

Aspectos neurobiológicos de la psicopatía

CARLOS ANDRÉS MEJÍA MOSQUERA¹, JENNY GARCÍA VALENCIA², CARLOS ALBERTO PALACIO ACOSTA³, OSCAR ANDRÉS CORREA RICO⁴, CATALINA GIL RESTREPO⁵, JUAN CARLOS ARANGO-VIANA⁶,

RESUMEN

LA PSICOPATÍA ES UN CONSTRUCTO PSIQUIÁTRICO caracterizado por un patrón permanente de déficit afectivo y una falta de respeto por los derechos de los demás y por las normas sociales. El término equivale al “trastorno de personalidad antisocial” DSM-IV-TR y al “Trastorno disocial de personalidad” de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Los individuos afectados comienzan a presentar características psicopáticas desde la niñez, son propensos a involucrarse en conductas criminales pero no a resocializarse con los programas penitenciarios, y reinciden con más rapidez, crueldad y violencia que los criminales no psicópatas. La etiopatogenia parece basarse en la interacción compleja de factores biológicos y psicosociales. El objetivo del presente artículo es presentar una revisión actualizada de los aspectos neurobiológicos de la psicopatía entre los cuales se encuentran los obstétricos, neuroanatómicos, neuroquímicos y genéticos.

-
1. Médico-Cirujano
 2. Médica-Cirujana, Especialista en Psiquiatría, MSc en Epidemiología. Profesora del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
 3. Médico-Cirujano, Especialista en Psiquiatría, MSc Epidemiología. Jefe de la Escuela de Investigaciones Médicas Aplicadas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
 4. Médico-Cirujano, Estudiante de segundo año de especialización en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
 5. Estudiante de séptimo semestre de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
 6. Médico-Cirujano, Especialista en Patología, PhD en Neuropatología. Profesor del Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Grupo de Investigación en Neurobiología de la Violencia (Departamento de Psiquiatría, Departamento de Patología y Escuela de Investigaciones Médicas Aplicadas), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Fecha de recepción: 10 de agosto de 2004

Fecha de aceptación: 17 de noviembre de 2004

PALABRAS CLAVE

PSICOPATÍA

TRASTORNO DE PERSONALIDAD ANTISOCIAL

VIOLENCIA

INTRODUCCIÓN

LA PSICOPATÍA ES UN CONSTRUCTO PSIQUIÁTRICO caracterizado por un patrón permanente de profundo déficit afectivo, acompañado por una falta de respeto por los derechos de los demás y por las normas sociales (1).

A finales del siglo XIX el adjetivo psicopático se aplicaba a cualquier forma de trastorno mental. Posteriormente, Koch, Gross, Morel y otros restringieron el concepto a formas menos graves de enfermedad; lo consideraron un trastorno de la personalidad con un patrón permanente de comportamiento que produce malestar o perjuicios para el sujeto y/o las personas que lo rodean. Luego, la personalidad psicopática empezó a ser una subclase de un grupo mayor de personalidades anormales (1). Actualmente, el término psicopatía no aparece dentro de la nosología oficial, pero se considera que es equivalente al "Trastorno de personalidad antisocial" del DSM-IV-TR (2) (Tabla Nº 1) y al "Trastorno disocial de personalidad" de la CIE-10(3) (Tabla Nº 2).

Los individuos con psicopatía son arrogantes, manipuladores, irritables, impulsivos, irresponsables, sin fuertes vínculos emocionales, carentes de empatía y remordimiento y propensos a conductas criminales. Empiezan sus actividades delictivas en la niñez y permanecen en ellas la mayor parte de sus vidas (4,5). Se ha observado que no

se benefician de los planes penitenciarios de resocialización, reinciden más rápida y violentamente en el crimen, y son más crueles que los criminales sin psicopatía (6-11). Estos sujetos presentan comorbilidad con juego patológico, trastornos por uso de sustancias y problemas de control de impulsos (12). No es clara la relación entre estos últimos y la psicopatía pues se ignora si son causa, efecto o parte de un mismo espectro (13).

La etiopatogenia de la psicopatía parece basarse en interacciones complejas de factores psicosociales y biológicos (11,14). En este artículo se revisa la literatura actual relacionada con los aspectos neurobiológicos de la psicopatía. De estos, los que se han asociado a la etiopatogenia de dicho trastorno son los obstétricos, neuroanatómicos, neuroquímicos y genéticos.

ASPECTOS OBSTÉTRICOS

EL CONSUMO DE TABACO POR LA MADRE durante el embarazo está relacionado con la delincuencia en el hijo (15). Además, los criminales con antecedentes de complicaciones intraparto son más agresivos (16).

ASPECTOS NEUROANATÓMICOS

EN SUJETOS CON PSICOPATÍA, se ha implicado la corteza orbitofrontal, con base en los siguientes hallazgos: 1) cambios de comportamiento secundarios a lesiones en esta área (17); 2) disfunción neuropsicológica orbitofrontal y ventromedial-frontal (18-20); 3) estudios imaginológicos que han mostrado reducción del volumen de la

Tabla Nº 1
CRITERIOS DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD ANTISOCIAL SEGÚN EL DSM-IV-TR (2)

Patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás que comienza en la infancia o el principio de la adolescencia y continúa en la edad adulta. Los criterios diagnósticos son los siguientes:

- A. Un patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás que se presenta desde la edad de 15 años, como lo indican tres o más de los siguientes ítems:
- 1) Fracaso para adaptarse a las normas sociales en lo que respecta al comportamiento legal, como lo indica el perpetrar repetidamente actos que son motivo de detención.
 - 2) Deshonestidad, indicada por mentir repetidamente, utilizar un alias, estafar a otros para obtener beneficio personal o por placer.
 - 3) Impulsividad o incapacidad para planificar el futuro.
 - 4) Irritabilidad y agresividad, indicados por peleas físicas repetidas o agresiones.
 - 5) Despreocupación imprudente por su seguridad y la de los demás.
 - 6) Irresponsabilidad persistente, indicada por la incapacidad para mantener un trabajo con constancia o de hacerse cargo de obligaciones económicas.
 - 7) Falta de remordimientos, como lo indica la indiferencia o la justificación por haber dañado, maltratado o robado a otros.
- B. El sujeto tiene al menos 18 años.
- C. Existen pruebas de un trastorno disocial que comienza antes de la edad de 15 años:
- A. Un patrón repetitivo y persistente de comportamiento en que se violan los derechos básicos de las otras personas o normas sociales importantes propias de la edad, manifestándose por la presencia de tres o más de los siguientes criterios durante los últimos 12 meses y por lo menos un criterio durante los últimos 6 meses:
- Agresión a personas o animales**
- 1) A menudo fanfarronea, amenaza o intimida a otros.
 - 2) A menudo inicia peleas físicas.
 - 3) Ha utilizado un arma que puede causar daño físico grave a otras personas (p.ej. bate, ladrillo, botella rota, navaja, pistola).
 - 4) Ha manifestado crueldad física con personas.
 - 5) Ha manifestado crueldad física con animales.
 - 6) Ha robado enfrentándose a la víctima (p.ej. ataque con violencia, arrebatar bolsos, extorsión, robo a mano armada).
 - 7) Ha forzado a alguien a una actividad sexual.
- Destrucción de la propiedad**
- 8) Ha provocado deliberadamente incendios con la intención de causar daños graves.
 - 9) Ha destruido deliberadamente propiedades de otras personas.
- Fraudulencia o robo**
- 10) Ha violentado el hogar, la casa o el automóvil de otra persona.
 - 11) A menudo miente para obtener bienes o favores o para evitar obligaciones.
 - 12) Ha robado objetos de cierto valor sin enfrentamiento con la víctima (p.ej. robos en tiendas, pero sin allanamientos o destrozos; falsificaciones).
- Violaciones graves de normas**
- 13) A menudo permanece fuera de casa por la noche a pesar de las prohibiciones paternas, iniciando este comportamiento antes de los trece años de edad.
- B. El trastorno disocial provoca deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.
- C. El comportamiento antisocial no aparece exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia o un episodio maniaco.

Tabla Nº 2
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DISOCIAL DE LA PERSONALIDAD DE LA CIE-10 (3)

- A. G1. Evidencia de patrones de comportamiento y de experiencia interna característicos y duraderos que se desvían marcadamente del rango culturalmente esperado y aceptado. Tal desviación debe manifestarse por una o más de las siguientes áreas:
- (1) Cognición (p. ej. Formas de percibir e interpretar las cosas, la gente y los eventos; imágenes de sí mismo y de los otros).
 - (2) Afectividad (rango, intensidad, lo apropiado de la respuesta emocional).
 - (3) Control de impulsos y satisfacción de las necesidades.
 - (4) Manera de relacionarse con los otros y de manejar las situaciones interpersonales.
- G2. La desviación debe manifestarse como un comportamiento que es inflexible, maladaptativo, o disfuncional a través de un rango amplio de situaciones personales y sociales.
- G3. Hay malestar personal o impacto adverso del ambiente social claramente atribuible al comportamiento mencionado en el criterio G2.
- G4. Debe haber evidencia de que la desviación es estable, de larga duración y tuvo su aparición en la niñez o la adolescencia.
- G5. La desviación no puede explicarse como una manifestación o consecuencia de otros trastornos mentales del adulto, aunque las condiciones crónicas o episódicas pueden coexistir con la desviación.
- G6. Se debe excluir una lesión cerebral como la posible causa de la desviación.
- B. Por lo menos tres de los siguientes deben estar presentes:
- (1) Despreocupación por los sentimientos de los otros.
 - (2) Actitud persistente de irresponsabilidad y desdén por las normas, reglas y obligaciones sociales.
 - (3) Incapacidad para mantener relaciones duraderas, aunque no hay dificultad para establecerlas.
 - (4) Muy baja tolerancia a la frustración y un umbral muy bajo para desplegar agresión, incluida la violencia.
 - (5) Incapacidad para experimentar culpa o aprender de experiencias adversas, particularmente el castigo.
 - (6) Culpa a otros u ofrece racionalizaciones plausibles para el comportamiento que puso al individuo en conflicto con la sociedad.

La irritabilidad y la presencia de trastorno de la conducta durante la niñez y la adolescencia completan el cuadro clínico pero no se requieren para el diagnóstico.

sustancia gris prefrontal; y 4) investigaciones con potenciales evocados que han encontrado disminución en la amplitud de la onda P300 en los sitios de los electrodos frontales (21-23).

También se ha sugerido compromiso del lóbulo temporal y del sistema límbico por las siguientes razones: 1) la agresividad que muestran individuos

con lesiones anteroinferiores del lóbulo temporal (24); 2) anomalías estructurales y funcionales del hipocampo, la amígdala, el núcleo estriado ventral y el giro cíngulo, demostradas en individuos con psicopatía por técnicas de neuroimágenes funcionales (25-28); 3) presencia en los individuos con psicopatía de alteraciones en funciones relacionadas con las conexiones del sistema límbico con

la corteza orbitofrontal, manifestadas como: disminución en la respuesta electrodérmica al estrés, insensibilidad al castigo y dificultades para reconocer las expresiones faciales y los tonos vocales de miedo y de tristeza (26,29-34).

Los individuos con psicopatía tienen aumento en el volumen y la longitud del cuerpo calloso que están asociados con déficit afectivo y baja reactividad autonómica al estrés (26,35).

El hipotálamo también puede estar asociado con la psicopatía, pues en modelos animales se ha demostrado agresión al estimular el área hipotalámica intermedia ubicada por debajo del fórnix y por delante del núcleo medial (36). Dicha agresión es facilitada por la testosterona e inhibida por la castración; además, está acompañada por altos niveles de corticosterona y es suprimida por agonistas de los receptores de serotonina 1B (5HT_{1B}) (37).

ASPECTOS HORMONALES Y NEUROQUÍMICOS

ENTRE LAS HORMONAS QUE SE HAN ASOCIADO a la psicopatía están: testosterona, prolactina, foliculoestimulante, luteinizante, corticotropina, alfa-melanocito-estimulante, beta-endorfinas, arginina-vasopresina y corticosterona; estas hormonas afectan el comportamiento agresivo en animales con mecanismos posiblemente mediados por la serotonina (5-HT)(36-38). Además, se han encontrado concentraciones basales bajas de cortisol en la sangre y concentraciones altas de testosterona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de individuos con psicopatía (39,40).

Se ha demostrado asociación de la psicopatía con disminución de la función del sistema serotoninérgico. En criminales con psicopatía se han encontrado mayores niveles plasmáticos de triptofano, aminoácido precursor de la 5-HT, el cual se correlaciona positivamente con puntuaciones en las escalas de agresión (41,42). Adicionalmente, en ratas poco agresivas se ha encontrado aumento en la actividad de la triptofano-hidroxilasa (TPH), enzima que participa en la síntesis de la 5-HT y, por el contrario, su actividad está reducida en humanos con conductas impulsivas (43).

La respuesta de la prolactina a los retos farmacológicos es un índice dinámico de la función serotoninérgica (44). Los individuos con psicopatía tienen una menor respuesta de la prolactina a los agonistas de la 5-HT tales como m-clorofenilpiperazina y d-fenfluramina y esta respuesta se correlaciona inversamente con agresión e impulsividad (40,45-47).

Con respecto a los receptores 5-HT, se han implicado el 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y el 5-HT_{2A}. En roedores, los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} se encuentran en el septum pellucidum, la amígdala, los núcleos del rafé y el área preóptica medial del hipotálamo, estructuras que han sido implicadas en la agresión (48). Así mismo, estudios postmortem en víctimas de suicidio, quienes con frecuencia tienen comportamiento impulsivo, han encontrado reducción en la densidad de los transportadores de serotonina y mayor densidad de receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (49,50). En cepas agresivas de ratas se encontró aumento de la regulación de los receptores 5HT_{1A} (51). Las drogas con actividad selectiva en los receptores 5-HT₁ reducen la agresión ofensiva (48). Los ratones que no tienen el receptor 5-HT_{1B} son más agresivos (36). En humanos, se ha demostrado menor densidad de receptores 5-HT_{2A} plaquetarios en hijos de delincuentes (52).

El ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) es un metabolito de la 5-HT. En pacientes con comportamiento agresivo y en criminales violentos se ha encontrado que las concentraciones de 5-HIAA en el LCR son menores que en los controles (53). El 5-HIAA en el LCR está inversamente correlacionado con agresión, irritabilidad, hostilidad y actividad criminal, lo cual no parece ser explicado por la historia de uso de sustancias, ni por la edad o la administración de medicamentos (54). Con el ácido homovanílico (HVA), que es un metabolito de la dopamina, se calcula la razón HVA:5-HIAA que indica la modulación serotoninérgica de la actividad de la dopamina. Esta última parece estar deteriorada en los individuos con psicopatía ya que la razón HVA:5-HIAA está fuertemente correlacionada con los rasgos psicopáticos (55). Con respecto a la dopamina, se ha encontrado que los hijos de sujetos con psicopatía tienen menor actividad de la dopamina-beta-hidroxilasa que es una enzima que facilita la conversión de dopamina a norepinefrina (56). Además, mediante técnicas de neuroimágenes se ha observado una estructura anormal en los sitios de recaptación de dopamina (57). También se ha reportado disminución en la respuesta de la hormona del crecimiento (HC) a la bromocriptina en adictos a la heroína con psicopatía y se ha visto correlación inversa entre los puntajes de antisocialidad y respuesta de la HC, lo cual puede reflejar una disminución de la sensibilidad de los receptores de dopamina en algunas áreas cerebrales (47).

La monoamino-oxidasa (MAO-A) cataliza la degradación de la 5-HT, la noradrenalina y la dopamina. La inhibición de la MAO-A se correlaciona con reducción de la agresión en ratones, probablemente por incremento de los niveles de 5-HT. Sin embargo, la ablación del gen que codifica la MAO-A lleva a aumentos en la agresión ofensiva, a pesar de los altos niveles de 5-HT. Posiblemente la deficiencia crónica de MAO induzca aumento de la regulación de los receptores de adenosina y anomalías en los receptores

5-HT (36). La actividad de la MAO plaquetaria se ha encontrado baja en los individuos con impulsividad y psicopatía, está asociada con el 5-HIAA en el LCR y tiene una correlación inversa con las puntuaciones en escalas de búsqueda de sensaciones e impulsividad (58).

El óxido nítrico (NO) sirve como un modulador de la agresión. Los ratones que no tienen oxidonítrico-sintetasa y aquellos en que la acción de esa enzima ha sido suprimida farmacológicamente, son muy agresivos. El NO parece afectar el comportamiento agresivo por la vía de la 5-HT a través de disminución en el recambio de 5-HT y disfunción de los receptores 5-HT_{1A} y HT_{1B} (59).

ASPECTOS GENÉTICOS

LOS SUJETOS CON PSICOPATÍA TIENEN CON FRECUENCIA otros familiares en primer grado con el mismo trastorno (60). Los estudios de adopción han mostrado que hay contribución de factores genéticos y ambientales ya que los hijos biológicos y adoptivos de los sujetos con psicopatía tienen alto riesgo de presentarla (61). Los estudios en gemelos muestran que la influencia genética explica entre el 32 y el 71% de la varianza fenotípica. Las variaciones en estos estimativos son resultado de diferencias en la definición del fenotipo, la selección de la muestra y la naturaleza prospectiva o retrospectiva de los estudios (62,63).

Polimorfismos en la TPH se han asociado con el comportamiento impulsivo y agresivo (64). Polimorfismos en el intrón 7 (A218C y A779C) se han relacionado con conductas impulsivas como el suicidio (64,65) y, en el caso del alelo 779C (alelo L), también con el alcoholismo antisocial (64). Otros estudios no han encontrado dichas asociaciones (66,67).

Un polimorfismo en el gen que codifica el transportador de la 5-HT conocido como "5HTT ligado a la región polimórfica" (5HTTLPR) es una repetición variable de nucleótidos (VNTR) de 22 pares de bases. Son comunes dos alelos, uno con 16 repeticiones o "largo" (L) y otro con 14 repeticiones o "corto" (S), y han sido asociados con ansiedad, suicidio y alcoholismo antisocial (68). Se ha observado que los homocigotos para el alelo S son más impulsivos que aquellos con otros genotipos (69,70). En Finlandia el alelo S del 5HTTLPR se encontró más frecuentemente en alcohólicos antisociales (71,72).

Polimorfismos en los genes que codifican para los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (5HTR1B, 5HTR2A y 5HTR2C), respectivamente, han sido relacionados con el alcoholismo, la psicopatía y la impulsividad. La sobreexpresión del alelo 861C del HTR1B en una población de criminales finlandeses sugiere que este polimorfismo aumenta el riesgo de desarrollar conductas delictivas (73), pero estos hallazgos no fueron reproducidos en otro grupo étnico (73). En población alemana, la frecuencia del alelo 861G del HTR1B fue más alta en alcohólicos (74). Por otro lado, el alelo 861C se encontró sobreexpresado en alcohólicos (75) y se ha sugerido que tiene un efecto dosis-dependiente en el riesgo de desarrollar abuso de drogas (76). Otros estudios no han encontrado las relaciones mencionadas (77-79). Se han reportado otros polimorfismos en este gen (A161T, A180G, T261G, C129T), al igual que delecciones (184/183, 182/181) pero ninguno de estos polimorfismos se encontró relacionado con farmacodependencia o psicopatía (78,80).

El polimorfismo G1438A del 5HTR_{2A} se estudió en criminales suizos y en donadores de sangre y se encontró que el genotipo GG estuvo

significativamente reducido en el grupo de criminales (78,81). En contraste, en alemanes se ha descrito una asociación significativa entre el alelo 1438A y el alcoholismo antisocial (82). El genotipo 102CC, (otro polimorfismo del 5HTR_{2A}), se encontró relacionado con el uso de drogas y la impulsividad, comparado con los otros dos genotipos (TT,TC) (83) y la frecuencia del alelo T102 se encontró disminuida en pacientes varones, alcohólicos antisociales (78,84). Polimorfismos en el 5HTR_{2C} han sido asociados con el alcoholismo y el comportamiento violento en una muestra finlandesa (85).

El alelo A1 del receptor 2 de la dopamina (DRD2) se encontró sobreexpresado en alcohólicos españoles que tenían prevalencias más altas de psicopatía que aquellos con el genotipo A2/A2 (86). En Brasil se obtuvieron resultados semejantes (87). El alelo A1 se encontró con una frecuencia significativamente más alta en jugadores patológicos (frecuente comorbilidad del trastorno de personalidad antisocial) que en controles (50.9% vs. 25.9%, $p < 0,00000001$) (88).

El receptor 4 de la dopamina (DRD4) presenta un polimorfismo de repetición (48 pares de bases) en el exón 3, el cual contiene un número variable de estas repeticiones. El alelo con 7 repeticiones o "largo" se ha asociado con el déficit de atención e hiperactividad, el abuso de sustancias, el juego patológico y la búsqueda de novedad (89-94). Estos resultados no han sido reproducidos por otros autores (95,96). Otro polimorfismo en este receptor consiste en la repetición de 120 pares de bases en la región 5' del gen que se ha encontrado asociada con el alcoholismo ($p < 0.006$), la impulsividad ($p < 0.0006$) y la búsqueda de novedad, principalmente en los pacientes homocigotos (97).

CONCLUSIONES

- La psicopatía se presenta por interacciones complejas entre aspectos psicosociales y neurobiológicos, que todavía no están totalmente esclarecidas.
- Los estudios imaginológicos, neuropsicológicos y neurofuncionales han mostrado compromiso de la corteza orbitofrontal, el hipocampo, la amígdala, el núcleo estriado, el cíngulo, el cuerpo calloso y el hipotálamo.
- Varios sistemas hormonales están asociados a la psicopatía con mecanismos posiblemente mediados por la serotonina, cuyo funcionamiento parece estar disminuido. También existen hallazgos que sugieren alteraciones en los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos.
- La psicopatía tiene un componente genético, el cual se ha demostrado en estudios de adopción y con gemelos, y se ha asociado a polimorfismo en los genes que codifican para la triptofano-hidroxilasa, el transportador de serotonina, los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y los receptores de dopamina de los tipos 2 y 4.
- Los hallazgos han sido contradictorios y generalmente se han encontrado relacionados con el alcoholismo y la farmacodependencia.
- Es necesario realizar más estudios que permitan dilucidar los mecanismos neurobiológicos de la psicopatía lo cual puede contribuir al diseño de mejores estrategias de tratamiento que las disponibles actualmente.

SUMMARY

NEUROBIOLOGICAL ASPECTS OF PSYCHOPATHY

Psychopathy is a psychiatric construct characterized by a permanent pattern of affective deficit, and a lack of respect for the rights of other people and the social norms. The term is equivalent to the "Antisocial personality disorder" of the DSM-IV-TR, and to the "Dissocial personality disorder" of the CIE-10.

Since childhood, the affected individuals begin to display psychopathic characteristics and they have tendency to become involved in criminal behaviors but not to resocialize themselves with penitentiary programs; they reoffend more rapidly, with more cruelty and violence than non-psychopathic criminals.

Etiopathogenesis of psychopathy is based on the complex interaction of biological and psychosocial factors. The objective of the present article is to provide an updated review about the neurobiological aspects of psychopathy among them the obstetric, neuroanatomical, neurochemical and genetic.

KEY WORDS

ANTISOCIAL PERSONALITY DISORDER
PSYCHOPATHY
VIOLENCE

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SADOCK B, SADOCK V. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7ª ed. New York: Lippinkott Williams & Wilkins; 2000.
2. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Texto revisado. Washington DC.: 2000.

3. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
4. HARE RD. Psychopathy as a risk factor for violence. *Psychiatr Q* 1999; 70:181-197.
5. HARE RD, CLARK D, GRANN M, THORNTON D. Psychopathy and the predictive validity of the PCL-R: an international perspective. *Behav Sci Law* 2000; 18: 623-645.
6. BASSARATH L. Neuroimaging studies of antisocial behaviour. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 728-732.
7. BROWER M, PRICE B. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 720-726.
8. DOLAN M, PARK I. The neuropsychology of antisocial personality disorder. *Psychol Med* 2002; 32: 417-427.
9. GOTTFRIED J, O'DOHERTY J, DOLAN R. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 2003; 301:1.104 1.107.
10. KIEHL KA, SMITH AM, HARE RD, MENDREK A, FORSTER BB, BRINK J, et al. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 677-684.
11. MARTENS WH. Effects of antisocial or social attitudes on neurobiological functions. *Med Hypotheses* 2001; 56: 664-671.
12. SLUTSKE WS, EISEN S, XIAN H, TRUE WR, LYONS MJ, GOLDBERG J, et al. A twin study of the association between pathological gambling and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 2001; 110: 297-308.
13. JANG KL, STEIN MB, TAYLOR S, ASMUNDSON GJ, LIVESLEY WJ. Exposure to traumatic events and experiences: aetiological relationships with personality function. *Psychiatry Res* 2003; 120: 61-69.
14. BRENNAN PA, RAINE A. Biosocial bases of antisocial behavior: psychophysiological, neurological, and cognitive factors. *Clin Psychol Rev* 1997; 17: 589-604.
15. BRENNAN PA, GREKIN ER, MEDNICK SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 215-219.
16. RAINE A, BRENNAN PA, MEDNICK SA. Birth complications combined with early maternal rejection at age 1 year predispose to violent crime at age 18 years. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 984-988.
17. DAMASIO AR, TRANEL D, DAMASIO H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res* 1990; 41: 81-94.
18. DOLAN M, PARK I. The neuropsychology of antisocial personality disorder. *Psychol Med* 2002; 32: 417-427.
19. MITCHELL DG, COLLEDGE EV, LEONARD A, BLAIR RJ. Risky decisions and response reversal: is there evidence of orbitofrontal cortex dysfunction in psychopathic individuals? *Neuropsychologia* 2002; 40: 2.013-2.022.
20. STEVENS MC, KAPLAN RF, HESSELBROCK VM. Executive-cognitive functioning in the development of antisocial personality disorder. *Addict Behav* 2003; 28: 285-300.
21. COSTA L, BAUER L, KUPERMAN S, PORJESZ B, O'CONNOR S, HESSELBROCK V, et al. Frontal P300 decrements, alcohol dependence, and antisocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:1.064-1.071.
22. KIEHL KA, HARE RD, LIDDLE PF, MCDONALD JJ. Reduced P300 responses in criminal psychopaths during a visual oddball task. *Biol Psychiatry* 1999; 11:1.498-1.507.
23. BAUER LO, HESSELBROCK VM. CSD/BEM localization of P300 sources in adolescents "at-risk": evidence of frontal cortex dysfunction in conduct disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 600-608.
24. TONKONOGY J. Violence and temporal lobe lesion: head CT and MRI data. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3:189-196.
25. LAAKSO M, VAURIO O, KOIVISTO E, SAVOLAINEN L, ERONEN M, ARONEN H, et al. Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behav Brain Res* 2001; 118: 187-193.
26. RAINE A, ISHIKAWA SS, ARCE E, LENCZ T, KNUTH KH, BIHRLE S, et al. Hippocampal structural asymmetry in unsuccessful psychopaths. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 185-191.
27. GREGG TR, SIEGEL A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: Implications for human aggression. *ProgrNeuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 91-140.

28. MULLER J, SOMMER M, WAGNER V, LANGE K, TASCHLER H, RODER C, et al. Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic study using pictures with emotional content. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 152-162.
29. HERPERTZ SC, WERTH U, LUKAS G, QUNAIBI M, SCHUERKENS A, KUNERT HJ, et al. Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 737-745.
30. HIATT KD, LORENZ AR, NEWMAN JP. Assessment of emotion and Language processing in psychopathic offenders: results from a dichotic listening task. *Personality and Individual Differences* 2002; 32:1.255-1.268.
31. KIEHL KA, HARE RD, MCDONALD JJ, BRINK J. Semantic and affective processing in psychopaths: an event-related potential study. *Psychophysiology* 1999; 36: 765-774.
32. MONTAGNE B, VAN HONK J, KESSELS RPC, FRIGERIO E, BURT M, VAN ZANDVOORT MJE, et al. Reduced efficiency in recognizing fear in subjects scoring high on psychopathic personality characteristics. *Personality and Individual Differences*. In press.
33. RICHELL RA, MITCHELL DGV, NEWMANB C, LEONARD A, BARON COHEN S, BLAIR RJ. Theory of mind and psychopathy: can psychopathic individuals read the 'language of the eyes'? *Neuropsychologia* 2003; 41: 523-526.
34. VEIT R, FLOR H, ERB M, HERMANN C, LOTZE M, GRODD W, et al. Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neurosci Lett* 2002; 328: 233-236.
35. RAINE A, LENCZ T, TAYLOR K, HELDIGE JB, BIHRLE S, LACASSE L, et al. Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1.134-1.142.
36. NELSON RJ, CHIAVEGATTO S. Molecular basis of aggression. *Trends Neurosci* 2001; 24: 713-719.
37. KRUK MR, WESTPHAL KGC, VAN ERP AMM, VAN ASPEREN J, CAVE BJ, SLATER E, et al. The hypothalamus: crossroads of endocrine and behavioural regulation in grooming and aggression. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 23: 163-177.
38. MIKICS E, KRUK MR, HALLER J. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids on aggressive behavior in male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 618-635.
39. PAJER K, GARDNER W, RUBIN RT, PEREL J, NEAL S. Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 297-302.
40. DOLAN M, ANDERSON IM, DEAKIN JF. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 1-8.
41. TIIHONEN J, KUIKKA JT, BERGSTROM KA. Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:1.253-1.260.
42. MOLLER SE, MORTENSEN EL, BREUM L, ALLING C, LARSEN OG, BOGE-RASMUSSEN T, et al. Aggression and personality: association with amino acids and monoamine metabolites. *Psychol Med* 1996; 26: 323-331.
43. POPOVA NK, KULIKOV AV, NIKULINA EM, KOZLACHKOVA EY, MASLOVA GB. Serotonin metabolism and serotonergic receptors in Norway rats selected for low aggressiveness to man. *Aggressive Behavior* 1991; 17: 207-213.
44. GOODALL GM, COWEN PJ, FRANKLIN M, SILVERSTONE T. Ritanserin attenuates anorectic, endocrine and thermic responses to d-fenfluramine in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112: 461-466.
45. NEW AS, TRESTMAN RF, MITROPOULOU V, GOODMAN M, KOENIGSBERG HH, SILVERMAN J, et al. Low prolactin response to fenfluramine in impulsive aggression. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 223-230.
46. DOLAN MC, ANDERSON IM. The relationship between serotonergic function and the psychopathy checklist: screening version. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 216-222.
47. GERRA G, ZAIMOVIC A, MOI G, BUSSANDRI M, DELSIGNORE R, CACCAVARI R, et al. Neuroendocrine correlates of antisocial personality disorder in abstinent heroin-dependent subjects. *Addiction Biol* 2003; 8: 23-32.
48. SIMON NG, COLOGER-CLIFFORD A, LU S, MCKENNA SE, HU S. Testosterone and its metabolites modulate 5HT1A and 5HT1B agonist effects on intermale aggression. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 23: 325-336.
49. ARANGO V, UNDERWOOD MD, GUBBI AV, MANN JJ. Localized alterations in pre and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 688:121-133.

50. ARANGO V, HUANG YY, UNDERWOOD MD, MANN JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 375-386.
51. VAN DER VEGT BJ, DE BOER SF, BUWALDA B, DE RUITER AJH, DE JONG JG, KOOLHAAS JM. Enhanced sensitivity of postsynaptic serotonin-1A receptors in rats and mice with high trait aggression. *Physiol Behav* 2001; 74: 205-211.
52. PINE DS, WASSERMAN GA, COPLAN J, FRIED JA, HUANG YY, KASSIR S, et al. Platelet serotonin 2A (5-HT_{2A}) receptor characteristics and parenting factors for boys at risk for delinquency: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 538-544.
53. CONSTANTINO JN, MORRIS JA, MURPHY DL. CSF 5-HIAA and family history of antisocial personality disorder in newborns. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1.771-1.773.
54. SODERSTROM H, BLENNOW K, MANHEM A. CSF studies in violent offenders. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm* 2001; 108: 869-878.
55. SODERSTROM H, BLENNOW K, SJODIN AK, FORSMAN A. New evidence for an association between the CSF HVA: 5-HIAA ratio and psychopathic traits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 918-921.
56. GABEL S, STADLER J, BJORN J, SHINDLEDECKER R. Homovanillic acid and dopamine-beta-hydroxylase in male youth: relationships with paternal substance abuse and antisocial behavior. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995; 21: 363-378.
57. KUIKKA JT, TIIHONEN J, BERGSTROM KA, KARHU J, RASANEN P, ERONEN M. Abnormal structure of human striatal dopamine re-uptake sites in habitually violent alcoholic offenders: a fractal analysis. *Neurosci Lett* 1998; 253:195-197.
58. SCHALLING D, ASBERG M, EDMAN G, ORELAND L. Markers for vulnerability to psychopathology: temperament traits associated with platelet MAO activity. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76:172-182.
59. CHIAVEGATTO S, NELSON RJ. Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Horm Behav* 2003; 44: 233-241.
60. ROWE DC, RODGERS JL, MESECK-BUSHEY S. Sibling delinquency and family environment: shared and unshared influences. *Child Dev* 1992; 63: 59-67.
61. LANGBEHN DR, CADORET RJ. The adult antisocial syndrome with and without antecedent conduct disorder: comparisons from an adoption study. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 272-282.
62. JACOBSON KC, PRESCOTT CA, KENDLER KS. Sex differences in the genetic and environmental influences on the development of antisocial behavior. *Dev Psychopathol* 2002; 14: 395-416.
63. TAYLOR J, LONEY BR, BOBADILLA L, IACONO WG, MCGUE M. Genetic and environmental influences on psychopathy trait dimensions in a community sample of male twins. *J Abnorm Child Psychol* 2003; 31: 633-645.
64. 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.
65. MANN JJ, MALONE KM, NIELSEN DA, GOLDMAN D, ERDOS J, GELERNTER J. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1.451-1.453.
66. COURTET P, BAUD P, ABBAR M, BOULENGER JP, CASTELNAU D, MOUTHON D, et al. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 338-341.
67. STANER L, UYANIK G, CORREA H, TREMEAU F, MONREAL J, CROCC MA, et al. A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: a pilot study in well-characterized impulsive inpatients. *Am J Med Genet* 2002; 114: 553-557.
68. ISHIGURO H, SAITO T, AKASAWA S, MITUSHIO H, TADA K, ENOMOTO M, et al. Association between drinking-related antisocial behavior and a polymorphism in the serotonin transporter gene in a Japanese population. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1.281-1.284.
69. SAKADO K, SAKADO M, MURATAKE T, MUNDT C, SOMEYA T. A psychometrically derived impulsive trait related to a polymorphism in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in a Japanese nonclinical population: assessment by the Barrett impulsiveness scale (BIS). *Am J Med Gen* 2003; 121B: 71-75.

70. COURTET P, PICOT MC, BELLIVIER F, TORRES S, JOLLANT F, MICHELON C, et al. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 46-51.
71. HALLIKAINEN T, SAITO T, LACHMAN HM, VOLAVKA J, POHJALAINEN T, RYYNANEN OP, et al. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 385-388.
72. SANDER T, HARMS H, DUFEU P, KUHN S, HOEHE M, LESCH KP, et al. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 908-912.
73. LAPPALAINEN J, LONG JC, EGGERT M, OZAKI N, ROBIN RW, BROWN GL, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 989-994.
74. FEHR C, GRINTSCHUK N, SZEGEDI A, ANGHELESCU I, KLAWE C, SINGER P, et al. The HTR1B 861G C receptor polymorphism among patients suffering from alcoholism, major depression, anxiety disorders and narcolepsy. *Psychiatry Res* 2000; 97: 1-10.
75. HASEGAWA Y, HIGUCHI S, MATSUSHITA S, MIYAOKA H. Association of a polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and alcohol dependence with inactive aldehyde dehydrogenase-2. *J Neural Transm* 2002; 109: 513-521.
76. HUANG YY, OQUENDO MA, FRIEDMAN JM, GREENHILL LL, BRODSKY B, MALONE KM, et al. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 163-169.
77. GORWOOD P, AISSI F, BATEL P, ADES J, COHEN-SALMON C, HAMON M, et al. Reappraisal of the serotonin 5-HT(1B) receptor gene in alcoholism: of mice and men. *Brain Res Bull* 2002; 57: 103-107.
78. HIMEI A, KONO Y, YONEDA H, SAKAI T, KOH J, SAKAI J, et al. An association study between alcoholism and the serotonergic receptor genes. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 341-342.
79. HUANG YY, GRAILHE R, ARANGO V, HEN R, MANN JJ. Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 238-246.
80. CIGLER T, LAFORGE KS, MCHUGH PF, KAPADIA SU, LEAL SM, KREEK MJ. Novel and previously reported single-nucleotide polymorphisms in the human 5-HT (1B) receptor gene: no association with cocaine or alcohol abuse or dependence. *Am J Med Gen* 2001; 105: 489-497.
81. BERGGARD C, DAMBERG M, LONGATO-STADLER E, HALLMAN J, ORELAND L, GARPENSTRAND H. The serotonin 2A-1438 G/A receptor polymorphism in a group of Swedish male criminals. *Neurosci Lett* 2003; 347: 196-198.
82. PREUSS UW, KOLLER G, BONDY B, BAHLMANN M, SOYKA M. Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 186-191.
83. BJORK JM, MOELLER FG, DOUGHERTY DM, SWANN AC, MACHADO MA, HANIS CL. Serotonin 2a receptor T102C polymorphism and impaired impulse control. *Am J Med Gen* 2002; 114: 336-339.
84. HWU HG, CHEN CH. Association of 5HT2A receptor polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *Am J Med Gen* 2000; 96:797-800.
85. VIRKKUNEN M, GOLDMAN D, LINNOILA M. Serotonin in alcoholic violent offenders. *Ciba Found Symp* 1996; 194: 168-177.
86. PONCE G, JIMENEZ-ARRIERO MA, RUBIO G, HOENICKA J, AMPUERO I, RAMOS JA, et al. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 356-360.
87. BAU CH, ALMEIDA S, HUTZ MH. The TaqI A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil: association and interaction with stress and harm avoidance on severity prediction. *Am J Med Genet* 2000; 96: 302-306.
88. COMINGS DE, ROSENTHAL RJ, LESIEUR HR, RUGLE LJ, MUHLEMAN D, CHIU C, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 223-234.
89. COMINGS DE, GONZÁLEZ N, WU S, GADE R, MUHLEMAN D, SAUCIER G, et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addic-

tive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Gen* 1999; 88:358-368.

90. KELITKANGAS-JARVINEN L, ELOVAINIO M, KIVIMAKI M, LICHTERMANN D, EKELUND J, PELTONEN L. Association between the type 4 dopamine receptor gene polymorphism and novelty seeking. *Psychosom Med* 2003; 65: 471-476.
91. PÉREZ DE CASTRO I, IBÁÑEZ A, TORRES P, SAIZ-RUIZ J, FERNÁNDEZ-PIQUERAS J. Genetic association study between pathological gambling and functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 345-348.
92. ROMAN T, SCHMITZ M, POLANCZYK G, EIZIRIK M, ROHDE LA, HUTZ MH. Attention deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Gen* 2001; 105: 471-478.
93. ROWE DC, STEVER C, GIEDINGHAGEN LN, GARD JM, CLEVELAND HH, TERRIS ST, et al. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 419-426.
94. STROBEL A, WEHR A, MICHEL A, BROCKE B. Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of novelty seeking in a German population. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 378-384.
95. EISEMBERG J, ZOHAR A, MEI-TAI G, STEINBERG A, TARTAKOVSKY E, GRITSENKO I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Gen* 2000; 96: 258-261.
96. TODD RD, NEUMAN RJ, LOBOS EA, JONG YJ, REICH W, HEATH AC. Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Gen* 2001; 105: 432-438.
97. ROGERS G, JOYCE P, MULDER R, SELLMAN D, MILLER A, ALLINGTON M, et al. Association of a duplicated repeat polymorphism in the 5'-untranslated region of the DRD4 gene with novelty seeking. *Am J Med Gen* 2004; 126B: 95-98.



