en el comportamiento agresivo. Los polimorfismos del transportador de la serotonina (5-HTT) también se asocian con la violencia en algunas poblaciones (119, 120). Las diferencias en la frecuencia alélica de un polimorfismo de nucleótido único, rs165599, en el gen de la catecolamina-*O*-metiltransferasa (121) se han asociado con el incremento de la violencia física y de las respuestas agresivas en el Point Substraction Aggression Paradigm en pacientes con trastornos de la personalidad (122). El alelo de la triptófano-hidroxilasa 1 (TPH₁) se ha asociado con la agresividad en algunos estudios (123, 124), pero no en todos (125). Los alelos del gen TPH₂, que controlan la síntesis de la serotonina en el cerebro (126, 127), se han asociado con la agresividad y con el trastorno límite de la personalidad en pacientes con trastorno de la personalidad (resultados no publicados de Siever et al, 2007; resultados no publicados de Kennedy et al, 2007) y tienen relación con la inestabilidad emocional en voluntarios sanos (128). Algunos otros genes de los sistemas serotoninérgicos y catecolaminérgicos se han asociado con deterioros del control de impulsos (129). Por ejemplo, las variantes de los genes DRD2 y DRD4 interaccionan para pro-

nosticar los trastornos disocial y antisocial del adolescente (130, 131).

Estas variaciones alélicas pueden interactuar con el entorno de modo que, por ejemplo, al estar expuestos a malos tratos infantiles, los individuos con un nivel bajo de actividad de la MAO-A tienen mayor probabilidad de mostrar comportamiento antisocial en la edad adulta, mientras que los malos tratos infantiles graves tienen un efecto más moderado en los individuos con niveles elevados de actividad de la MAO-A (18).

Modelo de la neurobiología de la agresividad

La agresividad aparece cuando el «impulso» mediado por el sistema límbico de la respuesta afectiva prefrontal frente a estímulos productores de ira o provocadores no es suficientemente contenido por la inhibición y es canalizado hacia un comportamiento violento. La excesiva reactividad de la amígdala, combinada con una regulación prefrontal inadecuada, da lugar a un aumento de la probabilidad de comportamiento agresivo. Alteraciones evolutivas de los circuitos prefrontales-subcorticales, así como anomalías de los neuromoduladores, parecen desempeñar un papel. La serotonina facilita la inhibición prefrontal, por lo que una actividad serotoninérgica inadecuada puede aumentar la agresividad. La actividad gabaaminérgica en los receptores GABA(A) puede disminuir la reactividad subcortical, por lo que la reducción de la actividad gabaaminérgica puede aumentar la agresividad. Las reduccio-

FIGURA 6. Mecanismos de la agresividad en diferentes trastornos psiquiátricos

	Inhibición frontal	Irritabilidad límbica	Hiperactividad estriada
TDAH	↓		
Trastorno límite de la personalidad/TEPT/abuso de sustancias	↓	↑	
Trastorno antisocial de la personalidad	↓	↓	
Psicosis	↓		↑

nes de la actividad de la oxitocina y los aumentos de la actividad de la vasopresina también pueden inducir la agresividad.

Estos resultados pueden ser el reflejo de patrones evolutivos aberrantes. Por ejemplo, las reducciones, de base evolutiva, del grado de inervación de la corteza prefrontal reflejadas en la disminución de la unión al transportador en el cíngulo (76) pueden dar lugar a un menor grado de facilitación serotoninérgica de la regulación de la corteza prefrontal. El agonismo de 5-HT_{2A} puede aumentar la impulsividad, mientras que el agonismo de 5-HT_{2C} puede reducirla (65), por lo que un desequilibrio entre estos receptores, con una actividad serotoninérgica aumentada en el receptor 5-HT_{2A} (en concordancia con la comprobación de la unión a 5-HT_{2A} en las plaquetas, las neuroimágenes cerebrales y los estudios de cadáveres) y una sensibilidad reducida del receptor 5-HT_{2C} a la metaclofenilpiperazina y la fenfluramina (en concordancia con la reducción de las respuestas a la metaclofenilpiperazina y la fenfluramina) puede aumentar la probabilidad de agresividad impulsiva. Los factores de crecimiento que operan durante el desarrollo pueden contribuir a este patrón, y se han identificado reducciones de las respuestas de cFos a la fenfluramina, aumentos de 5-HT_{2A} y reducciones de la unión a 5-HT_{2C} en ratones con inactivación del factor neurotrófico derivado del cerebro caracterizados por comportamiento agresivo (132). La variación genética de los genes serotoninérgicos como, por ejemplo, TPH₂ (133) o 5-HTT (18), también puede contribuir a la alteración del desarrollo serotoninérgico. La fluoxetina puede invertir este patrón aumentando la disponibilidad presináptica, reduciendo la unión a 5-HT_{2A} y aumentando la intensidad de la señal en los receptores 5-HT_{2C} (figuras 4 y 5). Aunque los mecanismos de la agresividad pueden variar entre trastornos psiquiátricos (figura 6), éstos tienden a implicar un desequilibrio de la regulación cortical/subcortical.

Implicaciones para el tratamiento

Esta revisión no pretende evaluar las pruebas clínicas a favor o en contra de intervenciones concretas, sino más bien proporcionar una visión general de los mecanismos neurobiológicos que podrían tenerse en cuenta en las estrategias terapéuticas, tanto con fármacos existentes como con fármacos todavía por desarrollar. Los déficit en la inhibición prefrontal que actúan insuficientemente como «frenos» del comportamiento agresivo impulsivo pueden mejorarse mediante ISRS, que pueden favorecer la inhibición de las regiones subcorti-

FIGURA 7. Implicaciones neurobiológicas para la farmacoterapia de la agresividad

Aplicaciones neurobiológicas: farmacoterapia		
Clase farmacológica	Diana	
	Impulso	Freno
Anticonvulsiantes	↓ (Irritabilidad límbica)	
Recaptación serotoninérgica		↑ (Inhibición frontal)
Antipsicóticos atípicos	↓ (Estimulación dopaminérgica subcortical)	↑ (Inhibición frontal)
Estimulantes		↑ (Inhibición frontal)
Antagonistas de los opiáceos	↓ (Opiáceos)	

cales aumentando la disponibilidad de la serotonina en las regiones prefrontales, especialmente en la corteza orbital (134) (figura 7), mientras que los estabilizadores del estado de ánimo y los anticonvulsiantes, que alteran el equilibrio glutamatergico/gabaminérgico, reducen la irritabilidad y la impulsividad (135). Los antagonistas de los opiáceos pueden disminuir el comportamiento autolesivo (97). Las psicoterapias, ya sean de orientación psicodinámica como, por ejemplo, la terapia basada en la transferencia, o de orientación conductual como, por ejemplo, la terapia conductual dialéctica, pueden servir para aumentar la capacidad para retrasar e inhibir los comportamientos agresivos, aumentando las capacidades de la capacidad verbal/reflexiva, así como ayudando a reducir la excesiva sensibilidad a las emociones.

Direcciones para el futuro

Como se ha señalado en un comentario reciente publicado en el *Journal* (136), son escasas las investigaciones centradas en las causas subyacentes de la violencia y la agresividad teniendo en cuenta la amplia morbilidad asociada con estos comportamientos. Algunos de los aspectos más específicos deben ser investigados con mayor grado de detalle. En primer lugar, los circuitos involucrados en la regulación de la agresividad tienen una relación estrecha con los circuitos implicados en el condicionamiento del miedo y en el control afectivo. Hace falta definir mejor los aspectos comunes y las diferencias entre las regiones y los circuitos que intervienen en estos diferentes paradigmas, con un grado elevado de solapamiento y de sinergia entre sus características clínicas. En segundo lugar, es necesario clarificar en mayor medida los modos exactos a través de los cuales los neuromoduladores citados interaccionan con los circuitos cerebrales –y los moduladores asociados con la agresión. Por ejemplo, está claro que la serotonina modula la actividad prefrontal, concretamente la de las cortezas orbital frontal y cingular anterior, mientras que los neuropéptidos modulan las estructuras límbicas/subcorticales, pero es necesario un mayor grado de especificidad regional para comprender mejor el papel de esos neuromoduladores. En tercer lugar, se debe aclarar con mayor precisión la interrelación entre los sistemas de neuromoduladores. Por ejemplo, la serotonina tiene una interacción recíproca con las catecolaminas, pero también tiene relación con péptidos

como la vasopresina y la oxitocina. Es necesaria una comprensión más detallada de estas relaciones en lo que respecta a la agresividad. En cuarto lugar, las medidas biológicas que reflejan estos circuitos neuronales y la actividad neuromoduladora deben calibrarse antes y después de los tratamientos efectivos para establecer cuáles son las variables que pueden pronosticar el éxito de las respuestas al tratamiento y cuáles las que podrían modificarse gracias al tratamiento. Por último, es necesario evaluar clínicamente las nuevas intervenciones farmacológicas, incluyendo los antagonistas de 5-HT_{2A}, los agonistas de 5-HT_{2C}, los agonistas/antagonistas mixtos de los opiáceos, y la oxitocina.

Las estrategias recomendadas incluyen el empleo de neuromoduladores como tratamiento o la provocación con pruebas conductuales de laboratorio concretas que registran la agresividad, la afiliación, la confianza y la regulación de las emociones. Los estudios de neuroimagen que capturen los circuitos implicados en la expresión de la agresividad, la percepción de amenazas y la percepción de emociones, por ejemplo, tendrán utilidad para diseccionar en mayor detalle los circuitos y evaluar los efectos del tratamiento. Por lo tanto, los progresos realizados en la comprensión de la neurobiología de la violencia pueden contribuir significativamente a una evaluación y un tratamiento racionales de los individuos con agresividad patológica y con predisposición a la violencia.

Recibido el 16 de noviembre de 2007; revisión recibida el 11 de enero de 2008; aceptado el 14 de enero de 2008 (doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07111774). Procedente de Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York; Department of Psychiatry, James J. Peters Veterans Affairs Medical Center, Bronx, Nueva York, y VISN 3 Mental Illness Research Education and Clinical Center, Bronx, New York.

El doctor Siever declara la ausencia de conflictos de interés.

Financiado con las subvenciones NIMH MH-56140 and NIMH MH-63875 (Dr. Siever); Veterans Affairs Merit Review Grant (7609-028) (Dr. Siever); and by the Veterans Affairs VISN 3 Mental Illness Research Education and Clinical Center.

La elaboración de este artículo fue posible gracias a la subvención número M01-RR-00071, procedente del National Center for Research Resources (NCRR), un componente del NIH.

El contenido de este artículo sólo es responsabilidad de los autores y no representa necesariamente la postura oficial del NCRR ni del NIH.

Bibliografía

- World Health Organization: Third Milestones of a Global Campaign for Violence Prevention Report 2007: Scaling Up. Geneva, Switzerland, WHO, 2007
- Blair RJ: The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn* 2004; 55:198-208
- Meloy JR: Empirical basis and forensic application of affective and predatory violence. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40:539-547
- Barratt ES, Felthous AR: Impulsive versus premeditated aggression: implications for mens rea decisions. *Behav Sci Law* 2003; 21:619-630
- Coccaro EF, Schmidt CA, Samuels JF, Nestadt G: Lifetime and 1-month prevalence rates of intermittent explosive disorder in a community sample. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:820-824
- Kessler RC, Coccaro EF, Murzio F, Jaeger S, Jin R, Walters E: The prevalence and correlates of DSM-IV intermittent explosive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:669-678
- Robins LN, Regier DA: *Psychiatric Disorders in America*. New York, Free Press, 1991
- Seroczynski AD, Bergeman CS, Coccaro EF: Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment? *Psychiatry Res* 1999; 86:41-57
- Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ, Seroczynski AD: Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry* 1997; 41:273-284
- Miles DR, Carey G: Genetic and environmental architecture of human aggression. *J Pers Soc Psychol* 1997; 72:207-217
- Coccaro EF, Siever LJ: The neuropsychopharmacology of personality disorders, in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Edited by Bloom FE, Kupfer DJ. New York, Raven Press, 1995, pp 1567-1579
- Moffitt TE: The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: gene-environment interplay in antisocial behaviors. *Psychol Bull* 2005; 131:533-554
- Deater-Deckard K, Dodge KA, Bates JE, Pettit GS: Multiple risk factors in the development of externalizing behavior problems: group and individual differences. *Dev Psychopathol* 1998; 10:469-493
- Fergusson DM, Lynskey MT: Physical punishment/maltreatment during childhood and adjustment in young adulthood. *Child Abuse Negl* 1997; 21:617-630
- Fergusson DM, Horwood J, Lynskey MT: Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood, II: psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1996; 34:1365-1374
- Marks DJ, Miller SR, Schulz KP, Newcorn JH, Halperin JM: The interaction of psychosocial adversity and biological risk in childhood aggression. *Psychiatry Res* 2007; 151:221-230
- Reif A, Rosler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, Retz W: Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:2375-2383
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R: Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297:851-854
- Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE: MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11:903-913
- Fazel S, Danesh J: Serious mental disorder in 23,000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *Lancet* 2002; 359:545-550
- Swann AC: Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 4):26-35
- Best M, Williams JM, Coccaro EF: Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:8448-8453
- Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, Phan KL: Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biol Psychiatry* 2007; 62:168-178
- Coccaro EF: Intermittent explosive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2:67-71
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR: The return of Phineas Gage: clues about the grain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264:1102-1105
- Anderson SW, Barrash J, Bechara A, Tranel D: Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood-or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12:224-235
- Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM: Frontal lobe injuries, violence and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1996; 46:1231-1238
- Tonkonogy JM, Geller JL: Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4:45-50
- Ito M, Okazaki M, Takahashi S, Muramatsu R, Kato M, Onuma T: Subacute postictal aggression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10:611-614
- Raine A, Lencz T, Bihrls S, LaCasse L, Colletti P: Reduced prefrontal gray volume and autonomic deficits in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:119-127

31. Narayan VM, Narr KL, Kumari V, Woods RP, Thompson PM, Toga AW, Sharma T: Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1418-1427
32. Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, Chen AD, Mitropoulou V, Minzenberg M, Siever LJ, Buchsbaum MS: Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:614-623
33. Raine A, Ishikawa SS, Arce E, Lencz T, Knuth HK, Bihrls S, LaCasse L, Colletti P: Hippocampal structural asymmetry in unsuccessful psychopaths. *Biol Psychiatry* 2004; 55:185-191
34. Volkow ND, Tancredi LR, Grant C, Gillespie H, Valentine A, Mullan N, Wang GJ, Hollister L: Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1995; 61:243-253
35. Raine A, Meloy JR, Bihrls S, Stoddard J, LaCasse L, Buchsbaum MS: Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behav Sci Law* 1998; 16:319-332
36. Goyer PF, Andreason PJH, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA, Schulz SC, Cohen RM: Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:21-28
37. New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, Trisdorfer R, Hanedar MM, Koenigsberg HW, Flory J, Siever LJ: Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1629-1640
38. Pietrini P, Guazzelli M, Basso G, Jaffe K, Grafman J: Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1772-1781
39. New AS, Hazlett EA, Goodman M, Koenigsberg HW, Newmark R, Trisdorfer R, Buchsbaum MS, Siever LJ: Laboratory induced aggression: a PET study of borderline personality disorder (abstract). *Soc Biol Psychiatry* 2006; 59:475
40. Koenigsberg HW, Prohovnik I, Lee H, Pizzarello S, New AS, Siever LJ: Neural correlates of the processing of negative and positive social scenes in borderline personality disorder (abstract). *Biol Psychiatry* 2007; 61:104s
41. Koenigsberg HW, Fan J, Ochsner K, Pizzarello S, New AS, Siever LJ: Neural correlates of efforts to downregulate emotion in borderline personality disorder (abstract). *Biol Psychiatry* 2007; 61:200
42. Herpetz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Eberich SG, Willmes K, Thorn A, Sass H: Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50:292-298
43. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, Gore JC, Olson IR, McGlashan TH, Wexler BE: Amygdala hyper-reactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1284-1293
44. Schmahl CG, Elzinga BM, Ebner UW, Simms T, Sanislow C, Vermetten E, McClashan TH, Bremner JD: Psychophysiological reactivity to traumatic and abandonment scripts in borderline personality and posttraumatic stress disorders: a preliminary report. *Psychiatry Res* 2004; 126:33-42
45. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ: Front-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 2007; 155:231-243
46. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner JD: Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatric Res* 2003; 122:193-198
47. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN: Emotion, attention and the startle reflex. *Psychol Rev* 1990; 97:377-395
48. Hazlett EA, Spieser LJ, Goodman M, Roy M, Carrizal M, Wynn JK, Williams WC, Romero M, Minzenberg MJ, Siever LJ, New AS: Exaggerated affect-modulated startle during unpleasant stimuli in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:250-255
49. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Bring J, Liddle PF: Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2001; 50:677-684
50. George DT, Rawlings RR, Williams WA, Phillips MJ, Fong G, Kerich M, Momenan R, Umhau JC, Hommer D: A select group of perpetrators of domestic violence: evidence of decreased metabolism in the right hypothalamus and reduced relationships between cortical/subcortical brain structures in positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2004; 130:11-25
51. Gobrogge KL, Liu Y, Jia X, Wang Z: Anterior hypothalamic neural activation and neurochemical associations with aggression in pair-bonded male prairie voles. *J Comp Neurol* 2007; 502:1109-1122
52. Critchley HD, Simmons A, Daly EM, Russell A, van Amelsvoort T, Robertson DM, Glover A, Murphy DG: Prefrontal and medial temporal correlates of repetitive violence to self and others. *Biol Psychiatry* 2000; 47:928-934
53. Gregg TR, Siegel A: Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25:91-140
54. Post RM: Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31:858-873
55. Davis WM: Psychopharmacologic violence associated with cocaine abuse: kindling of a limbic dyscontrol syndrome? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20:1273-1300
56. Hollander EA, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB: Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:621-624
57. Coccaro EF, Kavoussi RJ: Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1081-1088
58. Asberg M, Traksman L, Thoren P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1193-1197
59. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, Hauger RL: Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1430-1435
60. Siever L, Trestman RL: The serotonin system and aggressive personality disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1993; 8(suppl 2):33-39
61. Siever LJ, Buchsbaum MS, New AS, Spiegel-Cohen J, Wei T, Hazlett EA, Sevin E, Nunn M, Mitropoulou V: d,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:413-423
62. New AS, Trestman RL, Mitropoulou V, Benishay DS, Coccaro E, Silverman J, Siever LJ: Serotonergic function and self-injurious behavior in personality disorder patients. *Psychiatry Res* 1997; 69:17-26
63. Higley JD, Mehlman PT, Taub DM, Higley SB, Suomi SJ, Vickers JH, Linnoila M: Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:436-441
64. Wood RM, Rilling JK, Sanfey AG, Bhagwagar Z, Rogers RD: Effects of tryptophan depletion on the performance of an iterated prisoner's dilemma game in healthy adults. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1075-1084
65. Winstanley CA: 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176:376-385
66. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB: Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with

- schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:622–629
67. Bubar MJ, Cunningham KA: Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors as potential targets for modulation of psychostimulant use and dependence. *Curr Top Med Chem* 2006; 6:1971–1985
 68. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Mauerer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL: Serotonergic studies in patients with affective and personality disorder: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 587–599
 69. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Trestman RL, Gabriel SM, Cooper TB, Siever LJ: Hormonal responses to meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) are undiminished by acute m-CPP pretreatment. *Psychiatry Res* 1996; 62:139–145
 70. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Cseranansky JG: Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5-HT_{2A} receptor binding. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16:211–216
 71. Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, Constantine D, Kelly TM: A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:540–547
 72. Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M, Mieczkowski T, Myers JE, Stanley, M: Relationships between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:442–446
 73. Frankle WG, Lombardo I, New AS, Goodman M, Talbot PS, Huang Y, Hwang DR, Slifstein M, Curry S, Abi-Dargham A, Laruelle M, Siever LJ: Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [¹¹C]McN 5652. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 915–923
 74. Siever L, Frankle WG, Goldman D, Gelernter J, Hu X, Abi-Dargham A, Laruelle M: The serotonin transporter binding and genotypes in impulsive personality disorders (abstract). *Biol Psychiatry* 2006; 59:100s
 75. Soloff PH, Price JC, Meltzer CC, Fabio A, Frank GK, Kaye WH: 5-HT_{2A} receptor binding is increased in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:580–587
 76. Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ: Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1038–1047
 77. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM: Platelet serotonin-2_A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1995; 152:850–855
 78. Siever LJ, Trestman RL, Coccaro EF, Bernstein DP, Gabriel SM, Owen K, Maran M, Lawrence T, Rosenthal J, Horvath TB: The growth hormone response to clonidine in acute and remitted depressed male patients. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6: 165–177
 79. Coccaro EF, Lawrence T, Trestman R, Gabriel S, Klar HM, Siever LJ: Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and health volunteers. *Psychiatry Res* 1991; 39:129–139
 80. De Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA: Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol* 2005; 526:51–64
 81. Dougherty DD, Bonab AA, Ottowitz WE, Livni E, Alpert NM, Rauch SL, Fava M, Fischman AJ: Decreased striatal D1 binding as measured using PET and [¹¹C]SCH23,390 in patients with major depression with anger attacks. *Depress Anxiety* 2006; 23:175–177
 82. Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J, Coccaro EF, Weston S, deVegvar M, Siever LJ: Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17:264–273
 83. Fish EW, DeBold JF, Miczek KA: Aggressive behavior as a reinforcer in mice: activation by allopregnanolone. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163:459–466
 84. Lieving LM, Cherek DR, Lane SD, Tcheremissine OV, Nouvion S: Effects of acute tiagabine administration on aggressive responses of adult male parolees. *J Psychopharmacol* 2007 [Epub ahead of print]
 85. Lumley LA, Robinson CL, Slusher BS, Wozniak K, Dawood M, Meyerhoff JL: Reduced isolation-induced aggressiveness in mice following NAALADase inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 171:375–381
 86. Hrabovszky E, Halasz J, Meelis W, Kruk MR, Liposits Z, Haller J: Neurochemical characterization of hypothalamic neurons involved in attack behavior: glutamatergic dominance and co-expression of thyrotropin releasing hormone in a subset of glutamatergic neurons. *Neuroscience* 2005; 133:657–666
 87. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL, Cooper TB, Ferris CF: Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:708–714
 88. Wersinger SR, Caldwell HK, Christiansen M, Young WS 3rd: Disruption of the vasopressin 1b receptor gene impairs the attack component of aggressive behavior in mice. *Genes Brain Behav* 2007; 6:653–660
 89. Ferris CF, Delville Y: Vasopressin and serotonin interactions in the control of agonistic behavior. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19:593–601
 90. Winslow JT, Insel TR: The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides* 2000; 36:221–229
 91. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E: Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005; 435:673–676
 92. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S: Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS ONE* 2007; 2:e1128
 93. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A: Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005; 25:11489–11493
 94. Ragnauth AK, Devidze N, Moy V, Finley K, Goodwillie A, Kow LM, Magulia LJ, Pfaff DW: Female oxytocin gene-knockout mice, in semi-natural environment, display exaggerated aggressive behavior. *Genes Brain Behav* 2005; 4:229–239
 95. Coid J, Allolio B, Rees LH: Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet* 1983; 2: 545–546
 96. Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC: Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabli Res Rev* 2004; 10:13–22
 97. Sher L, Stanley B: The neurobiology of non-suicidal self injury, in *Understanding Non-Suicidal Self-Injury: Current Science and Practice*. Edited by Nock MK. Washington, DC, American Psychological Association (in press)
 98. Macdonald G, Leary MR: Why does social exclusion hurt?: The relationship between social and physical pain. *Psychol Bull* 2005; 131:202–223
 99. Panksepp J: Feeling the pain of social loss. *Science* 2003; 302: 237–239
 100. Archer J: The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol* 1991; 82(pt 1):1–28
 101. Coccaro EF, Beresford B, Minar P, Kaskow J, Geraciotti T: CSF testosterone: relationship to aggression, impulsivity, and venturesomeness in adult males with personality disorder. *J Psychiatr Res* 2007; 41:488–492
 102. Hermans EJ, Ramsey NF, Honk JV: Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in neural circuitry of social aggression in humans. *Biol Psychiatry* 2007; 27 [Epub ahead of print]
 103. Fetissov SO, Hallman J, Nilsson I, Lefvert AK, Oreland L, Hokfelt T: Aggressive behavior linked to corticotrophin-reactive autoantibodies. *Biol Psychiatry* 2006; 60:799–802
 104. Chakrabarti N, Sinha VK: A study of serum lipid profile and serum apolipoproteins A-1 and B in Indian male violent criminal offenders. *Crim Behav Ment Health* 2006; 16:177–182

105. Vevera J, Zukov I, Morcinek T, Papezova H: Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *Eur Psychiatry* 2003; 18:23–27
106. Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ: Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 1994; 56: 479–484
107. Golomb BA, Criqui MH, White H, Dimsdale JE: Conceptual foundations of the UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry. *Arch Intern Med* 2004; 164:153–162
108. Dery, M Toupin J, Pauze R, Mercier H, Fortin L: Neuropsychological characteristics of adolescents with conduct disorder: association with attention-deficit-hyperactivity and aggression. *J Abnorm Child Psychol* 1999; 27:225–236
109. Yeudall LT, Fromm-Auch D, Davies P: Neuropsychological impairment of persistent delinquency. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 257–265
110. Cherek DR, Moeller G, Dougherty DM, Rhoades H: Studies of violent and non-violent male parolees, I: Laboratory and psychometric measurements of aggression. *Biol Psychiatry* 1997; 41:514–522
111. LeMarquand DG, Pihl RO, Young SN, Tremblay RE, Seguin JR, Palmour RM, Benkelfat C: Tryptophan depletion, executive functions and disinhibition in aggressive, adolescent males. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:333–341
112. Dougherty DM, Marsh DM, Mathias CW: Immediate and delayed memory tasks: a computerized behavioral measure of memory, attention, and impulsivity. *Behav Res Methods Instrum Comput* 2002; 34:391–398
113. Flory JD, Harvey PD, Mitropoulou V, New AS, Silverman JM, Siever LJ, Manuck SB: Dispositional impulsivity in normal and abnormal samples. *J Psychiatr Res* 2006; 40:438–447
114. Mik HM, Ehtesham S, Baldassarra L, De Luca V, Davidge K, Bender D, Tharmalingam S, Kenndy JL, Beitchman JH: Serotonin system genes and childhood-onset aggression. *Psychiatr Genet* 2007; 17:11
115. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA: Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993; 262: 578–580
116. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, R Hariri A, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR: Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:6269–6274
117. Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMMain S, Kennedy JL: Monoamine oxidase A gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet* 2007; 17:153–157
118. Newman TK, Syagailo YV, Barr CS, Wendland JR, Champoux M, Graessle M, Suomi SJ, Higley JD, Lesch KP: Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 2005; 57:167–172
119. Davridge KM, Atkinson L, Douglas L, Lee V, Shapiro S, Kennedy JL, Beitchman JH: Association of the serotonin transporter and 5-HT_{1D}beta receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatr Genet* 2004; 14:143–146
120. Patkar AA, Berrettini WH, Hoehe M, Thronton CC, Gottheil E, Hill K, Weinstein SP: Serotonin transporter polymorphisms and measures of impulsivity, aggression, and sensation seeking among African American cocaine-dependent individuals. *Psychiatry Res* 2002; 110:103–115
121. Schiffman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pistante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kolter M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A: A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genetics* 2002; 71:1296–1302
122. Flory JD, Xu K, New AS, Finch T, Goldman D, Siever LJ: Irritable assault and variation in the COMT gene. *Psychiatr Genet* 2007; 17:344–346
123. Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M: Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:34–38
124. New AS, Gelernter J, Yovell Y, Trestman RL, Nielsen DA, Silverman J, Mitropoulou V, Siever LJ: Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive aggression measures. *Am J Med Genetics* 1998; 81:13–17
125. Gelernter J, Kranzler H, Lacobelle J: Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (tryptophan hydroxylase [TPH], dopamine transporter protein [SLC6A3], D3 dopamine receptor [DRD3], apolipoprotein E [APOE], mu opioid receptor [OPRM1], and ciliary neurotrophic factor [CNTF]). *Genomics* 1998; 52:289–297
126. Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG: Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science* 2004; 305:217
127. Zhou Z, Roy A, Lipsky R, Kuchipudi K, Zhu G, Taubman J, Enoch MA, Virkkunen M, Goldman D: Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1109–1118
128. Gutknecht L, Strobel A, Kriegebaum C, Muller J, Zeng Y, Markert C, Escher A, Wendland J, Reif A, Mossner R, Gross C, Broche B, Lesch KP: Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:309–320
129. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS: Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1450–1457
130. Beaver K, Wright JP, DeLisi M, Walsh A, Vaughn MG, Boisvery D, Vaske J: A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Funct* 2007; 3:30
131. Congdon Lesch KP, Canli T: Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147:27–32
132. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L: Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:15239–15244
133. Scheuch K, Lautenschlager M, Grohmann M, Stahlberg S, Kirchheiner J, Zill P, Heinz A, Walther DJ, Priller J: Characterization of a functional promoter polymorphism of the human tryptophan hydroxylase 2 gene in serotonergic raphe neurons. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1288–1294
134. New AS, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Goodman M, Koenigsberg H, Lo J, Iskander E, Newmark R, Brand J, O'Flynn K, Siever L: Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176:451–458
135. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, Sommerville KW, Nemeroff CB: Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1186–1197
136. Freedman R, Ross R, Michels R, Appelbaum P, Siever L, Binder R, Carpenter W, Friedman SH, Resnick P, Rosenbaum J: Psychiatrists, mental illness, and violence (commentary). *Am J Psychiatry* 2007; 164:1315–1317

Copyright of American Journal of Psychiatry - Edición Española is the property of Grupo ARS XXI de Comunicacion, S.A. and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.