



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN PSICOLOGIA  
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA**

**DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO Y GENES ASOCIADOS A LA  
CONDUCTA VIOLENTA**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN PSICOLOGIA**

**PRESENTA:  
CÉSAR ROMERO REBOLLAR**

**Tutora Principal**

**Dra. Feggy Ostrosky Shejet**

Programa de Maestría y Doctorado  
Facultad de Psicología, UNAM

**Comité Tutor**

**Dr. José Humberto Nicolini Sánchez**

Programa de Maestría y Doctorado en Psicología,  
Neurociencias de la Conducta

**Dr. Jaime Berumen Campos**

Programa de Maestría y Doctorado en Psicología,  
Neurociencias de la Conducta

**Dr. Julio César Flores Lázaro**

Programa de Maestría y Doctorado en Psicología,  
Neurociencias de la Conducta

**Dra. Beatriz Camarena Medellín**

Programa de Maestría y Doctorado en Psicología,  
Neurociencias de la Conducta

**MÉXICO, D. F. ABRIL 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Agradecimientos

A la UNAM que es como mi casa, no sólo por los años en los que he tenido el honor de pertenecer a la comunidad universitaria, sino porque al estar ahí todo aquello que se conoce como identidad universitaria es real al momento de representarla en otras instituciones.

A la Dra. Feggy Ostrosky por permitirme colaborar durante muchos años en su laboratorio donde tengo la oportunidad de aprender constantemente y de contagiarme de su pasión por la investigación y sobre todo por tener la oportunidad de desarrollarme en lo que me apasiona que es la investigación del cerebro y la conducta violenta, ¡Muchas gracias por todo Feggy!

A mis padres, Miguel Ángel y Elvia por su ejemplo y constante apoyo, por sus palabras de ánimo, este logro es por ustedes.

A mis hermanos Israel y Anahí por siempre estar ahí para compartir excelentes momentos. A Miguel Ángel y Raquel por apoyarme y estar siempre al tanto de todo. A mis abuelos, primos y tíos, tanto los Romero como los Rebollar, por ser una excelente familia.

Al Dr. Humberto Nicolini, Dr. Jaime Berumen, Dr. Julio Flores y Dra. Beatriz Camarena, por sus valiosas aportaciones en todo este trabajo, nunca se negaron a compartir su experiencia, a cada uno de ustedes los admiro por su sencillez, por su pasión por la ciencia, por ser sumamente brillantes y destacados en su área y por su constante apoyo a todos los que buscamos desarrollarnos en el campo de la investigación científica, en verdad me siento muy orgulloso de mi comité tutor.

A todos los integrantes del laboratorio de neuropsicología y psicofisiología, donde he compartido muchos años con personas muy importantes en mi vida, siempre se aprende de ustedes, desde lo profesional hasta lo personal, gracias Gaby, Karla, Lupis, Ana, Daniel Granados, Martha, Azu, Daniel Santana, Gaby Orozco, Elsa, Brenda, Zoy, Edgar, Mauris, Nalle, Andrea, JC, y a todos con los que he tenido la oportunidad de convivir.

A Gaby por todo su amor, por siempre estar ahí para animarme y apoyarme, por soportarme en mis malos ratos y porque siempre tienes la actitud y las palabras necesarias para que siga adelante para cumplir todos mis objetivos.

A Karla no sólo por ser parte fundamental del proyecto, sino por ser una excelente amiga, en verdad te admiro mucho por ser tan brillante y por brindarme tu amistad durante muchos años.

A mis amigos de casi toda la vida, que son pocos pero muy importantes, Alejandra y Gaby Ortínez, Javier, Erick, Gustavo, Bertín, Isaac, Lizet, Daniel y Fernanda Díaz y Cintya, por compartir momentos muy agradables y por crecer juntos.

A mis alumnos que me motivan a continuar enseñando mi pasión por las neurociencias.

**Índice**

<b>Resumen</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>7</b>
<b>Capítulo 1 Violencia: definición y bases biológicas</b> .....	<b>10</b>
Definición de violencia.....	<b>10</b>
Rasgos psicológicos y de personalidad asociados a la conducta violenta.....	<b>12</b>
Neurobiología de la violencia: papel de la corteza orbitofrontal y frontal medial en la regulación de la violencia.....	<b>18</b>
Neuropsicología de la violencia.....	<b>21</b>
Violencia y neuroimagen.....	<b>29</b>
Estudios de morfometría basada en voxel (VBM).....	<b>31</b>
<b>Capítulo 2 Genética cuantitativa y molecular de la violencia</b> .....	<b>34</b>
Genética cuantitativa.....	<b>40</b>
Contribución genética a la violencia.....	<b>41</b>
Genética molecular.....	<b>43</b>
Neurorreguladores de la violencia.....	<b>44</b>
Genes candidatos de la violencia.....	<b>48</b>
<b>Capítulo 3 Monoamino Oxidasa (MAO)</b> .....	<b>50</b>
Polimorfismo MAOA-uVNTR.....	<b>52</b>
Neurobiología y genética.....	<b>57</b>
Neurogenética.....	<b>59</b>
MAOA-uVNTR y neuropsicología.....	<b>61</b>
MAOA-uVNTR y estructura cerebral.....	<b>62</b>
Estudios basados en VBM.....	<b>62</b>
Estudios basados en otras técnicas estructurales.....	<b>63</b>
<b>Capítulo 4 Método</b> .....	<b>66</b>
Justificación.....	<b>66</b>
Objetivos.....	<b>67</b>
Diseño.....	<b>67</b>
Preguntas de investigación.....	<b>68</b>
Hipótesis.....	<b>68</b>
Variables.....	<b>69</b>
Participantes.....	<b>72</b>
Criterios de inclusión.....	<b>74</b>
Instrumentos.....	<b>75</b>
Procedimiento.....	<b>80</b>
Análisis estadístico.....	<b>81</b>
<b>Capítulo 5 Resultados</b> .....	<b>84</b>
Distribución alélica del polimorfismo MAOA-uVNTR.....	<b>84</b>
BANFE.....	<b>84</b>
VBM.....	<b>89</b>
<b>Capítulo 6 Discusión</b> .....	<b>98</b>
BANFE.....	<b>98</b>
VBM.....	<b>106</b>
Limitaciones y fortalezas del estudio.....	<b>116</b>
Conclusiones.....	<b>118</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>119</b>

## Resumen

La conducta violenta se ha asociado con cambios estructurales cerebrales en regiones que se relacionan con el control conductual, el procesamiento emocional y la regulación de las relaciones interpersonales, de igual forma se ha asociado con un bajo desempeño neuropsicológico en tareas de funciones ejecutivas. Por otro lado, la variabilidad genética en la regulación monoaminérgica puede conferir alteraciones estructurales y neuropsicológicas adicionales. El objetivo del presente estudio fue investigar los cambios en la concentración de materia gris (cMG) y en el desempeño en funciones ejecutivas en función del genotipo de la monoamino oxidasa A (MAOA) en hombres tanto violentos como no violentos miembros de la comunidad. Se analizaron los efectos principales de la violencia, el polimorfismo MAOA-uVNTR, y las interacciones entre estos dos factores, sobre la cMG y el desempeño en la BANFE. Los resultados indicaron que los sujetos violentos tuvieron un bajo desempeño en tareas de funciones ejecutivas como clasificación semántica, memoria de trabajo visoespacial, procesamiento riesgo-beneficio e inhibición conductual; así como reducciones en la cMG en el polo temporal superior derecho, por otro lado, los sujetos con baja actividad de MAOA tuvieron reducciones en la cMG en la parte orbitofrontal del giro frontal inferior izquierdo y en el giro recto derecho; además hubo interacciones significativas en el contraste pareado por genotipo, los sujetos violentos con baja actividad de MAOA tuvieron reducciones que se extendieron del polo temporal superior derecho al polo temporal medial derecho. Los resultados se discuten de acuerdo a la importancia de los procesos dependientes del funcionamiento ejecutivo y de la integridad estructural cerebral sobre las

consecuencias conductuales, además se enfatiza en la importancia del diseño genotipo X violencia, como una estrategia para explorar el efecto directo de la variación genética sobre un rasgo cuya asociación alélica es consistente.

**Palabras clave:** Funciones ejecutivas, Genética de la conducta, Genotipo MAOA, Morfometría basada en voxel (VBM), Neuropsicología, Violencia.

### **Abstract**

Violent behavior has been associated with structural brain changes that are related to behavioral control, emotional processing and regulation of interpersonal relationships, as well as with a low neuropsychological performance in executive functions tasks. On the other hand the monoaminergic genetic variation could confer additional structural and neuropsychological alterations. The aim of the present study was to investigate the changes in gray matter concentration (GMc) and neuropsychological performance in function of the monoamine oxidase A (MAOA) genotype in violent men of the community compared to non-violent men. The main effects of violence and MAOA genotype, as well as the interaction effects, on GMc and neuropsychological performance were analyzed. Results showed that the violent men had a lesser neuropsychological performance in semantic classification, visuospatial working memory, risk-benefit processing and behavioral inhibition, as well as reduced GMc in right superior temporal pole, on the other hand the low activity MAOA allele carriers showed reductions in GMc in the orbitofrontal region of left inferior frontal gyrus and right gyrus rectus; the paired contrasts by genotype shown that violent men carrying the low activity allele had reductions in GMc that extend from right superior temporal pole to right medial temporal pole. The results were discussed according to the importance of the executive functioning and the integrity of brain structure on behavioral outcomes, also the importance of the genotype X violence design to explore the direct effect of genetic variation on a trait is emphasized.

**Keywords:** Behavioral genetics, Executive functions, MAOA genotype, Neuropsychology, Violence, Voxel based morphometry (VBM).

## Introducción

La conducta violenta se ha relacionado a alteraciones neuropsicológicas y estructurales así como a factores genéticos que participan en la regulación monoaminérgica, específicamente con el alelo de baja actividad del polimorfismo MAOA-uVNTR (MAOAL).

A la fecha los estudios de neuroimagen y neuropsicológicos acerca del efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR se han basado en poblaciones sanas o con trastornos neuropsiquiátricos como el TDAH, sin embargo, dada la consistente asociación de este polimorfismo con la conducta violenta, es necesario investigar cómo afecta la variación natural de MAOA tanto la estructura cerebral como el desempeño en funciones ejecutivas. Por lo tanto el objetivo del presente estudio fue investigar el efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre la estructura cerebral y el desempeño neuropsicológico en pruebas de funciones ejecutivas en un grupo de sujetos violentos (con altos rasgos de agresión reactiva, hostilidad, impulsividad, enojo y psicopatía) comparados con controles no violentos.

En el *capítulo 1* se define el concepto de violencia, así como los constructos asociados a la misma, lo cual permitió clasificar a los sujetos de acuerdo a dicha relación. Además se hace una revisión acerca de las alteraciones neurobiológicas (neuropsicológicas y estructurales) asociadas a la conducta violenta.

En el *capítulo 2* se explican los fundamentos teóricos de la genética cuantitativa y molecular, y se revisan los estudios en los que se investiga la contribución genética sobre las diferencias individuales en la conducta violenta

y antisocial; además se revisan los estudios previos de genes candidatos de la violencia.

En el *capítulo 3* se revisan los conceptos básicos de la monoamino oxidasa A, y se describe el polimorfismo MAOA-uVNTR, además se profundiza en los estudios de asociación del alelo MAOAL con la conducta violenta, tanto los efectos principales como la interacción con otros factores de riesgo como el abuso infantil y el sexo biológico. Por último se hace una revisión de los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen (estructurales) en los que se explora el efecto de este polimorfismo.

En el *capítulo 4* se describe la metodología utilizada en el presente estudio, se describen a los participantes, el tipo y diseño de estudio, se enuncia el objetivo y las hipótesis a comprobar, se definen las variables dependientes e independientes, se describen los instrumentos neuropsicológicos y de neuroimagen utilizados, y finalmente se describe el análisis estadístico.

En el *capítulo 5* se presentan los resultados derivados del análisis estadístico en dos secciones, en primer lugar se presentan los resultados del desempeño neuropsicológico en funciones ejecutivas asociados a la conducta violenta, posteriormente los asociados al polimorfismo MAOA-uVNTR y finalmente los resultados de la interacción entre genotipo y violencia. De esta misma forma se presentan los resultados del análisis estructural cerebral mediante la técnica de morfometría basada en voxel (VBM), primero los resultados asociados a la conducta violenta, después los asociados al polimorfismo de interés, y por último los resultados de los contrastes de la interacción genotipo X violencia.

En el *capítulo 6* se discuten los resultados con el siguiente orden, primero se discuten los efectos principales de la violencia y el genotipo y de la interacción genotipo X violencia sobre el desempeño en funciones ejecutivas, posteriormente se discuten los resultados del análisis morfométrico. Finalmente se presentan las limitaciones y fortalezas del estudio, así como las conclusiones, en las cuales se sugiere que los efectos del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre las mediciones tienen relación directa sobre los factores de riesgo afectivos y cognitivos de la violencia, sin embargo, es importante que en futuras investigaciones se incluyan otras variables para tener una visión más clara de este fenómeno que impacta negativamente a la sociedad.

## Capítulo 1

### Violencia: Definición y Bases Neurobiológicas

#### Definición de violencia

La Organización Mundial de la Salud define a la violencia como: “El uso intencional de la fuerza o el poder físico, de hecho o como amenaza, contra uno mismo, otra persona o un grupo o comunidad que cause o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones” (Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud, 2002).

Esta definición de violencia tiene en cuenta la relación de ésta con la salud o el bienestar de las personas. Además se hace énfasis en la intencionalidad en la comisión del acto violento y abarca diferentes consecuencias más allá de las derivadas de un acto violento físico, esto es, incluye a la violencia verbal, daño psíquico, las privaciones, y los daños por descuido u omisión.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (2002) la violencia puede ser *autoinflingida* (p. e. comportamiento suicida, autolesiones); *interpersonal* (p. e. contra un familiar o pareja, o entre personas que no guardan parentesco o relación alguna) y *colectiva* (se lleva a cabo por grupos o por el Estado).

Se considera que otras características de la violencia son la carencia de justificación, posee una tendencia ofensiva contra el derecho y la integridad del ser humano, tanto física como psicológica o moral, es ilegítima porque suele

conllevar la ausencia de aprobación social y puede llegar al extremo de la ilegalidad (Carrasco & González, 2006).

Dentro de la literatura acerca de la violencia no existe una clara diferencia con respecto a la conducta agresiva, sin embargo, sí tienen rasgos distintivos.

La agresión es un comportamiento básico y primario en la actividad de los seres vivos, desde un punto de vista evolutivo la agresión es considerada como la manifestación conductual que tiene como objetivo causar daño físico a un individuo para lograr el mantenimiento de la especie (Alcázar, Verdejo, Bouso, & Bezos, 2010).

Las características de la violencia no son elementos definitorios de la agresión, esto es, una conducta agresiva puede ser legítima, legal, que puede emplearse para defenderse de un ataque externo, y posee un motivo que justifica su aparición, por lo tanto los actos violentos incluyen a la agresión , pero no todo acto agresivo se puede considerar como violento (Anderson & Bushman, 2002; Carrasco & González, 2006).

Debido a que los etólogos han detectado agresiones en diversas especies animales y conductas violentas exclusivamente en el ser humano, el término agresión se utiliza generalmente para etiquetar comportamientos animales (Carrasco & González, 2006).

Las consecuencias de la conducta violenta se expresan en miles de millones de dólares que cada año se gastan en asistencia sanitaria, a nivel mundial se calcula que cada año más de 1.6 millones de personas pierden la vida y muchas más sufren lesiones no mortales como resultado de los diversos tipos de violencia. Se considera a la violencia como una de las principales

causas de muerte en todo el mundo para la población de 15 a 44 años de edad, estas consecuencias han llevado a abordar a esta conducta desde un enfoque de salud pública debido a la importancia que concede a la prevención (Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud, 2002).

### **Rasgos psicológicos y de personalidad asociados a la conducta violenta**

Se ha sugerido que la violencia consta de 3 componentes: afectivo (enojo-ira), cognitivo o de temperamento (impulsividad, hostilidad), y un componente conductual que es el acto violento en sí mismo.

La *ira* es un estado emocional que incluye un amplio rango de sentimientos que van desde la irritación, enfado, hasta la furia intensa, que surgen ante sucesos desagradables y no están dirigidos a una meta. Por otro lado también consiste en la conciencia de los cambios fisiológicos asociados a la agresión, reacciones motoras, ideas y recuerdos ante dichos acontecimientos desagradables. Estas características del enojo se conocen como “*enojo de estado*” que generalmente está acompañado de una activación del sistema nervioso autónomo.

Otra característica del enojo se considera de “*rasgo*” y se refiere a un bajo umbral de reactividad en las cuales los sentimientos de enojo se disparan ante ciertos estímulos relativamente inocuos o ante estímulos muy específicos de diferentes clases como el rechazo o la injusticia. En general el enojo se puede considerar como un rasgo de personalidad en términos de la experiencia del enojo y a estar listo para actuar con enojo (Carrasco & González, 2006; Ramírez & Andreu, 2005).

En un estudio en el que se investigó la propensión al enojo, tanto la emoción como la preparación a la acción, se encontró una correlación positiva entre la experiencia del enojo y la preparación para expresarlo, lo cual indica que aquellos que experimentan enojo con frecuencia presentan un incremento en la probabilidad de expresarlo conductualmente (Ramírez, Santisteban, Fujihara, & Van Goozen, 2002).

Dentro del componente cognitivo de la violencia se encuentra la *hostilidad* que se puede definir como el conjunto de actitudes que llevan a la evaluación negativa de las personas o las cosas que frecuentemente se acompaña con un deseo de dañar objetos o personas mediante conductas agresivas dirigidas a una meta (Carrasco & González, 2006; Ramírez & Andreu, 2005).

La hostilidad se compone de actitudes de resentimiento y suspicacia que se pueden expresar mediante actos violentos verbales y físicos. El fenómeno cognitivo de la hostilidad consiste en creencias y actitudes negativas hacia los demás, que incluyen el cinismo y la denigración. La hostilidad usualmente se acompaña de sentimientos de enojo, ambos muestran efectos fisiológicos similares que predisponen a presentar conductas violentas orientadas a la destrucción de objetos, insultos, o a infligir algún tipo de daño (Ramírez & Andreu, 2005).

En un estudio longitudinal en el cual se investigó la influencia de la maduración biológica sobre los niveles de irritabilidad y resentimiento (componentes de la hostilidad), se reportó que estas variables aunque disminuyen con el paso del tiempo muestran estabilidad. Además los altos niveles de irritabilidad se asociaron con altos niveles de agresión física y verbal,

mientras que altos niveles de resentimiento se asociaron con altos niveles de conducta violenta. Un hallazgo interesante fue que la correlación entre irritabilidad y resentimiento incrementó con el paso del tiempo (Caprara, Paciello, Gerbino, & Cugini, 2007).

La *impulsividad* es un concepto multidimensional que se refiere a la tendencia a actuar rápidamente sin reflexionar. Existe una diferencia entre un acto impulsivo y el proceso psicológico que lo subyace, por lo cual la impulsividad se puede considerar como una conducta y como un proceso cognitivo, el último se refiere a un rasgo de personalidad estable que se relaciona con el control de los pensamientos y las conductas (Ramírez & Andreu, 2005).

Otro concepto relacionado a la violencia es la *empatía*, la cual posee un componente cognitivo y uno afectivo-emocional. La empatía generalmente se define como la capacidad de compartir el estado emocional de otra persona, el componente cognitivo de la empatía refleja la habilidad para identificar y entender la perspectiva de otra persona, mientras que el componente emocional se caracteriza por la tendencia a experimentar sentimientos de preocupación o simpatía hacia los demás. La respuesta empática generalmente provoca que un individuo modere su conducta agresiva, esto es, las personas altamente empáticas son capaces de anticipar emocionalmente las consecuencias de su propia conducta hacia otra persona.

En un estudio en adolescentes acerca de la relación entre empatía y violencia escolar, se encontró que bajos niveles de respuesta empática se asociaron con un incremento de conductas violentas hacia los demás solamente en hombres (Gini, Albiero, Benelli, & Altoe, 2007).

En otro estudio se encontró que la relación entre empatía y violencia puede radicar en el componente afectivo, ya que, bajos niveles de empatía afectiva se relacionaron con una mayor frecuencia de violencia en el ámbito escolar (Jolliffe & Farrington, 2006).

La *psicopatía* es una de las variables con mayor poder predictivo de la conducta violenta, al revisar los rasgos definitorios de este trastorno como la insensibilidad, impulsividad, egocentrismo, falta de empatía, entre otros, se propone que un psicópata tiene más probabilidades de transgredir las reglas y leyes (Hare, 1999). A partir del desarrollo y uso de la Escala de Psicopatía de Hare-Revisada (PCL-R, Hare, 2003) se ha mejorado la evaluación de este trastorno. La psicopatía, medida mediante la PCL-R y sus derivados, está relacionada con dimensiones interpersonales y afectivas de la personalidad como manipulación, mentiras patológicas y ausencia de remordimiento y de culpa, agrupadas en el Factor 1 (F1), por otro, lado las tendencias antisociales como irresponsabilidad, impulsividad y conducta criminal están agrupadas en el Factor 2 (F2) (Hare & Neumann, 2008).

En diversos estudios se ha tratado de identificar qué rasgos de la psicopatía están más asociados con la conducta violenta. Los resultados de 2 meta-análisis han demostrado que el F2 presenta una mejor eficacia predictiva con un tamaño del efecto que varía entre 0.4-0.6, comparado con el F1 que varía entre 0.1-0.2, lo cual implica que la utilidad predictiva del F2 no depende de los rasgos medidos por el F1 (Yang, Wong & Coid, 2010; Kennealy, Skeem & Walters, 2010). En otro estudio en el cual se evaluó la capacidad predictiva de la combinación de ambos factores, se encontraron resultados similares (Walsh & Kosson, 2008).

Finalmente en el ámbito conductual se incluye el tipo de *agresión* empleada durante el acto violento. Dentro de la literatura la conducta agresiva y violenta se ha clasificado en 2 subtipos, uno reactivo, afectivo o impulsivo, y otro proactivo, premeditado o predatorio (Stanford et al., 2003).

El uso de esta distinción entre los subtipos de violencia permiten distinguir los correlatos biológicos, psicológicos y sociales y las características generales que los subyacen (Andreu, Ramírez, & Raine, 2006).

El subtipo reactivo se refiere a actos cuyo principal motivo sería dañar a otro individuo, se ha relacionado con fallas en la inhibición conductual, altos niveles de impulsividad y hostilidad. Se considera que este tipo de agresión ocurre ante la reacción a alguna provocación, se caracteriza por reacciones defensivas, miedo, irritabilidad, hostilidad y provocación, además de alteraciones en el procesamiento de información social. También se considera que las reacciones de este tipo de agresión son desproporcionadas y exageradas. La base evolutiva de la agresión reactiva es la auto-protección (Andreu et al., 2006; Meloy, 2006; Merk, Orobio de Castro, Koops, & Matthys, 2005).

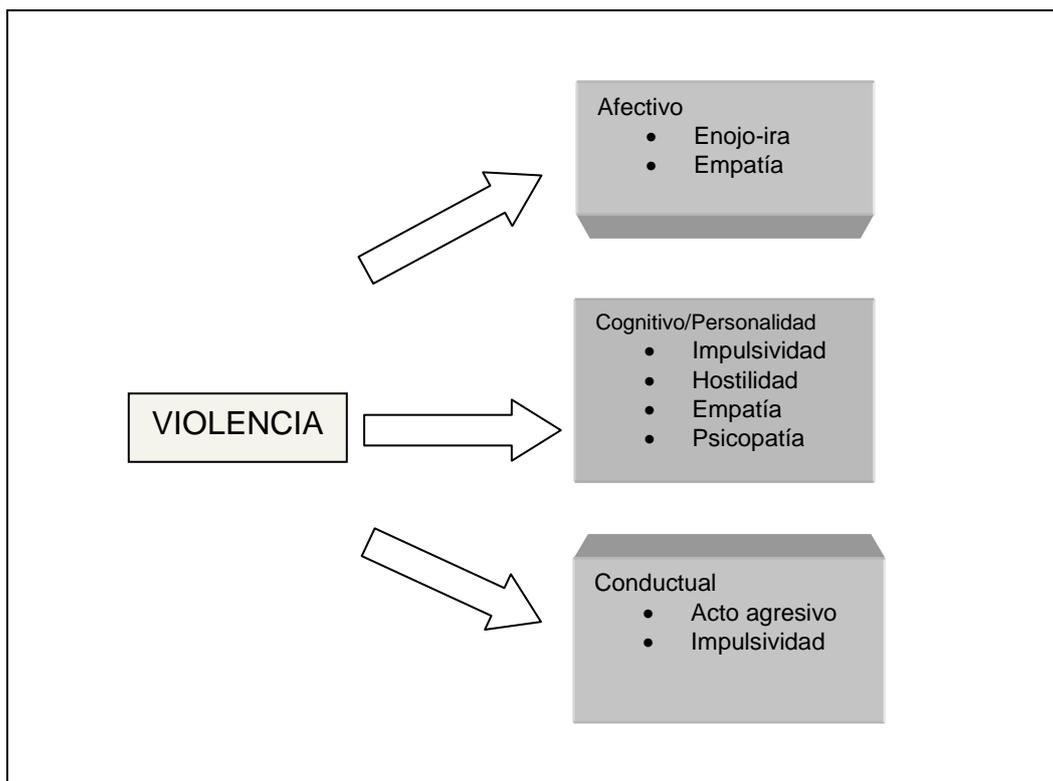
Fisiológicamente la agresión reactiva se asocia a una hiperactivación simpática, y características neurobiológicas y cognitivas como una capacidad intelectual más baja, así como pobres habilidades verbales y un deterioro de las funciones ejecutivas (Andreu et al., 2006).

Por otro lado la agresión proactiva es una conducta que ocurre en ausencia de provocación o enojo, es intencional y tiene como fin dominar o intimidar. Este subtipo de agresión se basa en la concepción de que la agresión es una manera de conseguir un fin u objetivo particular. Neuropsicológicamente

la agresión proactiva presenta un funcionamiento ejecutivo normal, fisiológicamente se ha asociado a una baja excitación del sistema nervioso autónomo (Andreu et al., 2006; Meloy, 2006; Merk et al., 2005).

Se ha propuesto que ambos tipos de agresión se relacionan con diferentes psicopatologías, la agresión reactiva puede tener características del espectro psicopatológico esquizotípico, por la distorsión de la realidad y las anomalías en el procesamiento de información, mientras que la agresión proactiva se ha relacionado con la personalidad psicopática (Andreu et al., 2006; Merk et al., 2005).

En la figura 1.1 se presenta un esquema de la violencia y sus componentes.



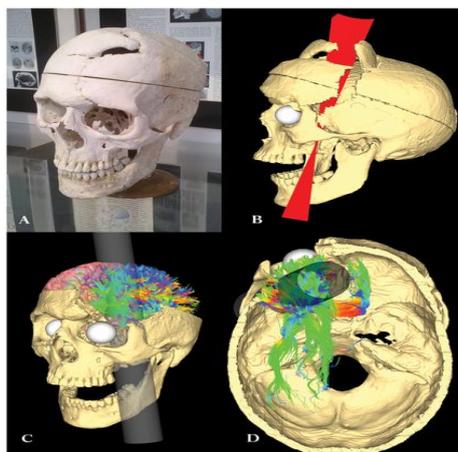
**Fig. 1.1** Componentes de la violencia.

## Neurobiología de la Violencia: Papel de la corteza orbitofrontal y frontal medial en la regulación de la violencia

El desarrollo de la corteza prefrontal le ha permitido a los humanos desenvolverse en un sistema social en el que se enfatiza la cooperación, el altruismo recíproco, y la convivencia grupal, lo cual requiere de un sistema eficiente que regule a la violencia (Raine, 2002).

Sin duda una de las conductas antisociales más estudiadas en el ámbito de las neurociencias es la conducta violenta, la cual está presente en diversos trastornos psiquiátricos y de personalidad. Diversos estudios tanto de neuroimagen como neuropsicológicos señalan que disfunciones ejecutivas y prefrontales pueden predisponer a la conducta violenta.

Uno de los casos clínicos que pusieron de manifiesto la participación de la corteza prefrontal en la regulación de la agresión y del comportamiento social fue el caso de Phineas Gage quien en 1848 a los 25 años sufrió un accidente laboral en el cual una barra de acero de 3 cm de diámetro y 109 cm de longitud le atravesó el cerebro (figura 1.2).



**Fig. 1.2** Reconstrucción de la lesión de Phineas Gage, tomado de <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0037454?imageURI=info:doi/10.1371/journal.pone.0037454.g001>.

Gage sobrevivió a este accidente, sin embargo, las secuelas en la personalidad fueron dramáticas. Previo al accidente Gage era una persona responsable y socialmente bien adaptada; una vez que se recuperó totalmente no mostró alteraciones intelectuales, de movimiento o del lenguaje, además su memoria y aprendizaje permanecieron intactos, sin embargo, después del accidente las personas cercanas lo describieron como una persona irritable, explosiva y desagradable. Comenzó a tener dificultades con las responsabilidades, por lo tanto no pudo retener su trabajo (Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda, & Damasio, 1994; Séguin, 2009).

Damasio y cols. (1994) reportaron tras reconstruir las lesiones sufridas por Gage que en general y considerando los posibles daños sufridos en la sustancia blanca, la lesión se puede focalizar en el hemisferio izquierdo en la porción anterior de la corteza orbitofrontal (área de Brodmann 11 y 12), la corteza frontal medial polar y anterior (área de Brodmann 8-10 y 32) y la porción más anterior del giro cingulado anterior (área de Brodmann 24). La lesión no afectó áreas frontales motoras ni de lenguaje, así como la región prefrontal dorsolateral permaneció relativamente intacta.

Las lesiones de Gage son similares al patrón neuroanatómico de 12 pacientes con daño frontal en los cuales la habilidad para tomar decisiones personales y sociales racionales está comprometida al igual que su procesamiento emocional, mientras que la abstracción, el cálculo y el aprendizaje están intactos, estos hallazgos sugieren que la corteza ventromedial/orbitofrontal es fundamental para la regulación y el procesamiento emocional así como para la cognición social, esta región cerebral recibe proyecciones directas de estructuras como la amígdala, hipotálamo y otras

regiones del sistema límbico que participan tanto en la regulación biológica básica como en la experiencia emocional (Damasio et al., 1994).

En otro reporte de casos de sujetos con daño frontal Grafman, Schwab, Warden y cols. (1996) indican que veteranos de guerra que sufrieron daño ventromedial presentaron un mayor nivel de actitudes violentas comparados con controles y con personas que sufrieron lesiones en otras regiones cerebrales.

La corteza orbitofrontal en los primates ocupa la superficie ventral de la parte frontal del cerebro. Fuster (2008) la define como la parte de la corteza prefrontal que recibe proyecciones del núcleo magnocelular del tálamo mediodorsal. Por sus características citoarquitectónicas se ha propuesto que posee cinco regiones (10, 11, 12, 13 y 14) las áreas 12 y 13 ocupan la superficie lateral y medial respectivamente, el área 14 se encuentra en la convección ventromedial cerca del giro recto, el área 10 ocupa el polo frontal y el área 11 ocupa la parte más anterior, en los humanos las partes laterales del giro orbitofrontal se conocen como áreas 47/12.

Se ha propuesto que funcionalmente la corteza orbitofrontal y una región de la corteza frontal medial, el cíngulo anterior, forman parte de un mismo sistema, ya que, ambas regiones son fundamentales en la inhibición y en la regulación de estados emocionales así como en la regulación de la agresión y la violencia (Kringelbach & Rolls, 2004; Ongür & Price, 2000).

Esta red recibe aferencias de todas las modalidades sensoriales, por otro lado recibe outputs de los sistemas de procesamiento del “que” por lo tanto reacciona ante reforzadores primarios, también es fundamental para el

aprendizaje por asociación estímulo-reforzador. La corteza orbital también recibe proyecciones con información visceral.

La corteza orbitofrontal recibe proyecciones directas de los diversos núcleos de la amígdala, el cíngulo anterior y el hipocampo (Kringelbach & Rolls, 2004).

### **Neuropsicología de la violencia**

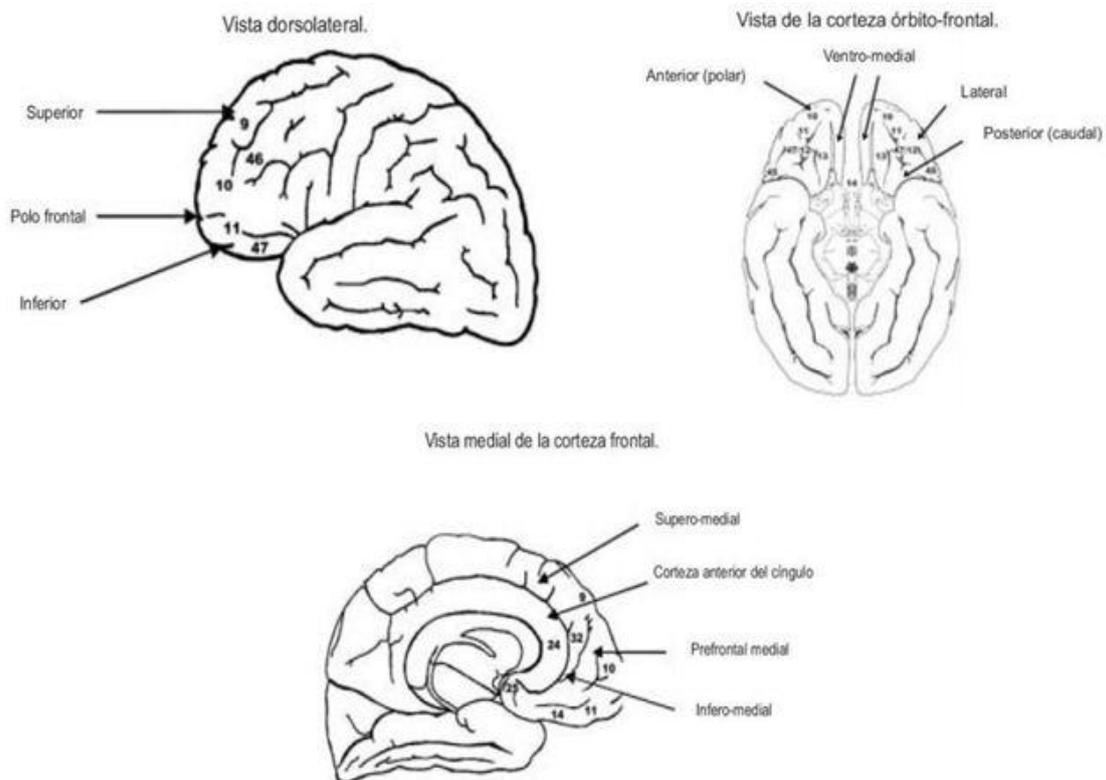
Desde el punto de vista neuropsicológico se han reportado alteraciones en el funcionamiento ejecutivo en sujetos violentos.

Las funciones ejecutivas participan en el control, regulación y planeación eficiente de la conducta, permiten que los sujetos se involucren exitosamente en conductas independientes y productivas. Se han identificado cuatro componentes del funcionamiento ejecutivo que son la volición, planeación, acción productiva y desempeño efectivo.

La volición se refiere a los procesos complejos que determinan las necesidades y deseos del sujeto, requiere de la capacidad para formar una meta y una intención sobre ésta, así como de autoconciencia. La planeación se refiere a la identificación y organización de pasos y elementos necesarios para llegar a una meta, requiere de un adecuado control de impulsos y del funcionamiento óptimo de la memoria y de la atención sostenida. La acción productiva es la capacidad para trasladar la intención y el plan en acciones productivas, requiere de la iniciación, mantenimiento, cambio y detección de secuencias de conducta compleja de una forma ordenada e integrada. El desempeño efectivo es la capacidad para monitorear, autocorregir y regular la

intensidad y el tiempo entre otros aspectos cualitativos de este proceso (Flores & Ostrosky, 2008).

Las funciones ejecutivas se han relacionado principalmente con el funcionamiento de los lóbulos frontales. Los límites de los lóbulos frontales son el surco central y el surco lateral en cada hemisferio cerebral. Se pueden identificar cuatro regiones funcionales, la motora y promotora, prefrontal dorsolateral, frontal medial y orbitofrontal (Flores, Ostrosky, & Lozano, 2008; Flores & Ostrosky, 2008; Kringelbach & Rolls, 2004). En la figura 1.3 se presentan las divisiones funcionales de los lóbulos frontales.



**Fig. 1.3** División funcional de los lóbulos frontales, tomado de (Flores & Ostrosky, 2008).

En este trabajo nos centramos en la descripción de la región orbitofrontal y frontal medial, pero brevemente explicaremos la función de las otras regiones. La corteza premotora participa en la planeación, organización y ejecución secuencial de movimientos y acciones complejas, mientras que la corteza motora participa en el control de movimientos en el espacio. La corteza prefrontal dorsolateral es la más desarrollada funcionalmente en los humanos, está relacionada con procesos cognitivos complejos como planeación, abstracción, memoria de trabajo, fluidez verbal y de diseño, solución de problemas, flexibilidad mental, entre otros procesos (ver Flores et al., 2008; Flores & Ostrosky, 2008 para una mayor descripción).

Los estudios neuropsicológicos acerca de la violencia impulsiva han arrojado resultados interesantes. Stanford, Greve y Gerstle (1997) estudiaron a 12 estudiantes universitarios agresivos impulsivos que presentaron ataques de ira en los 6 meses previos al estudio y 2 o más episodios de violencia física contra otras personas o contra objetos y además tuvieron altos puntajes de irritabilidad en el inventario de hostilidad de Buss-Durkee, estos estudiantes fueron evaluados y comparados con 12 controles en tareas de funciones ejecutivas como flexibilidad mental, asociación de palabras y fluidez verbal, encontraron que los agresivos impulsivos tuvieron un peor desempeño ejecutivo caracterizado por un mayor número de perseveraciones en fluidez verbal y más errores de mantenimiento en la tarea de clasificación de cartas (WCST). Los resultados indicaron que las alteraciones ejecutivas en sujetos universitarios violentos impulsivos son similares a las reportadas en reos agresivos, estas alteraciones ejecutivas se interpretan como una falla en el control de las tendencias internas y como dificultades en el procesamiento

verbal estratégico, los autores sugieren que la violencia impulsiva se caracteriza por un síndrome conductual de pobre control de impulsos y pobre procesamiento verbal.

Villemarette-Pittman, Stanford y Greve (2002) evaluaron a violentos impulsivos para comprobar la hipótesis del procesamiento verbal alterado en esta población y encontraron que en la agresión impulsiva el papel regulador de la internalización del lenguaje es deficiente, así como el juicio y la evaluación de las consecuencias está alterado, hubo una falla en la interpretación del lenguaje corporal y del significado de expresiones faciales que predispone a reacciones exageradas, estos hallazgos indican que la disfunción ejecutiva en sujetos violentos impulsivos interfiere en la habilidad para generar metas a largo plazo y en el control y monitoreo conductual.

Giancola, Roth y Parrott (2006) investigaron el papel mediador de las funciones ejecutivas en la relación entre temperamento explosivo y violencia en 310 sujetos sanos los cuales fueron evaluados en pruebas de planeación, inhibición, flexibilidad mental y aprendizaje condicional. Los resultados indicaron que neuropsicológicamente el temperamento explosivo es similar al desempeño en personas con lesiones prefrontales en los cuales se presenta inflexibilidad cognitiva, fallas en la regulación emocional, impulsividad y violencia impulsiva. Los autores concluyen que la disfunción ejecutiva puede subyacer a la falta de regulación del temperamento que puede predisponer a la violencia, por lo tanto las funciones ejecutivas juegan un papel importante en la regulación de la agresión impulsiva.

Arias y Ostrosky (2008) evaluaron a una muestra forense de violentos impulsivos y premeditados y los compararon con controles, les aplicaron

escalas de hostilidad e impulsividad y dos baterías neuropsicológicas una de atención y memoria y otra de funciones ejecutivas. Los resultados indican que no existe un perfil neuropsicológico diferencial entre ambos tipos de agresores, por otro lado, los agresivos impulsivos mostraron un bajo desempeño en tareas relacionadas con el funcionamiento de la corteza orbital como más errores de mantenimiento en el WCST, estos hallazgos se relacionan con la dificultad para monitorear y controlar la conducta. En este mismo estudio se investigó la relación entre los niveles de psicopatía y el desempeño neuropsicológico, los resultados indicaron que los sujetos clasificados como psicópatas tuvieron un bajo desempeño orbitofrontal, además se encontraron correlaciones positivas entre errores en el desempeño como las perseveraciones y ambos factores de psicopatía.

En este mismo sentido los hallazgos neuropsicológicos en psicópatas indican que en este trastorno del espectro antisocial existe una disfunción frontal (Gorenstein & Newman, 1980), sin embargo, al ser un poco más específicos se ha establecido que estas alteraciones son específicas de la región ventromedial y orbitofrontal que se interpretan como fallas en la modulación de respuestas dominantes lo cual se puede relacionar con los altos niveles de agresión, violencia e impulsividad que muestra esta población (Blair, 2008; Lapierre, Braun, & Hodgins, 1995; Mitchell, Colledge, Leonard, & Blair, 2002; Pham, Vanderstukken, Philippot, & Vanderlinden, 2003; Roussy & Toupin, 2000).

En un par de estudios se han reportado hallazgos interesantes en cuanto a la relación entre disfunción ejecutiva, frecuencia y severidad de actos violentos. En ambos estudios se evaluaron a criminales mediante baterías de

funciones ejecutivas que incluían pruebas de planeación, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal e inhibición, con el fin de investigar si la disfunción ejecutiva predecía la frecuencia y severidad de actos violentos. Los resultados indicaron que los criminales se caracterizaron por un patrón de disfunción ejecutiva y que dicha disfunción se relacionó tanto con la frecuencia (Foster, Hillbrand, & Silverstein, 1993) como con la severidad de actos violentos (Hancock, Tapscott, & Hoaken, 2010), estos resultados indican que la disfunción ejecutiva se puede considerar un buen predictor de la conducta violenta en población forense, cabe resaltar que las tareas que evalúan procesos como la inhibición fueron las más afectadas en ambas poblaciones de internos.

Best, Williams y Coccaro (2002) estudiaron una muestra de sujetos con trastorno explosivo intermitente el cual está caracterizado por altos niveles de agresión y violencia impulsiva. Su objetivo fue investigar la hipótesis de daño orbitofrontal/medial en esta población, les aplicaron pruebas sensibles al daño orbitofrontal como la prueba de apuestas Iowa Gambling Task (IGT), reconocimiento de expresiones faciales y una prueba de detección de olores. El desempeño de estos sujetos en las tareas fue similar al que presentan sujetos con daños focalizados de la corteza orbitofrontal, es decir, presentaron un mayor número de elecciones riesgosas en el IGT, alteraciones en el reconocimiento emocional y presentaron una anosmia leve. Los autores sugieren que la violencia impulsiva puede estar relacionada con la disfunción en las proyecciones inhibitorias de la corteza orbitofrontal/medial hacia la amígdala, dicha disfunción puede estar mediada por la acción serotoninérgica reducida, lo cual abre la posibilidad de que aunque en estos pacientes no existe un daño severo y que además al ser un trastorno del desarrollo existe

reorganización neuronal, la inadecuada modulación serotoninérgica predisponga a la violencia impulsiva.

Keilp, Sackeim y Mann (2005) encontraron correlaciones positivas entre mediciones de impulsividad y el desempeño en una prueba Go-No go, específicamente con impulsividad motora. Además encontraron una relación entre el desempeño en esta prueba de inhibición y un bajo desempeño en pruebas de toma de decisiones que dependen del tiempo como el tiempo de reacción de elección, expresado como un incremento en el tiempo de ejecución, este aletargamiento presente en los sujetos más impulsivos se ha interpretado como fallas en la velocidad de inhibición que los lleva a utilizar más recursos que los no impulsivos para evitar errores en la ejecución de tareas cognitivas demandantes.

El control de la agresión reactiva se ha relacionado a varios sistemas ejecutivos. Debido a la relación entre agresión reactiva e impulsividad se puede decir que hay un modelo de control inhibitorio en el cual la violencia derivada de las alteraciones frontales se debe a la inhabilidad de los pacientes para inhibir sus impulsos violentos. Además se ha relacionado a la violencia reactiva con modelos de sociopatía adquirida en los que se propone que las proyecciones orbitofrontales que participan en el control autonómico el cual está mediado por la región periacueductal y el hipotálamo en la percepción de una amenaza y por la amígdala en la elección de la respuesta conductual, se encuentran dañadas o en sí el daño estructural orbitofrontal incrementa el riesgo para presentar agresión reactiva (Barratt, Stanford, Kent, & Felthous, 1997; Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Damasio et al., 1994; Stanford et al., 2003, 1997).

El modelo de los marcadores somáticos se considera un modelo de emoción ejecutiva o de regulación emocional, en el cual la corteza ventromedial (orbitofrontal y frontal medial) actúa como un almacén de información que participa en la formación de relaciones entre el aprendizaje y los estados biorreguladores (Damasio et al., 1994).

De acuerdo a este modelo cuando una persona se enfrenta con una situación previamente categorizada, se activan las relaciones entre aprendizaje y biorregulación. Se ha sugerido que la activación de estas relaciones ocurre mediante un *loop* corporal en el cual un marcador somático se transmite a las cortezas somatosensoriales, las cortezas somatosensoriales adoptan un patrón apropiado que lleva al razonamiento de las posibles opciones de respuesta, esto es, el patrón somatosensorial establece el escenario como bueno o malo, permitiendo ya sea el rechazo o la aceptación de una respuesta. En una persona sana al activarse dichas relaciones entre el conocimiento acerca de “si agredo puedo recibir un castigo” se activa la aversión emocional al castigo, entonces el marcador somático aversivo consecuente guía al sujeto a evitar la agresión. Sin embargo, cuando hay un daño en el sistema de marcadores somáticos entonces no existe un marcador somático que regule la conducta. Esto último se ha reportado en sujetos con daño ventromedial en los cuales hay una disminución de respuestas autonómicas ante la presentación visual de estímulos emocionales negativos como desastres o mutilaciones, además se ha reportado que estos pacientes presentan problemas para modificar su conducta, además tienen una respuesta galvánica de la piel disminuida en las elecciones riesgosas del IGT, mientras que los controles presentan una

respuesta galvánica de la piel amplia ante situaciones de alto riesgo (Blair, 2001).

### **Violencia y neuroimagen**

Se ha sugerido que la violencia impulsiva está relacionada con la regulación emocional que se refiere a los procesos que amplifican, atenúan o mantienen una emoción. En sujetos normales existen habilidades como la regulación voluntaria del afecto negativo, dichas habilidades dependen de la función de regiones límbicas y paralímbicas como el polo temporal, la corteza orbitofrontal, ventromedial, dorsolateral, cíngulo anterior y amígdala, por lo tanto la disfunción de alguna de estas regiones o sus interconexiones pueden predisponer a la violencia (Davidson, Putnam, & Larson, 2000)

Mediante estudios de neuroimagen se ha demostrado la importancia de la corteza orbitofrontal en la regulación de la violencia impulsiva. Raine y cols. (1998) evaluaron las diferencias en la activación cortical y subcortical entre asesinos impulsivos y premeditados mediante tomografía por emisión de positrones (PET), después de realizar una tarea de atención sostenida, encontraron que en los dos grupos de asesinos hubo un incremento en la actividad subcortical derecha, además los asesinos impulsivos presentaron un menor metabolismo prefrontal, específicamente de la corteza orbitofrontal lateral y de la corteza frontal medial, mientras que los asesinos premeditados tuvieron un metabolismo prefrontal similar al de los controles. Estos resultados indican que el bajo metabolismo prefrontal de los asesinos impulsivos provoca impulsividad, poco autocontrol, inmadurez, alteraciones emocionales y poca modificación conductual, mientras que los hallazgos en los asesinos

premeditados indican que la corteza prefrontal modula la violencia lo cual les permite orientarla hacia metas específicas.

Pietrini y cols. (2000) se plantearon la hipótesis de que imaginar escenarios agresivos podría estar asociado con la modulación de la actividad funcional de la corteza frontal. Evaluaron a 15 sujetos sanos mediante PET en cuatro condiciones en las cuales tenían que imaginar el mismo escenario con una variación que incluía una conducta emocionalmente neutra y tres variaciones que incluían conducta agresiva. En la condición neutra los sujetos tenían que imaginarse en un elevador con su madre y dos personas más. En las condiciones agresivas tenían que imaginar que las dos personas atacaban a su madre, había tres variaciones la de “restricción cognitiva” en la cual sólo tenía que observar el ataque sin hacer nada, la de “restricción física” en la cual el sujeto era detenido por un atacante mientras el otro atacaba a su madre, a pesar de sus esfuerzos él no podía liberarse para ayudar, y la de “agresión sin restricción” en la cual el sujeto podía atacar a los dos atacantes con el fin de lesionarlos o matarlos. Durante el escaneo se midió la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, así como mediciones de expresión emocional. Los resultados indicaron que los sujetos sintieron mayor enojo, frustración y ansiedad en las condiciones agresivas, siendo mayores en las condiciones de restricción. Durante las tres condiciones agresivas hubo una menor actividad de la corteza medial-orbitofrontal, con una menor activación en la condición de agresión sin restricción. En esta condición los picos de mayor desactivación se presentaron en regiones fronto-mediales, además los sujetos presentaron un incremento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. Estos resultados indican que la corteza orbitofrontal participa en la expresión de la

conducta agresiva, además son consistentes con la hipótesis acerca de la relación entre las alteraciones funcionales en esta región y la predisposición a la violencia en sujetos con lesiones.

Horn y cols. (2003) examinaron el concepto de impulsividad desde, un punto de vista neurobiológico, en 19 sujetos sanos que fueron evaluados mediante fMRI durante la ejecución de la tarea Go-No go. Se encontró una activación en la corteza orbitofrontal derecha, giro temporal superior y giro cingulado, además se encontró una correlación positiva entre una mayor impulsividad y una mayor actividad en áreas paralímbicas, mientras que una menor impulsividad se relacionó con una mayor activación de áreas de asociación de alto orden del sistema temporo-parieto-occipital. Estos hallazgos indican que la impulsividad no es un concepto unitario, esto es, existe un continuo, además los resultados sugieren que la corteza orbitofrontal es fundamental para el control conductual.

### **Estudios de morfometría basada en voxel (VBM)**

La VBM es una técnica que permite comparar la concentración relativa de materia gris entre dos grupos de sujetos (Ashburner & Friston, 2000).

Considerando que la mayor cantidad de crímenes violentos es cometido por un grupo de sujetos caracterizado por un inicio temprano del trastorno antisocial de la personalidad que además se mantiene estable a lo largo de la vida, en un estudio en el que participaron 26 adultos de población forense, violentos persistentes con trastorno antisocial de la personalidad y con abuso de sustancias, se reportaron reducciones de la concentración de materia gris interpretadas como atrofas en el giro poscentral, regiones frontopolares

superiores, giro frontal medial y en la corteza orbitofrontal, además las mayores reducciones se encontraron en cíngulo posterior izquierdo e ínsula derecha. Cabe resaltar que al comparar a los sujetos con trastorno antisocial de la personalidad con altos niveles de psicopatía ( $n=12$ ,  $PCL-R \geq 30$ ) contra los controles se encontraron menores concentraciones de materia gris, que al comparar al grupo completo de violentos, en giro temporal medial y giro parahipocampal izquierdos. De acuerdo a los autores estas reducciones pueden ser el resultado de procesos atípicos en el neurodesarrollo, dichos procesos pueden ser fundamentales en el inicio y mantenimiento de la conducta agresiva persistente (Tiihonen et al., 2008).

Como se ha mencionado, el incremento en rasgos de psicopatía es un factor de riesgo para la conducta violenta, se han reportado reducciones de materia gris en estructuras fundamentales para la regulación de la conducta social en adultos no institucionalizados con altos niveles de psicopatía, dichas estructuras son regiones mediales y laterales de la corteza orbitofrontal, así como en regiones temporales tanto anteriores como superiores (De Oliveira-Souza et al., 2008)

En este mismo sentido en un estudio donde se compararon a sujetos en libertad condicional con trastorno antisocial de la personalidad y psicopatía, contra sujetos con únicamente trastorno antisocial y controles, se reportaron reducciones en la concentración de materia gris en regiones orbitofrontales (BA 10) y en el polo temporal en los sujetos que cumplían el diagnóstico de psicopatía. Estos resultados pueden subyacer a la disfunción emocional característica de la psicopatía, y a los déficits en la experiencia empática, razonamiento moral y en la generación de conductas prosociales, de acuerdo a

los autores las reducciones en estas regiones pueden deberse a alteraciones en el neurodesarrollo que conllevan al desarrollo de un síndrome violento psicopático (Gregory et al., 2012).

En la tabla 1 se resumen los hallazgos de estudios de VBM en poblaciones violentas.

**Tabla 1** Cambios estructurales cerebrales asociados a la conducta violenta

Autores	Técnica	Hallazgos
Tiihonen et al., 2008	VBM	Violentos persistentes con ASPD: <giro poscentral <frontopolar superior <frontal medial <orbitofrontal <cíngulo posterior izquierdo <ínsula derecha
De Oliveira-Souza et al., 2008	VBM	Violentos persistentes con ASPD y psicopatía: <giro temporal medial izquierdo <giro parahipocampal izquierdo  Miembros de la comunidad con altos niveles de psicopatía: <orbitofrontal medial <orbitofrontal lateral <temporal anterior <temporal superior
Gregory et al., 2012	VBM	Violentos con ASPD y psicopatía: <orbitofrontal lateral <polo temporal

## Capítulo 2

### Genética Cuantitativa y Molecular de la Violencia

Cada fenotipo está compuesto de contribuciones genéticas y ambientales, el objetivo de la genética conductual es investigar la influencia genética sobre algún fenotipo o rasgo mediante modelos cuantitativos. Se asume que el fenotipo representa la desviación individual de una media poblacional, por esto la genética conductual se enfoca en explicar las causas de las diferencias fenotípicas en una población (Purcell, 2008).

Los ácidos nucleicos, ADN y ARN, así como las proteínas son las macromoléculas fundamentales de la estructura y función celular. El ADN es la molécula responsable de la herencia, esta molécula está compuesta de 2 hebras que contienen subunidades llamadas nucleótidos que se componen de la unión de desoxirribosa, fosfato y una base nitrogenada (adenina, timina, guanina y citosina). Cada nucleótido tiene propiedades estructurales y como resultado la adenina siempre se aparea con la timina, y la guanina con la citosina. Esta regla le permite a cada hebra actuar como una plantilla para la formación de nuevas hebras. Las hebras se enrollan formando una estructura de doble hélice (Drlica, 2004; Plomin, 2008).

Los genes son extensiones de nucleótidos que contienen información que especifica la secuencia de aminoácidos en las proteínas. Los genes toman tres nucleótidos para especificar un aminoácido en particular, esto es, tripletes específicos de nucleótidos (codones) corresponden a aminoácidos específicos.

Se han identificado tres reglas que gobiernan la estructura del ADN, la primera es que una hebra de ADN no tiene ramificaciones, por lo tanto, la

información se almacena en una línea simple. La segunda es que los extremos de una hebra de ADN son químicamente diferentes, por lo tanto, el ADN tiene polaridad. Cada extremo se nombra de acuerdo al carbono en el final (3' o 5'). Por convención el extremo 5' es el izquierdo, cuando 2 hebras con polaridad opuesta se aparean, la hebra superior tiene su extremo 5' a la izquierda. La tercera regla estipula que cuando 2 hebras de ADN se unen y forman una doble hélice, las bases deben coincidir de forma precisa. Las hebras de ADN son complementarias, no idénticas, por lo tanto la estructura de ADN es muy estable.

Un gen tiene un principio y un final, señalado por extensiones pequeñas de nucleótidos, mediante experimentos se ha confirmado que el código genético se lee como tripletes de nucleótidos. Cuando un código es leído por la célula la información se convierte en ARN el cual es similar al ADN pero se sustituye la timina por uracilo (Drlica, 2004).

Los pares de bases específicos le permiten al ADN realizar 2 funciones: replicarse y dirigir la síntesis de proteínas.

Para garantizar la continuidad genética de una generación a otra, el ADN debe ser químicamente estable y debe ser copiado correctamente durante la replicación. La replicación de ADN ocurre durante el proceso de división celular, la doble hélice se separa, y cada una actúa como plantilla para hacer una nueva hebra. Los nucleótidos están alineados a lo largo de cada hebra "vieja" de ADN, cada hebra atrae las bases apropiadas para construir su complemento y la ADN polimerasa une cada base mediando la formación de pares de bases entre nucleótidos libres y los nucleótidos unidos a la hebra de ADN, creando 2 dobles hélices completas e idénticas de ADN. La ADN

polimerasa agrega nucleótidos al extremo 3' de la hebra de ADN (Drlica, 2004; Plomin, 2008).

La síntesis de proteínas o expresión génica es el proceso mediante el cual la información almacenada en el ADN dirige la construcción de ARN y proteínas. La expresión de un gen es controlada y determina la cantidad de ARN y de proteína que contiene una célula. La síntesis de proteínas comienza con el flujo de información genética del ADN al ARN mensajero (mARN) este proceso se conoce como transcripción en el cual la secuencia de bases de una hebra se copia al mARN que solo contiene una hebra y se forma por un proceso similar al de replicación de ADN, excepto que el uracilo sustituye a la timina, por lo tanto la adenina se aparea con el uracilo. El mARN deja el núcleo de la célula e ingresa al citoplasma donde conecta con los ribosomas donde se forman las proteínas.

El segundo paso de la síntesis de proteínas es la traducción de mARN en secuencias de aminoácidos que forman proteínas. Otra forma de ARN llamado ARN de transferencia (tARN) transfiere aminoácidos a los ribosomas. Cada tARN es específico para 1 de los 20 aminoácidos. Las moléculas de tARN, junto con sus respectivos aminoácidos, se aparean con el mARN en una secuencia dictada por la secuencia base de mARN a medida que el ribosoma se mueve a lo largo de la hebra de mARN. Cada uno de los 20 aminoácidos encontrados en las proteínas se especifica por un codón. La secuencia de aminoácidos determina la forma y función de las proteínas (Drlica, 2004; Plomin, 2008).

La expresión génica tiene diversos mecanismos de control que les permiten a los organismos adaptarse rápidamente a los cambios ambientales.

Uno de estos mecanismos es la represión en la cual la síntesis de ARN se bloquea reduciendo la expresión génica a un nivel tan bajo como el que ocurre en ausencia de activación. Otro mecanismo es la atenuación en el cual la síntesis de mRNA es detenida después de que una pequeña porción es hecha. Otro mecanismo es la activación la cual permite “encender” a los genes mediante la unión de proteínas cerca de los promotores para facilitar la unión de ARN polimerasa. En las células superiores, las regiones de control yacen arriba de la región codificante del gen, y múltiples regiones son sitios de unión de proteínas específicas llamadas factores de transcripción. Cuando un conjunto de proteínas de control están presentes el gen se activa y se crea su producto, la proteína (Drlica, 2004).

La información genética pasa de generación en generación en patrones que siguen las leyes de la probabilidad y para cada rasgo heredable la probabilidad de que un niño herede cierto rasgo puede ser calculada. La herencia es la transmisión de características de un padre a su descendencia mediante los genes. Muchas de las ideas que subyacen al estudio de la genética humana se originaron de los trabajos de Mendel. Él descubrió que los rasgos heredables se transmiten de generación en generación como si fueran partículas; afirmó que las partículas que controlan los rasgos heredables venían en pares y la prole recibía un miembro de cada par de cada padre (Drlica, 2004).

Los genes están agrupados en cromosomas, los humanos tienen 23 pares de cromosomas para un total de 46 cromosomas. Un par de nuestros cromosomas son sexuales (X y Y), los demás cromosomas son llamados autosomas. En cierto punto de cada cromosoma hay una región que no

contiene genes llamada centrómero, el brazo corto del cromosoma por encima del centrómero se llama p y el brazo largo debajo del centrómero se conoce como q. La localización de los genes se describe en relación a las bandas. Los cromosomas son importantes en la genética conductual porque los errores en la copia de cromosomas durante la división celular afectan la conducta (Plomin, 2008).

Dado que una copia de un gen proviene del padre y otra de la madre, las 2 copias usualmente contienen diferencias en la secuencia de nucleótidos. Existen algunos trastornos genéticos como los autosómicos dominantes, el término dominante designa a un rasgo que se manifiesta aun cuando una de las 2 copias del gen especifica a dicho rasgo, por lo tanto, estos trastornos ocurren igualmente en hombres y mujeres y ambos sexos transmiten esas condiciones a sus hijos. En los casos clásicos, cada individuo afectado tendrá al menos un padre que también está afectado. Ya que estos trastornos son raros, una persona afectada usualmente tiene sólo una copia del gen responsable del trastorno y generalmente el compañero tiene 2 copias normales del gen, por lo tanto, la probabilidad de que un hijo se vea afectado es del 50%.

Otros trastornos son los autosómicos recesivos que son clínicamente aparentes sólo cuando la mutación está presente en ambas copias del gen responsable. Por definición los genes autosómicos no se localizan en los cromosomas sexuales, por lo tanto hombres y mujeres se ven afectados en proporciones iguales. Un padre que porta sólo una copia del gen generalmente es normal, por esto los padres se conocen como portadores porque sólo su descendencia pueden ser afectadas, por lo tanto, la probabilidad de que un hijo

se vea afectado es del 25%, este tipo de trastornos aparecen esporádicamente. Muchos de estos trastornos se deben a defectos bioquímicos en las enzimas.

Otros trastornos son los de los genes ligados al cromosoma X. Los hombres tienen sólo un cromosoma X, mientras que las mujeres tienen 2, por esto las manifestaciones clínicas y los patrones de herencia difieren entre ambos sexos. Un hombre afectado nunca le transmite el trastorno a sus hijos porque los hijos siempre reciben el Y de sus padres. Sin embargo un padre afectado transmite su cromosoma X a todas sus hijas, por lo tanto ellas reciben la mutación. Los trastornos recesivos ligados a X se expresan principalmente en machos, ya que, éstos tienen solo un cromosoma X y por lo tanto sólo una copia de ese conjunto de genes. Los trastornos dominantes ligados a X aparecen de igual forma en hombres y mujeres.

Los trastornos ligados a X en las mujeres se complican debido a un fenómeno llamado inactivación del cromosoma X. Uno de los 2 cromosomas X se inactivan normalmente en las células somáticas de los embriones femeninos. Esto significa que los genes de sólo un cromosoma X se expresan y utilizan como información para las proteínas. Esta activación es al azar, por lo tanto las mujeres pueden variar considerablemente en la manifestación de los trastornos ligados a X (Drlica, 2004).

La genética conductual investiga por qué las personas son diferentes conductualmente. El origen de las diferencias en el ADN son las mutaciones, las cuales resultan en diferentes formas de un gen o alelos. Las mutaciones ocurren en los intrones y en regiones de ADN que no se transcriben al mRNA, por lo tanto no tienen un efecto aparente.

Debido a que millones de secuencias de pares de bases son polimórficas estos polimorfismos se pueden utilizar en estudios de asociación para hacer un seguimiento de la localización cromosomal de los genes. Para identificar polimorfismos se utilizan diversas técnicas de marcadores genéticos como los polimorfismos de restricción de longitud de un fragmento, los polimorfismos de repetición de secuencia simple y los polimorfismos de nucleótido simple.

### **Genética cuantitativa**

Para evaluar los efectos genéticos y ambientales de algún rasgo de interés los genetistas conductuales han desarrollado métodos estadísticos que permiten estimar el grado en que las diferencias entre individuos se deben a diferencias genéticas y a diferencias ambientales sin especificar qué genes o factores ambientales son los que ejercen este efecto.

Los estudios basados en el diseño de familia, adopción y gemelos, son un medio para determinar la proporción de la varianza de un rasgo explicada por factores genéticos y ambientales.

En los estudios de familia, se compara la expresión de un rasgo particular en parientes con diversos grados de relación. En los estudios de adopción, de igual forma, se compara el rasgo en los parientes relacionados, cuando un recién nacido es adoptado, éste se desarrolla en un hogar diferente al de sus parientes, la similitud que el adoptado tenga con sus padres adoptivos sugiere una contribución ambiental, mientras que la similitud que tiene con sus padres biológicos sugiere una contribución genética (Cadoret, Leve, & Devor, 1997).

Una de las técnicas más usadas para estudiar las bases genéticas de rasgos conductuales complejos es el estudio basado en gemelos. La investigación genética en humanos está limitada al estudio de la variación genética y ambiental que ocurre naturalmente. Los gemelos idénticos monocigóticos (MZ) son genéticamente idénticos, si los factores genéticos son importantes para un rasgo los MZ deben ser más similares que los familiares en primer grado quienes son similares genéticamente en un 50%. El grupo de comparación de los gemelos MZ también existe naturalmente, los gemelos dicigóticos (DZ) se desarrollan en óvulos fertilizados separados, por lo tanto si un rasgo está influido genéticamente los gemelos MZ deben ser más similares que los DZ (Plomin, 2008).

En este diseño de gemelos se busca descomponer la varianza de un rasgo dentro de esta población, uno de los componentes de la varianza de un rasgo son los factores ambientales los cuales en este caso se asume que no varían, esto es, son iguales para ambos tipos de gemelos que fueron criados en la misma familia. Un aspecto importante de la igualdad del ambiente de crianza es que los gemelos MZ deberían vivir experiencias más similares, esto es, algunas experiencias pueden ser impulsadas genéticamente. Los supuestos subyacentes de este método permiten concluir que los factores genéticos son importantes en la psicología (Plomin, 2008; Purcell, 2008).

### **Contribución genética a la violencia**

Los hallazgos acerca de la contribución de factores genéticos a la variabilidad tanto de la violencia como de conductas asociadas como la conducta criminal se han resumido en cuatro meta-análisis con resultados muy

consistentes en los que se reporta que los factores genéticos explican alrededor del 50% de la varianza, los factores ambientales compartidos explican entre el 0-10%, y los factores ambientales no compartidos el 40-50% de la varianza (Ferguson, 2010; Mason & Frick, 1994; Miles & Carey, 1997; Rhee & Waldman, 2002). Se han reportado resultados similares cuando el rasgo de interés es el crimen violento (Jara & Ferrer, 2005).

La herencia de estos rasgos cambia a través del tiempo, al parecer los factores genéticos y los ambientales compartidos son más prominentes en la niñez, mientras que los factores genéticos los son en la adultez. Aparentemente la influencia de la herencia es mayor en los hombres que en las mujeres (Craig & Halton, 2009; Miles & Carey, 1997). En este sentido en un estudio diseñado para investigar la influencia genética y ambiental en la continuidad de la agresión, es decir, el mantenimiento de la conducta agresiva a través del tiempo, se encontró que los factores genéticos y ambientales compartidos explicaron la continuidad de la agresión en adolescentes hombres, mientras que en las mujeres los factores ambientales compartidos fueron los que explicaron la continuidad (Vierikko, Pulkkinen, Kaprio, Viken, & Rose, 2003).

Actualmente la genética cuantitativa de la agresión se ha enfocado en investigar si existen influencias genéticas y ambientales sobre los 2 subtipos de agresión. Se ha sugerido que los factores genéticos explican entre el 38-50% de la varianza de ambas formas de agresión. Además la estabilidad de ambas formas de agresión se ve influida por factores genéticos. Esto es tanto la agresión reactiva como la proactiva son rasgos heredables (Baker, Raine, Liu, & Jacobson, 2008; Tuvblad, Raine, Zheng, & Baker, 2009).

## **Genética molecular**

Actualmente para los genetistas conductuales es posible ir más allá del análisis estadístico de las diferencias entre gemelos idénticos y no idénticos, ahora se pueden identificar genes individuales que están relacionados con conductas específicas (Turkheimer, 2000).

Los estudios de genotipificación generalmente involucran la búsqueda de variaciones estructurales de ADN, existen varias aproximaciones dentro de este tipo de estudios como los estudios de todo el genoma (genome-wide) en los cuales se obtiene información de todos los sitios del genoma sin tomar en cuenta la plausibilidad biológica. Existen estudios de ligamiento en los cuales se estudia la herencia tanto de un marcador genético (cromosoma) como de un fenotipo específico; y estudios de asociación los cuales se enfocan en genes específicos. Otra aproximación son los estudios de genes candidatos en los cuales se busca una asociación entre la variabilidad en áreas específicas del genoma y las consecuencias conductuales. Los investigadores típicamente seleccionan sitios candidatos basados en los hallazgos derivados de los estudios del genoma así como de sitios con alta plausibilidad biológica (Gunter, Vaughn, & Philibert, 2010).

Tales genes específicos se conocen como locus de rasgo cuantitativo (QTL). Los QTLs pueden contribuir de manera aditiva a un rasgo como factores probabilísticos de riesgo, estos QTLs se transmiten como efectos de gen único, por lo tanto si varios genes afectan a un mismo rasgo, cada gen tiene un efecto pequeño.

Una de las aportaciones más importantes de la genética molecular es que nos ofrece genotipos medibles que permiten investigar la relación entre

gen y conducta. Una vez que un gen es identificado, es posible determinar qué proteína produce dicho gen, y permite estudiar como este producto genético afecta la conducta a través del cerebro.

Mediante el uso de los marcadores genéticos que permiten identificar polimorfismos de ADN, se han podido establecer asociaciones entre genes específicos y una conducta específica. Estas asociaciones se conocen como asociaciones alélicas o asociaciones entre un alelo particular y un fenotipo (Plomin, 2008).

Dentro de los genes candidatos para la conducta violenta se encuentran aquellos que codifican para neurotransmisores cuya acción biológica se relaciona con la modulación o regulación de la conducta agresiva reactiva.

### **Neurorreguladores de la violencia**

Las estructuras nerviosas regulan a la violencia mediante diversos neurorreguladores. En general se ha relacionado la disminución de niveles de serotonina y el aumento de dopamina a nivel de sistema nervioso central en la etiología de agresión y violencia (Ramírez, 2006).

Diversos estudios han soportado el papel que tiene la serotonina (5HT) en la producción de la agresión. La serotonina se encuentra principalmente en grupos de neuronas de la región del rafé del puente de Varolio y el tronco cerebral, con proyecciones hacia el prosencéfalo. La 5HT se sintetiza del aminoácido triptófano, el cual es introducido a las neuronas mediante el transportador de membrana y se hidroliza en una reacción catalizada por la triptófano 5-hidroxilasa. La introducción de 5HT en las vesículas sinápticas se hace mediante el transportador vesicular de monoaminas (VMAT), los efectos

sinápticos de la 5HT finalizan con el transporte hacia las terminales nerviosas mediante el transportador de serotonina (5HTT) además de la catabolización de 5HT mediante la monoamino oxidasa (MAO). Se han descrito receptores de 5HT, la mayoría son metabotrópicos y se han relacionado con diversas conductas como las emociones, los ritmos circadianos, conductas motoras y la activación mental (Purves et al., 2008).

Se han descrito nueve grupos de células que contienen 5HT designados B1 a B9, que se distribuyen en gran parte de los núcleos del rafé. Algunas neuronas serotonérgicas se encuentran afuera del núcleo del rafé, no todas las células de este núcleo son serotonérgicas. Solamente alrededor del 40-50% de células en el rafé dorsal son serotonérgicas. Las proyecciones serotonérgicas ascendentes que inervan la corteza cerebral y otras regiones del prosencéfalo nacen principalmente del rafé dorsal, se han descrito 2 proyecciones ascendentes que vienen de la parte rostral del sistema de 5HT. Las vías ascendentes principales que emergen de los núcleos del rafé en el cerebro medio hacia el prosencéfalo son la vía dorsal periventricular y las radiaciones en el área tegmental ventral, ambas vías convergen en la parte caudal del hipotálamo, donde unen el haz medial del cerebro anterior.

El rafé medial proyecta hacia el hipocampo, septum e hipotálamo, mientras que el cuerpo estriado es predominantemente inervado por el rafé dorsal. Tanto el rafé medial como el dorsal envían proyecciones que se solapan hacia la neocorteza. La corteza frontal está inervada de subregiones del rafé dorsal como la parte rostral y lateral. Las neuronas del rafé envían axones colaterales hacia áreas cuya función está relacionada como la amígdala y el hipocampo, o la sustancia nigra y el putamen. De igual forma los núcleos del

rafé reciben inputs de otros tipos de células como de la sustancia nigra y el área tegmental ventral que son regiones dopaminérgicas.

La 5HT se ha implicado en la modulación del tono del sistema nervioso, con funciones fisiológicas como la ingesta de alimento, sueño, ritmos circadianos, sueño y la función neuroendócrina (Siegel, Agranoff, Albers, Fisher & Uhler, 1999).

Se han descrito bajas concentraciones de un metabolito llamado ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) en el fluido cerebro espinal (CSF) de sujetos violentos y agresivos, de igual forma se ha descrito una correlación negativa entre las concentraciones de dicho metabolito en personas con trastornos de la personalidad e historial de agresión, asesinos impulsivos e infanticidas (Stanley et al., 2000).

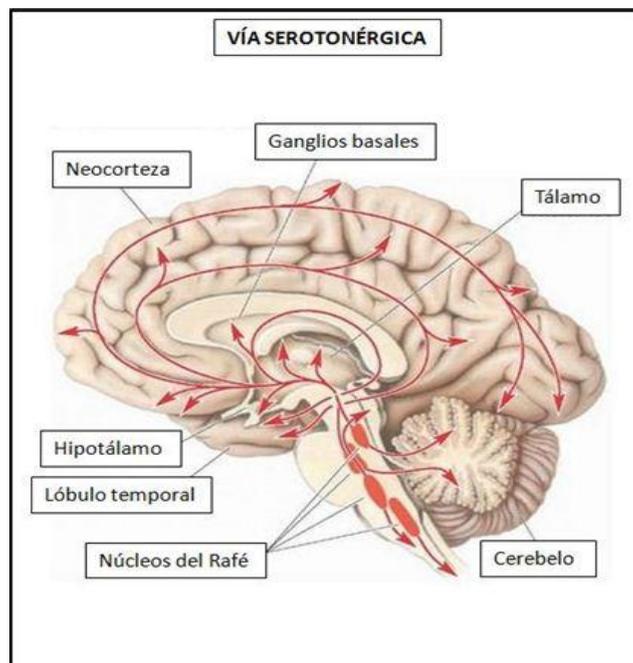
Se han encontrado hallazgos similares mediante el uso de técnicas como la respuesta de la prolactina hacia la fenfluramina como una medida de la función serotoninérgica central, la fenfluramina es un medicamento que libera 5HT de las neuronas presinápticas y bloquea la recaptura del neurotransmisor, lo cual resulta en mayores niveles de 5HT en el espacio sináptico, este incremento en la 5HT central resulta en un incremento de prolactina. Los hallazgos indican que sujetos con baja respuesta de prolactina hacia la fenfluramina presentan altos niveles de irritabilidad y agresión impulsiva (Kavoussi, Armstead, & Coccaro, 1997).

En un estudio llevado a cabo en población violenta forense se midió el nivel de 5HT en plasma como una medida indirecta de 5HT central, altos niveles de 5HT en sangre reflejan un decremento en la actividad de 5HT central. Los resultados indicaron que los sujetos violentos tenían mayores

niveles de 5HT en plasma comparados con los controles, lo cual sugiere que la conducta violenta se asocia con diferencias en la regulación del sistema serotoninérgico (Zhou et al., 2006).

La baja actividad del sistema serotoninérgico se ha asociado con una hiperactividad hacia estímulos adversos que resulta en una reacción afectiva negativa intensa que incrementa la probabilidad de una respuesta violenta. Mediante estos hallazgos se puede concluir que la 5HT participa en la modulación de reacciones que permiten tanto la iniciación como terminación de la conducta agresiva y violenta (Olivier, 2004; Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012; Takahashi, Quadros, de Almeida, & Miczek, 2011).

En la figura 2.1 se presenta las vía serotoninérgica.



**Fig. 2.1** Vía serotoninérgica en el cerebro.

### **Genes candidatos de la violencia**

Una vez establecida la naturaleza heredable de un rasgo, en particular de la conducta violenta, es posible determinar genes específicos que se relacionen con dicho rasgo.

Debido a que en casi todas las sociedades la conducta violenta es mayor en hombres que en mujeres, en los estudios preliminares se intentó dar soporte a la hipótesis de que los genes responsables de la violencia se encontraban en los cromosomas sexuales X o Y que son los que diferencian ambos sexos. Algunas investigaciones comprobaron si las personas con genotipos caracterizados por tener más cromosomas X de los habituales mostraban más agresividad o violencia. De este modo, tras analizar la agresión en personas con síndrome de Turner (45X0), en metahembras (mujeres con más de dos cromosomas X) y en varones con síndrome de Klinefelter (XXY), se concluyó que el hecho de tener más cromosomas X no es un factor protector para el desarrollo de conductas agresivas y violentas. Por otra parte, se analizaron los denominados supermachos u hombres con más de un cromosoma Y, esperándose observar un mayor nivel de agresión que en hombres XYY. Se ha sugerido que un alto porcentaje de hombres con este genotipo habían mostrado conductas criminales. Trabajos posteriores pusieron de manifiesto que esa alta tasa de criminalidad no se debía a los cromosomas Y adicionales, sino a deficiencias intelectuales. Estos estudios preliminares fueron inconsistentes, por lo tanto los genetistas de la conducta se interesaron por estudiar genes relacionados con sistemas de neurotransmisión (Rebollo-Mesa, Polderman, & Moya-albiol, 2010).

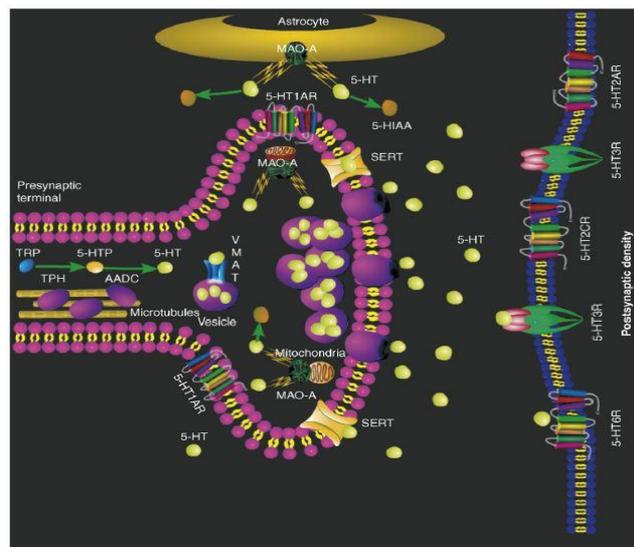
A pesar de que los hallazgos indican que la violencia tiene un componente genético importante, existen pocos estudios, tanto de escaneo completo del genoma humano como de asociación.

Sin embargo, se han identificado polimorfismos de riesgo relacionados con el funcionamiento del sistema serotoninérgico en el gen de la monoamino oxidasa-A (MAOA) y en el gen que codifica al transportador de serotonina (5HTT). En este trabajo nos centramos en el gen MAOA.

### Capítulo 3

#### Monoamino Oxidasa (MAO)

La MAO es una enzima que cataliza monoaminas en el cerebro y en tejidos periféricos. Se conocen dos tipos de MAO que se han denominado A y B. La forma A tiene afinidad por la 5HT, norepinefrina (NE), DA. La forma B tiene mayor afinidad por la feniletilamina, benzilamina y el deprenil, ambas formas están localizadas en el cerebro en la parte externa de la membrana de la mitocondria. La 5HT se degrada en ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) tanto presinápticamente mediante la MAOA mitocondrial, como extrasinápticamente mediante la MAOA expresada en la glía. Una vez liberada la 5HT el 5HTT o SERT la reingresa a la terminal presináptica o se une a uno de los receptores que se encuentran en las membranas pre y postsinápticas (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008) (Figura 3.1).



**Fig. 3.1** Distribución y efecto de la MAOA (tomado de Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

Los genes de ambas formas de MAO provienen del mismo gen ancestral, ambos genes están localizados en el cromosoma X (Xp11.23) y ambos cuentan con 15 exones con idéntica organización intrón-exón, debido a que el gen MAOA es un gen ligado al cromosoma X los hombres son monoalélicos para este gen. (Figura 2.4)

En humanos y roedores la MAOA está presente antes que la MAOB. Los niveles de la MAOA son mayores en la etapa prenatal y posnatal que en la adultez. Los niveles de MAOB incrementan con la edad debido a la proliferación de células gliales donde se localiza predominantemente (Shih, Chen, & Ridd, 1999).

La preferencia que tiene MAOA por 5HT y NE se descubrió en ratones knock-out para MAOA, los cuales presentaron mayores niveles de 5HT y NE en el cerebro comparados con ratones control, además presentaron mayores niveles de conducta agresiva (Cases et al., 1995).

Uno de los hallazgos más interesantes acerca de la asociación entre genes y violencia fue la descripción en humanos de una mutación en el gen de la MAOA (Xp11.23-11.4) en una familia con predisposición a la violencia de tipo impulsivo (Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers & van Oost, 1993). Este hallazgo indica que el gen de la MAOA es un candidato interesante para dar cuenta de la relación gen-violencia, además es probable que la inactivación de la función de MAOA tenga consecuencias conductuales importantes.

### Polimorfismo MAOA-uVNTR

La mutación descrita por Brunner y cols. (1993) es rara; sin embargo, se ha descrito un polimorfismo funcional de repeticiones en tándem de número variable (uVNTR) del gen de la MAOA (MAOA-uVNTR).

El polimorfismo MAOA-uVNTR es una repetición de la secuencia de 30 pares de bases en la región promotora del gen que impacta en la eficiencia de la transcripción in Vitro. La expresión de la enzima es relativamente mayor en los portadores de 3.5 o 4 repeticiones (alelos MAOAH) y menor en los portadores de 2, 3 o 5 repeticiones (alelos MAOAL), por lo tanto la concentración de monoaminas en el cerebro depende de la expresión de la enzima, esto es, en etapas prenatales los sujetos MAOAH al tener mayor expresión de MAOA poseen una menor concentración de monoaminas, caso contrario para los sujetos MAOAL (Sabol, Hu, & Hamer, 1998) (Figura 3.2).

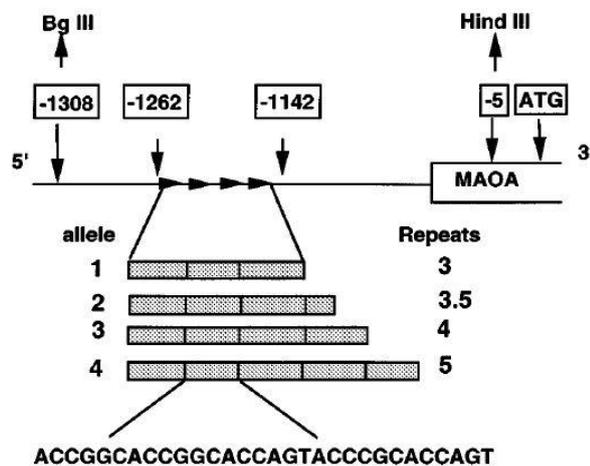


Fig. 3.2 Gen MAOA y polimorfismo MAOA-uVNTR (tomado de Sabol et al., 1998)

Los estudios llevados a cabo en humanos acerca del efecto de la variación genética de la MAOA sobre mediciones de constructos y trastornos relacionados a la conducta violenta han arrojado resultados interesantes.

Los resultados que destacan son los que se refieren al papel moderador del genotipo MAOA en la relación abuso infantil-violencia. (Caspi y cols. (2002) reportaron una interacción significativa genXmaltrato que mostró que el efecto del maltrato infantil sobre la conducta antisocial fue más fuerte en los hombres MAOAL.

En otro estudio llevado a cabo en población psiquiátrica y normal, se encontró que en ambos grupos los hombres MAOAL que fueron víctimas de abuso antes de los 15 años presentaron mayores puntajes de impulsividad (Huang et al., 2004).

En otro estudio se reportó una asociación entre la variación de MAOA y el diagnóstico de trastorno de personalidad del clúster B del DSM-IV, en el grupo de pacientes hubo una mayor frecuencia de sujetos con la variante de baja actividad (Jacob et al., 2005).

En un estudio en el que participaron niños de 7 años de edad, se encontró que los hombres MAOAL con antecedentes de abuso materno presentaron mayores puntajes en un índice de problemas de salud mental el cual incluía síntomas de trastorno antisocial de la personalidad como impulsividad, violencia, síntomas de TDAH y problemas emocionales (Kim-Cohen et al., 2006).

En este mismo sentido en otro estudio se reportó que los hombres MAOAL con eventos traumáticos en la niñez presentaron mayores puntajes de agresión física (Frazzetto et al., 2007).

Además de los estudios que demuestran una asociación directa de MAOAL con mediciones relacionadas con la violencia, también se ha sugerido que la variación de MAOA modera la relación entre testosterona y agresión en

hombres, esto es, los hombres MAOAL presentan incrementos del nivel de testosterona en CSF además de mayores niveles de rasgos de trastorno antisocial de la personalidad y agresión (Sjöberg et al., 2008).

En un estudio en el cual se investigó el efecto de la variación de MAOA sobre los niveles de agresión ante la provocación mediante el paradigma “salsa picante” en el cual los sujetos tenían la oportunidad de castigar administrando salsa picante ante la sospecha de que otro sujeto les quitara dinero, se encontró que los hombres MAOAL tuvieron un incremento en la frecuencia e intensidad de los castigos, este hallazgo confirma los resultados obtenidos mediante auto reporte y además sugiere que los factores genéticos contribuyen a la conducta y a las decisiones en la vida diaria (McDermott, Tingley, Cowden, Frazzetto, & Johnson, 2009).

También existen estudios en los cuales se ha explorado el efecto del genotipo MAOA sin considerar el maltrato en la infancia. En un estudio cuyo objetivo fue evaluar el poder predictivo de la MAOA en la pertenencia a pandillas y el uso de armas en la adolescencia, los resultados de los modelos de regresión logística mostraron que el genotipo fue capaz de distinguir, sólo entre los hombres, tanto la pertenencia a pandillas como el uso de armas. Un análisis de frecuencias reveló que entre los hombres miembros de pandillas y los usuarios de armas había mayor número de sujetos MAOAL (Beaver, DeLisi, Vaughn, & Barnes, 2010).

Por otro lado, en un estudio cuyo objetivo fue replicar lo propuesto por Caspi y cols. (2002), se reportó que el maltrato en la adolescencia fue un factor de riesgo para el desarrollo de problemas conductuales como rasgos antisociales y violencia; sin embargo, al incluir el genotipo MAOA ni el efecto

principal ni la interacción con el maltrato fueron significativas (Huizinga et al., 2006). Los hallazgos contradictorios en cuanto al papel del genotipo MAOAL en la relación abuso-agresión se pueden deber a que al parecer los niveles extremos de victimización disminuyen el efecto del genotipo, en particular cuando los sujetos son evaluados en situaciones de crisis (Weder et al., 2009).

En resumen, estos estudios demuestran consistentemente que factores como género masculino y MAOAL interactúan con el maltrato infantil y facilitan el desarrollo de conductas y rasgos asociados con la conducta violenta. Además sin considerar el maltrato infantil, el género y la variación de la MAOA confieren riesgo para el uso de armas, que se considera un factor de riesgo de violencia. Lo anterior está confirmado por un metanálisis en el cual se concluyó que el alelo de baja actividad de la MAOA modera la relación entre maltrato en la niñez y la presencia de rasgos del trastorno antisocial, esto es, los hombres MAOAL son los más vulnerables a los efectos de los eventos estresantes y son más proclives al desarrollo de rasgos antisociales en la adultez (Kim-Cohen et al., 2006).

En la Tabla 2 se resumen los hallazgos de los estudios de genética molecular enfocados en la asociación MAOA-uVNTR y violencia.

**Tabla 2** Estudios de asociación entre MAOA-uVNTR y violencia

Autores	Población	Medición	Asociación	Hallazgo
Caspi et al., 2002	-sujetos sanos	-índice de ASPD (CD, violencia)	MAOAL x abuso	>índice ASPD
Huang et al., 2004	-adultos con trastornos afectivos -controles	-impulsividad	Hombres x abuso x MAOAL	>impulsividad
Jacob et al., 2005	-adultos con trastorno de personalidad -controles	-DSM-IV clúster B	MAOAL	>frecuencia de trastornos clúster B
Kim-Cohen et al., 2006	-niños	-índice de rasgos (ASPD, TDAH, problemas emocionales)	Hombres x abuso x MAOAL	>rasgos
Frazzetto et al., 2007	-adultos con trastornos de la personalidad	-agresión física	Hombres x abuso x MAOAL	>agresión física
Sjöberg et al., 2008	-hombres criminales -controles	-ASPD -agresión	MAOAL	>testosterona en CSF >agresión >ASPD
McDermott et al., 2009	-hombres sanos	-paradigma de castigo "salsa picante"	MAOAL	>frecuencia e intensidad de castigos
Beaver et al., 2010	-sujetos sanos	-pertenencia a pandillas -uso de armas	Hombres MAOAL	Predice pertenencia a pandillas >frecuencia en usuarios de armas

En general los hallazgos de MAOA-uVNTR indican que la variante de baja actividad confiere riesgo para la conducta violenta, y para otros factores de riesgo como la impulsividad, hostilidad y rasgos de la personalidad.

Una vez establecido que la agresión es un rasgo heredable y que existen sitios específicos en el genoma humano que se asocian con este fenómeno, es necesario considerar el posible efecto que tiene este polimorfismo sobre la estructura y función del SNC. Esto es "la variación genética podría impactar en la estructura del SNC, esto a su vez impacta en el

funcionamiento cognitivo del sujeto y esto a su vez puede predisponer a la conducta agresiva y violenta” (Raine, 2008).

### **Neurobiología y genética**

El cerebro se puede considerar un nexo funcional entre los genes y la conducta. El grado en que los factores genéticos y ambientales influyen en la estructura y función del sistema nervioso central (SNC) es de gran importancia.

Las variaciones genéticas que interactúan y afectan al cerebro pueden contribuir al incremento en la susceptibilidad para presentar conductas violentas.

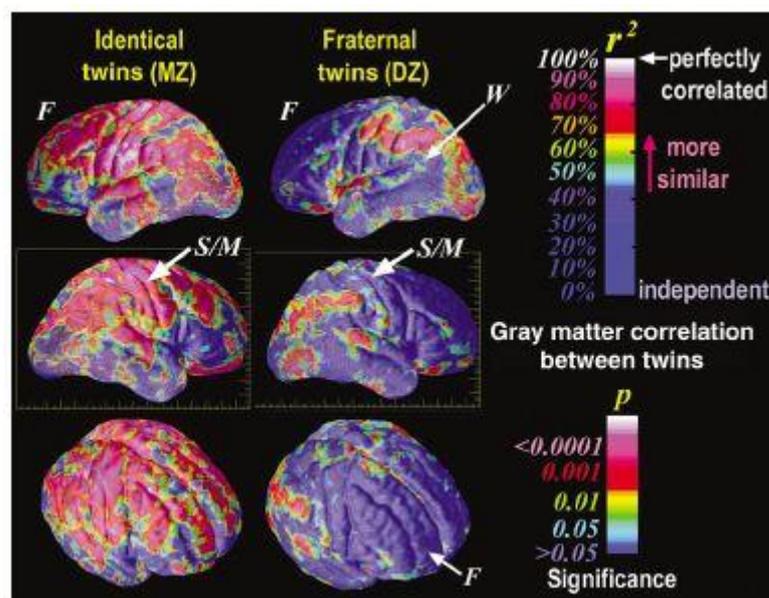
Una de las características reguladas genéticamente y que tiene implicaciones para la función cortical es la distribución de materia gris en la corteza, ya que, ésta varía tanto en poblaciones sanas como en poblaciones clínicas, y en sujetos sanos con riesgo genético para desarrollar algún trastorno.

En un estudio cuyo objetivo fue mapear patrones de estructura cerebral que están bajo control genético y determinar si esos rasgos estructurales se relacionan con diferencias en el funcionamiento cognitivo, participaron MZ y DZ, los hallazgos indicaron que en general, los mapas cerebrales resultantes revelaron una relación fuerte entre genes, estructura cerebral y conducta, además sugieren que los aspectos más heredables de la estructura cerebral pueden ser fundamentales para determinar las diferencias individuales en la cognición.

Los resultados específicos de este estudio indicaron que algunas regiones de la corteza cerebral son más heredables que otras, se encontró una

relación de entre el 95-100% en los MZ en las cortezas frontal, de lenguaje, y de asociación parieto-occipital, por otro lado los DZ mostraron una menor afinidad en la corteza frontal.

Regiones como la corteza frontal, sensoriomotora, y temporal anterior se encuentran bajo control genético, con un efecto mayor en la corteza frontal (Figura 3.3).



**Fig. 3.3** Correlación entre los tipos de gemelos en la distribución de materia gris, como se puede observar los MZ son más similares que los DZ lo cual indica que la estructura cerebral tiene un componente genético importante (tomado de Thompson et al., 2001).

Otro de los objetivos de este estudio fue investigar si las diferencias en materia gris se relacionan con las diferencias en el funcionamiento cognitivo, medido mediante el “factor g de Spearman” el cual es un componente de la función intelectual que es altamente heredable. Los resultados indicaron que las diferencias en materia gris entre los MZ y DZ se relacionaron con las diferencias en la función intelectual, esto es, el volumen frontal, el cual se encuentra bajo un alto control genético se asoció significativamente con la

medición de inteligencia, esto enfatiza la contribución genética a las diferencias individuales en la estructura y función del SNC. El acoplamiento entre estructura cerebral y genética, particularmente en regiones frontales del cerebro, puede contribuir a la predisposición genética para trastornos que afectan la integridad de la corteza (Thompson et al., 2001).

### **Neurogenética**

El estudio de la función de los genes se conoce como genómica funcional, una extensión de esta disciplina es la neurogenética, la cual se enfoca en el análisis genético de la estructura y función cerebrales y cómo éstas se relacionan con la conducta.

La investigación en neurogenética se centra en identificar los mecanismos cerebrales mediante los cuales genes específicos tienen efecto. Actualmente se sabe que muchas mutaciones afectan la vía de señalización de AMP cíclico (cAMP) en la célula degradándolo prematuramente. En condiciones normales el cAMP estimula una cascada de cambios neuronales que incluye la producción de proteinquinasa que regula la expresión de un sistema de genes y por lo tanto puede alterar la conexión sináptica.

Una herramienta importante para investigar la función de los genes son las mutaciones, la técnica más usual en investigaciones con animales es la del “knock-out” en la cual se eliminan secuencias claves de ADN que evitan la transcripción génica. Otra técnica es en la que se realizan cambios sutiles que alteran la regulación génica que llevan a una baja o alta expresión de un gen.

Además del uso de estas técnicas, la neurogenética se ha enfocado en el estudio de los efectos de la variación genética que ocurre naturalmente, al

unir los conceptos de la genética cuantitativa y de la genética molecular por lo cual es posible estudiar rasgos complejos.

En el caso de la psicología es poco práctico asociar un gen específico con algún rasgo, debido a la posible influencia de varios genes e incluso de factores ambientales que reciben dichos rasgos, lo cual hace que la influencia de un solo polimorfismo sea pequeña, para solucionar esto se ha propuesto el uso de endofenotipos que permite explorar la relación entre variantes genéticas con efectos pequeños y rasgos complejos (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006).

Un endofenotipo es un marcador biológico, o fenotipo intermedio, que permite la evaluación de las consecuencias fisiológicas derivadas de la variación genética. El uso de endofenotipos implica una previa identificación de polimorfismos asociados con un rasgo específico. Los genes no codifican conductas, sin embargo afectan a la conducta mediante la influencia que tienen sobre el desarrollo y función de las neuronas o sistemas neuronales que la subyacen; en este sentido, obtener mediciones cuantitativas de la estructura y función del sistema nervioso central, permiten estudiar el pequeño efecto de un gen así como el efecto de un conjunto de genes; y por otro lado permite el uso de muestras pequeñas de sujetos, ya que el efecto de la variación genética sobre el endofenotipo es mayor que en los estudios de asociación (Dickinson & Elvevåg, 2009; Glenn, 2011; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006).

Por lo tanto el desarrollo de modelos que incluyan la medición de endofenotipos permite comprender el efecto que tiene la variación genética sobre algún rasgo complejo como la conducta violenta.

### **MAOA-uVNTR y neuropsicología**

Glenn, (2011) menciona que el efecto que un polimorfismo tiene sobre un rasgo es muy pequeño, esto es precisamente lo que se ha reportado acerca del efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre el desempeño en pruebas neuropsicológicas.

No se han reportado efectos significativos sobre las funciones ejecutivas, sin embargo se han reportado tendencias a que los sujetos MAOAL tienen un peor desempeño en pruebas de toma de decisiones como la IGT, que podrían reflejar fallas en el aprendizaje en sujetos suicidas lo cual lleva a tomar decisiones riesgosas (Jollant et al., 2007).

Por otro lado en tareas de memoria de trabajo los hallazgos son contradictorios, en una tarea *counting span* (ver Conway et al., 2005 para una revisión detallada de este tipo de tareas) en la cual al sujeto se le presenta una serie de puntos de color verde (objetivo) intercalando puntos amarillos (distractores), el objetivo es que el sujeto recuerde el número total de estímulos objetivo y lo reporte oralmente al final de la tarea, no se han reportado efectos significativos del polimorfismo MAOA-uVNTR en niños de 10 años de edad (Barnett, Xu, Heron, Goldman, & Jones, 2011); en otro estudio en el que utilizaron una tarea *n-back* en la cual en la condición de prueba se le presentan a los sujetos una serie de estímulos y éste debe responder cuando aparezca un estímulo presentado en bloques anteriores; se evaluaron a 130 sujetos sanos mediante endofenotipos electrofisiológicos como el potencial N2 (inhibición de la respuesta) y el P3b (atención ejecutiva y actualización de la memoria de trabajo) durante la ejecución de la tarea de memoria de trabajo, se encontró un menor tiempo de reacción una menor latencia en el potencial P3b

en los sujetos MAOAH, lo cual implica un procesamiento más eficiente durante esta tarea (Enge, Fleischhauer, Lesch, Reif, & Strobel, 2011).

## **MAOA-uVNTR y estructura cerebral**

### ***Estudios basados en VBM***

Existen algunos estudios que han demostrado que la variación genética de la MAOA tiene un efecto significativo sobre estructuras relacionadas con el control inhibitorio, el procesamiento emocional y el control de impulsos.

En un estudio llevado a cabo en mujeres con síndrome de Turner las cuales tienen sólo un cromosoma X funcional y por lo tanto una pérdida del locus genético de la región Xp11.3 que se relaciona con MAOA y MAOB, se encontró que estas mujeres presentaron un incremento bilateral anormal en las concentraciones de materia gris de amígdala y corteza orbitofrontal, así como un desempeño neuropsicológico inferior respecto las mujeres monosómicas parciales y a mujeres control, lo cual podría indicar que los genes ligados al cromosoma X influyen en el desarrollo de estas estructuras cerebrales que participan, entre otras cosas, en la cognición social y el procesamiento cognitivo (Good et al., 2003).

Específicamente para el polimorfismo MAOA-uVNTR se ha reportado que el alelo MAOAL en hombres y mujeres sanos se asoció a una reducción en la concentración de materia gris en voxels que corresponden al giro cingulado anterior y amígdala (bilateral), ínsula e hipotálamo. Al analizar la interacción entre sexo y genotipo se encontró que los hombres MAOAL presentaron un incremento bilateral en el volumen de la corteza orbital lateral (Meyer-Lindenberg et al., 2006).

En otro estudio morfométrico llevado a cabo en 59 hombres sanos, se planteó que el polimorfismo MAOA-uVNTR tendría efectos sobre regiones límbicas (corteza orbitofrontal, amígdala, hipocampo y cíngulo anterior), se encontró un incremento bilateral en el volumen de la corteza orbital en los MAOAL, los autores sugieren que la respuesta funcional alterada en la corteza prefrontal asociada a la variación de MAOA puede ser el resultado de mecanismos compensatorios ante este incremento anormal de materia gris, sin embargo, no se sabe aún el por qué las variaciones en la secreción de MAOA alteran la anatomía cerebral (Cerasa et al., 2008).

### ***Estudios basados en otras técnicas estructurales***

Mediante la técnica de grosor cortical, en un estudio en el cual participaron 59 sujetos sanos se investigó si el polimorfismo MAOA-uVNTR tiene efectos sobre el grosor cortical de ciertas regiones de interés como la corteza orbitofrontal y el cíngulo. Los resultados indicaron que los sujetos MAOAL tuvieron un menor grosor cortical en la corteza orbitofrontal, lo cual sugiere que la variación de MAOA tiene impacto biológico importante sobre una estructura relevante para el desarrollo de trastornos conductuales y neuropsiquiátricos (Cerasa et al., 2010).

En un estudio en el cual se utilizó una técnica automatizada para analizar el volumen de materia gris, se investigaron cambios volumétricos en la amígdala asociados al polimorfismo MAOA-uVNTR en hombres y mujeres sanos. Los resultados indicaron que el polimorfismo MAOA-uVNTR no se asoció con cambios volumétricos en la amígdala. Estos hallazgos sugieren que el volumen de esta estructura cerebral no es un buen fenotipo intermedio del

polimorfismo estudiado, además al parecer el efecto neurobiológico del polimorfismo sugiere que la relación entre MAOA y el procesamiento afectivo alterado característico de los MAOAL se debe al efecto sobre estructuras como la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior (Cerasa et al., 2011).

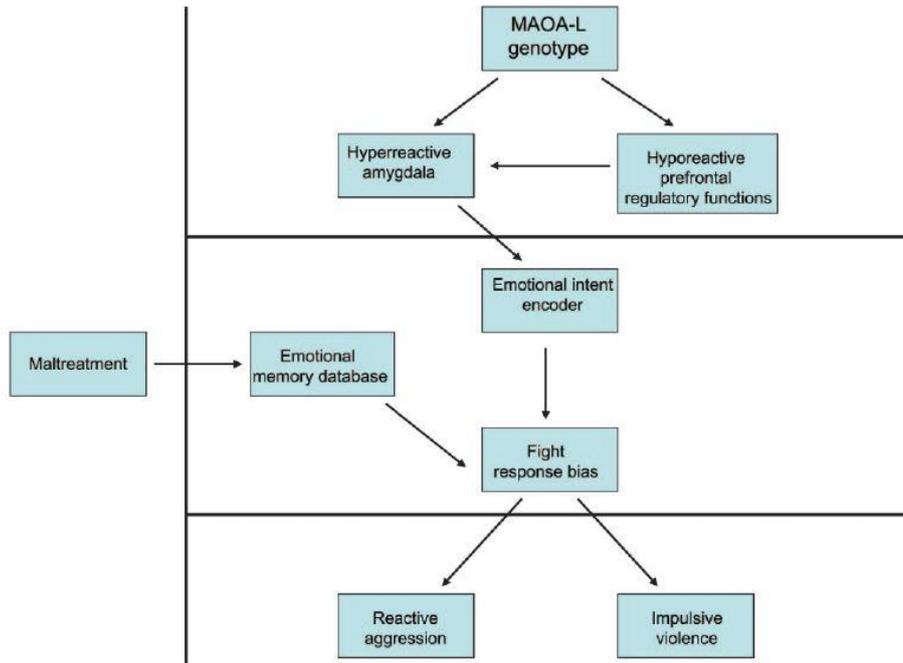
En la Tabla 3 se presenta un resumen acerca de los hallazgos estructurales asociados al polimorfismo de MAOA-uVNTR.

**Tabla 3** Efectos de MAOA-uVNTR sobre la estructura del SNC

Autores	Técnica	Hallazgos
Meyer-Lindenberg et al., 2006	VBM	MAOAL: <giro cingulado anterior <amígdala (bilateral) <ínsula <hipotálamo
Cerasa et al., 2008	VBM	Hombres MAOAL: >orbitofrontal (BA 47, bilateral)
Cerasa et al., 2011	Volumetría	No diferencias entre MAOAH y MAOAL: Amígdala

En la figura 3.4 se presenta un modelo causal propuesto por Viding y Frith (2006) acerca de la relación entre el polimorfismo MAOA-uVNTR, efectos sobre el SNC, agresión y violencia. En resumen, el polimorfismo MAOA-uVNTR afecta tanto estructural como funcionalmente un circuito compuesto principalmente por la corteza ventromedial y zonas adyacentes como la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior y sobre la conectividad de éstas regiones con estructuras del sistema límbico lo cual podría explicar la relación entre dicho polimorfismo y agresión, ya que, estas estructuras se han relacionado con la

inhibición conductual, procesamiento emocional y con la hipersensibilidad ante situaciones emocionales negativas o estresantes.



**Fig. 3.4** Modelo propuesto por Viding & Frith (2006) acerca de la relación MAOA-violencia.

## Capítulo 4

### Método

#### Justificación

La conducta violenta se considera un problema de salud pública por los daños que ocasiona a la sociedad. El estudio de las bases genéticas y neurobiológicas permite comprender su etiología y de esta forma desarrollar programas de intervención para disminuir su incidencia.

Los hallazgos genéticos y neurobiológicos se centran en poblaciones forenses, o con antecedentes criminales, así como en poblaciones con trastornos neuropsiquiátricos, por lo tanto, el estudio en poblaciones sanas es importante debido a que los factores genéticos y el bajo funcionamiento prefrontal pueden tener efecto sobre los constructos relacionados con la violencia como los rasgos de personalidad, la hostilidad, la impulsividad, el enojo y la empatía lo cual podría predisponer a actos agresivos y violentos en estas poblaciones que socialmente se consideran funcionales.

Como se ha propuesto la estructura cerebral, particularmente las regiones frontales, tienen influencia genética importante, mientras que el polimorfismo MAOA-uVNTR que se ha relacionado con la conducta violenta, tiene efecto tanto sobre circuitos cerebrales relacionados con la inhibición conductual y el procesamiento emocional como la corteza ventromedial, orbitofrontal y cíngulo anterior, así como una tendencia a un peor desempeño en tareas de funciones ejecutivas que se han relacionado con impulsividad como la toma de decisiones y control inhibitorio.

A la fecha no se han reportado estudios en los que se explore la interacción entre un patrón conductual violento y el genotipo, por lo tanto es importante explorar los posibles efectos del polimorfismo de interés en sujetos violentos, ya que, es probable que en esta población el alelo de riesgo exacerbe las características morfométricas y neuropsicológicas asociadas a la conducta violenta.

### **Objetivos**

Se plantearon dos objetivos:

- (1) investigar el efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre el desempeño en tareas de funciones ejecutivas en un grupo de sujetos violentos caracterizados por altos niveles de agresión reactiva, hostilidad, enojo, impulsividad y psicopatía.
- (2) investigar el efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre las anomalías morfométricas en estructuras relacionadas con el control de la violencia (región orbitofrontal, ventromedial, temporal anterior y superior, cíngulo, y estructuras límbicas como amígdala, hipocampo y parahipocampo)

### **Diseño**

Este estudio tuvo un diseño no experimental transversal, de tipo ex post facto y comparativo

## **Preguntas de investigación**

### ***Efecto de la violencia***

- ¿Existen diferencias en el desempeño en tareas de funciones ejecutivas entre los controles y violentos?
- ¿Existen diferencias en la concentración de materia gris en estructuras que regulan la conducta violenta entre los controles y violentos?

### ***Efecto del genotipo***

- ¿Existen diferencias en el desempeño en tareas de funciones ejecutivas entre los MAOAH y MAOAL?
- ¿Existen diferencias en la concentración de materia gris en estructuras que regulan la conducta violenta entre los MAOAH y MAOAL?

### ***Interacción genotipo X violencia***

- ¿La variante de riesgo MAOAL incrementa las diferencias en el desempeño en tareas de funciones ejecutivas en los sujetos violentos?
- ¿La variante de riesgo MAOAL incrementa las diferencias en la concentración de materia gris en estructuras que regulan la conducta violenta en los sujetos violentos?

## **Hipótesis**

- Habrá un bajo desempeño en funciones ejecutivas en los sujetos violentos en tareas orbitofrontales relacionadas con los procesos de inhibición conductual y toma de decisiones.

- Debido a que se ha reportado un efecto genético pequeño sobre el desempeño neuropsicológico, no habrá diferencias en funciones ejecutivas asociadas al polimorfismo MAOA-uVNTR.
- Debido a que se han reportado efectos moderadores del polimorfismo MAOA-uVNTR habrá interacciones genotipo X violencia en el desempeño en funciones ejecutivas, específicamente la baja actividad de MAOA exacerbará el bajo desempeño en tareas orbitofrontales en los sujetos violentos portadores del alelo MAOAL.
- Habrá reducciones en la concentración de materia gris en regiones orbitofrontales, límbicas y paralímbicas en los sujetos violentos.
- Habrá reducciones en la concentración de materia gris en regiones orbitofrontales y cíngulo anterior en los sujetos MAOAL.
- Habrá interacciones genotipo X violencia, específicamente, las reducciones en la concentración de materia gris en regiones orbitofrontales, límbicas y paralímbicas que resulten en los sujetos violentos serán de mayor magnitud en los violentos portadores del alelo MAOAL.

### **Variables independientes**

#### Patrón conductual

- Control no violento
- Violento

#### Polimorfismo MAOA-uVNTR:

- Alta actividad de MAOA (MAOAH)
- Baja actividad de MAOA (MAOAL)

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

-Desempeño en la BANFE:

- Laberintos (Errores tocar, Puntaje cualitativo: suma de errores atravesar y levantar, Errores de planeación, Tiempo promedio)
- Memoria de trabajo señalamiento autodirigido (Perseveraciones, Omisiones, Tiempo, Aciertos)
- Memoria de trabajo ordenamiento alfabético (Número de ensayos lista 1, Número de ensayos lista 2, Número de ensayos lista 3)
- Memoria de trabajo restas y suma consecutivas (Tiempo resta 1, Aciertos resta 1, Tiempo resta 2, Aciertos resta 2, Tiempo suma, Aciertos suma)
- WCST (Aciertos, Errores, Perseveraciones, Perseveraciones de criterio, Errores de mantenimiento, Tiempo)
- Generación de categorías semánticas (Número de categorías concretas, Promedio de animales categorías concretas, Número de categorías funcionales, Promedio de animales categorías funcionales, Número de categorías abstractas, Promedio de animales categorías abstractas, Total de categorías, Promedio total de animales, Puntaje total)
- Stroop forma A (Errores Stroop, Tiempo, Puntaje total)
- Fluidez verbal (Aciertos, Perseveraciones, Intrusiones)
- IGT (Porcentaje de cartas de riesgo, Elecciones de riesgo bloque 1, Elecciones de riesgo bloque 2, Elecciones de riesgo bloque 3, Elecciones de riesgo bloque 4, Elecciones de riesgo bloque 5, Elecciones de riesgo bloque 6, Total de puntos, Total de castigos, Puntaje total)

- Refranes (Tiempo, Aciertos)
- Torre de Hanoi (Torre de 3 fichas: movimientos, errores, tiempo; Torre de 4 fichas: movimientos, errores, tiempo)
- Metamemoria (Errores negativos, Errores positivos)
- Memoria de trabajo visoespacial secuencial (Puntaje, Perseveraciones, Omisiones, Sustituciones, Errores de orden)
- Stroop forma B (Errores Stroop, Tiempo, Puntaje)
- Índice orbitofrontal/ventromedial
- Índice dorsolateral
- Índice prefrontal anterior

Estos índices se transforman en un puntaje normalizado de acuerdo a edad y escolaridad con una  $M=100$ ,  $DE=15$ . Este puntaje normalizado se interpreta de acuerdo a rangos, el rango normal va de 85 a 100, alteraciones menos de 85, normal alto mayor a 115.

-Concentración de materia gris (cGM) en regiones que regulan la conducta violenta (bilaterales), las cuales se identificaron mediante el atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) incluido en la aplicación WFU PickAtlas versión 2.4 ([www.fmri.wfubmc.edu/download.htm](http://www.fmri.wfubmc.edu/download.htm)).

- Regiones orbitales/ventromediales (giro frontal superior orbitofrontal, giro frontal medial orbitofrontal, giro frontal inferior orbitofrontal, giro recto)
- Cíngulo (cíngulo anterior, medio, posterior)
- Regiones límbicas y paralímbicas (hipocampo, parahipocampo, amígdala, ínsula)
- Regiones temporales (polo temporal superior, polo temporal medial).

## Participantes

A una muestra inicial de 230 hombres miembros de la comunidad captados en la Ciudad de México, que se auto-consideraban agresivos o no agresivos, se les aplicó la versión en español del Cuestionario de agresión reactiva y proactiva (RPQ, Andreu, Peña, & Ramírez, 2009) como instrumento de tamizaje, se escogió un punto de corte de 8 puntos en la subescala reactiva de acuerdo a un estudio previo (Ostrosky et al., 2010) de los 230 sujetos, 109 (47.4%) puntuaron por encima del punto de corte y fueron clasificados como agresivos, mientras que 121 sujetos (52.6%) puntuaron por debajo del punto de corte y fueron clasificados como no agresivos.

De los 109 hombres agresivos se seleccionaron 37 voluntarios, y de los 121 hombres no agresivos se seleccionaron 32 voluntarios. Se excluyeron a 7 hombres del grupo agresivo y 2 del grupo no agresivo que no pudieron participar en el protocolo por diversas razones como: poca disponibilidad para las evaluaciones, alteraciones visuales o auditivas no corregidas, incapacidad para ver objetos pequeños sin la ayuda de lentes, implantes metálicos corporales, abuso de sustancias, alteraciones anatómicas cerebrales, entre otras (Tabla 4).

**Tabla 4** Motivos de exclusión del estudio

Motivo	Grupo		Total
	No agresivo (frecuencia)	Agresivo (frecuencia)	
Falta de disponibilidad/no hubo datos de contacto/implantes metálicos corporales	89	72	161
Incapacidad para ver objetos pequeños sin lentes	0	2	2
Abuso de sustancias (marihuana, alcohol)	0	4	4
Alteraciones anatómicas cerebrales (p. e. quistes)	2	1	3
Total de sujetos excluidos del estudio	91	79	170

A la nueva muestra conformada por 30 hombres agresivos y 30 no agresivos se le aplicó una batería de escalas psicológicas compuesta por el Inventario de Hostilidad de Buss-Durkee (BDHI, Oquendo et al., 2001), la escala de impulsividad de Plutchik (IP, Páez et al., 1996), la escala de enojo de Novaco (NAS, Novaco, 1994), la Escala de Psicopatía de Hare versión de tamizaje (PCL:SV, Hart, Cox & Hare, 1995) y el índice de reactividad interpersonal (IRI, Mestre, Frías, & Samper, 2004).

Con el fin de caracterizar y delimitar el fenotipo “violencia” se realizó un análisis de conglomerados de K-medias mediante el software estadístico SPSS 20 para Windows (SPSS, Chicago, IL) para crear dos conglomerados basados en los puntajes de agresión reactiva, puntaje total del BDHI, puntaje total de IP, puntaje total de NAS, puntaje total de PCL:SV, y las subescalas de preocupación empática y toma de perspectiva del IRI. Los datos de 7 sujetos no se consideraron en este análisis debido a que no respondieron todas las escalas.

Como se muestra en la tabla 5 ambos grupos tuvieron centroides diferentes en las mediciones de agresión reactiva, hostilidad, impulsividad, enojo y rasgos de psicopatía, mientras que no fueron diferentes en las mediciones de empatía afectiva y cognitiva. Cabe resaltar que se realizó un segundo análisis de conglomerados con los mismos resultados en la clasificación de los sujetos.

La muestra final quedó conformada por 53 hombres divididos en un grupo “control” (n=28) caracterizado por bajos puntajes de agresión, hostilidad, impulsividad, enojo y psicopatía; y un grupo denominado “violentos” (n=25) con un perfil opuesto al del grupo control, es decir, altos puntajes de agresión,

hostilidad, impulsividad, enojo y psicopatía (ver Tabla 5). A esta muestra final se le tomó una muestra de ADN para saber el genotipo MAOA. Todos los sujetos fueron mexicanos de padres mexicanos, con esto se evitan artefactos de estratificación.

**Tabla 5** Centroides de los conglomerados

Variable	Grupo		F (51)	P
	Control	Violento		
N	28	25		
<i>Agresión</i> RPQ reactiva	5.08	11.13	36.29	0.000
<i>Hostilidad</i> BDHI total	22.96	37.26	48.71	0.000
<i>Impulsividad</i> IP total	9.21	18.52	30.24	0.000
<i>Enojo</i> NAS total	67.58	86.87	43.25	0.000
<i>Psicopatía</i> PCL:SV total	2.08	5.04	8.59	0.005
<i>Empatía</i> IRI toma de perspectiva	17.92	15.74	1.82	0.184
IRI preocupación empática	16.46	16	0.09	0.759

*Notas:* RPQ=cuestionario de agresión reactiva y proactiva, BDHI=inventario de hostilidad de Buss & Durkee, IP=escala de impulsividad de Plutchik, NAS=escala de enojo de Novaco, PCL:SV=escala de psicopatía de Hare versión tamizaje, IRI=índice de reactividad interpersonal.

Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado y se les garantizó la confidencialidad de la información proporcionada (ver procedimiento para más detalles).

### **Criterios de inclusión**

- Participación voluntaria
- No tener antecedentes psiquiátricos y neurológicos
- No tener dependencia a alguna sustancia

- No tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia
- No tener alteraciones visuales o auditivas que afectaran la ejecución en las pruebas
- No tener implantes metálicos corporales

## Instrumentos

### *Evaluación neuropsicológica*

Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales BANFE (Flores et al., 2008): está compuesta por adaptaciones de tareas ampliamente utilizadas en la evaluación neuropsicológica de los lóbulos frontales que están relacionadas con el funcionamiento de la corteza orbitofrontal, corteza dorsolateral y corteza anterior.

En la Tabla 6 se presentan las tareas incluidas en la BANFE.

**Tabla 6** Regiones prefrontales y tareas relacionadas incluidas en la BANFE

Región	Tarea
Orbitofrontal/ventromedial	Stroop IGT
Dorsolateral (memoria de trabajo y funciones ejecutivas)	Laberintos Señalamiento autodirigido Memoria de trabajo visoespacial Ordenamiento alfabético Restas y suma consecutivas WCST Fluidez verbal Torre de Hanoi
Anterior	Generación de categorías semánticas Refranes Metamemoria

La tarea Stroop requiere la habilidad de procesar sólo un rasgo visual mientras se bloquea continuamente el procesamiento de otros rasgos, se considera una medida de la efectividad de concentración. Pacientes con lesiones prefrontales mediales, cometen más errores y tardan en completar la tarea más tiempo (Gualtieri & Johnson, 2006; Lezak, 1995).

El IGT mide la recompensa y el castigo, toma de decisiones y la capacidad para determinar las relaciones riesgo beneficio, con el fin de obtener el mayor provecho de ellas, pacientes con lesiones ventromediales tienen un peor desempeño en esta tarea (Bechara et al., 2000; Flores & Ostrosky, 2008).

La prueba de laberintos evalúa la capacidad para respetar límites y planear la ejecución motriz para llegar a una meta específica, se ha relacionado con la activación de las regiones dorsolateral y orbitofrontal. Sujetos con lesiones ventromediales tienden a presentar mayores errores de control motriz como levantar el lápiz y atravesar las paredes (Flores et al., 2008; Lapiere et al., 1995).

La tarea de señalamiento autodirigido evalúa la capacidad para desarrollar una estrategia eficaz en el señalamiento de las figuras, requiere el mantenimiento de la b.

La tarea de memoria de trabajo visoespacial mide la capacidad de mantener la memoria de trabajo y el procesamiento del orden serial de estímulos visuales, dichos procesos se han relacionado con la corteza dorsolateral (Flores et al., 2008).

La tarea de ordenamiento alfabético mide la memoria de trabajo relacionada al constructo cognitivo del administrador central, se considera una prueba sensible al daño frontal (Flores et al., 2008).

Las tareas de restas y suma consecutivas miden la habilidad para realizar cálculos matemáticos simples, lo cual requiere de la memoria de trabajo para mantener resultados parciales, se ha relacionado la ejecución de esta prueba con activaciones dorsolaterales bilaterales (Flores et al., 2008).

El test de clasificación de cartas de Wisconsin es una de las pruebas más utilizadas para medir funciones ejecutivas, se ha relacionado con el proceso de flexibilidad mental debido al cambio en los criterios de clasificación, el desempeño en esta prueba se ha relacionado con activaciones de la corteza dorsolateral (Flores et al., 2008).

La prueba de fluidez verbal evalúa la capacidad para producir dentro de un lapso breve de tiempo la mayor cantidad de verbos, se ha relacionado con activaciones dorsolaterales predominantemente izquierdas (Flores et al., 2008).

La torre de Hanoi evalúa la capacidad para planear una serie de acciones que llevan a un meta en particular, se considera que la región prefrontal dorsolateral soporta el proceso de planeación secuencial (Flores et al., 2008).

La prueba de generación de categorías semánticas requiere de abstracción y flexibilidad mental, se ha sugerido que conforme aumenta la complejidad en la categorización, incrementa la activación de la porción anterior de la corteza prefrontal (Flores et al., 2008).

La prueba de refranes mide la capacidad de abstraer el significado implícito en el mensaje verbal, además evalúa la capacidad de analizar y comparar de forma abstracta tres posibles soluciones para determinar el significado y sentido de una frase, se ha relacionado con la corteza prefrontal anterior (Flores et al., 2008).

La tarea de metamemoria evalúa la capacidad para realizar predicciones basadas en el automonitoreo del desempeño, se ha relacionado con regiones prefrontales anteriores, principalmente, así como con regiones dorsolaterales y mediales (Flores et al., 2008).

La BANFE ofrece índices por cada área con una media de 100 y DE de 15 puntos. El índice orbitofrontal mide el control inhibitorio, la incorporación de reglas sociales, el seguimiento de instrucciones y el procesamiento riesgo beneficio.

El índice dorsolateral mide la memoria de trabajo verbal y visoespacial, flexibilidad mental, fluidez verbal y planeación.

El índice anterior mide la metamemoria, categorización y razonamiento abstracto.

## ***Neuroimagen***

### ***-Adquisición de las imágenes***

Se utilizó un resonador de 1.5 T (Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) para adquirir las imágenes. Se adquirió una secuencia potenciada en T1 de tipo *magnetization-prepared rapid gradient echo* (MPRAGE) en el plano sagital (resolución de 1x1x1 mm) con los siguientes parámetros: TE=3930ms, TR=3000 ms, *flip angle*=15°, FOV=256x256x160 mm<sup>3</sup>. Obteniendo 160 cortes de 1 mm de grosor.

### ***-Análisis VBM***

Mediante el software SPM8 (Welcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) se realizó una VBM con DARTEL. El procedimiento incluyó 5 pasos: (1) revisión de artefactos por

cada sujeto; (2) reorientación de las imágenes de acuerdo al eje AC-PC; (3) segmentación de las imágenes en materia gris y materia blanca mediante las herramientas de SPM8; (4) normalización utilizando la herramienta DARTEL del SPM8, siguiendo el capítulo de John Ashburner (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass10.pdf>), incluyendo la transformación espacial dentro del espacio MNI (Montreal Neurological Institute); (5) las imágenes segmentadas fueron moduladas con los determinantes Jacobianos derivados de la normalización espacial. Se controló la homogeneidad de la muestra utilizando la suavización estándar mediante el *kernel Gaussiano* con un FWHM de 10 mm. Este procedimiento permitió obtener las imágenes de mapas estadísticos para la comparación entre los grupos.

### ***Extracción de ADN y genotipificación***

A todos los participantes se les tomó una muestra de células bucales utilizando el Kit Genra Puregen Buccal Cell (Qiagen), para la obtención del ADN. El análisis del polimorfismo MAO-A-uVNTR fue realizado por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las secuencias de los oligonucleótidos utilizados en este trabajo fueron, orientación sense: 5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3', orientación antisense: 5'-GAA CGG ACG ACG CTC CAT TCG GA-3'. La reacción de PCR se realizó en un volumen final de 12.5 µl conteniendo 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 200 µM de cada oligonucleótido, 0.2 µM de dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.25 U de Go Taq Flexi de promega y 50 ng de ADN genómico. Después de 4 min. de desnaturalización a 95 °C, se realizaron 35 ciclos con las siguientes condiciones: 1 min. a 95°C, 1 min. a

62°C y 1 min. a 72°C. Se finalizó con un paso de 4 min. a 72°C. Los productos de PCR fueron analizados mediante electroforesis en geles de agarosa/Metaphor al 2.5% y visualizados con luz UV después de teñirlos con bromuro de etidio.

En el grupo control se encontraron 21 sujetos MAOAH y 7 MAOAL; mientras que en el grupo violento se encontraron 14 MAOAH y 11 MAOAL.

En la Tabla 7 se presentan las características descriptivas de los participantes así como la distribución de los alelos del polimorfismo MAOA-uVNTR. Se realizó una t de Student para muestras independientes para explorar si hubo diferencias en edad y escolaridad, y una  $\chi^2$  para explorar la asociación entre los criterios de clasificación “violencia” y “genotipo MAOA.

**Tabla 7** Características descriptivas de la muestra y distribución de los alelos MAOA

Variable	Grupo		T/ $\chi^2$	P
	Control	Violento		
N	28	25	---	---
Edad	29.64 (7.05)	30.04 (8.63)	-0.18	0.855
Escolaridad	15.96 (1.13)	14.92 (1.97)	2.32	0.026
MAOAH	21 (75%)	14 (56%)	2.12	0.145
MAOAL	7 (25%)	11 (44%)		

Notas: la edad y escolaridad se presentan en años, se presenta la media (desviación estándar).

### **Procedimiento**

El protocolo de investigación tuvo una duración de 5 sesiones:

1. *Sesión 1:* como se mencionó previamente una vez que el sujeto aceptó participar voluntariamente en el estudio, se le citó para una entrevista en la cual se descartaron los antecedentes neurológicos y para hacer una historia clínica detallada, para descartar antecedentes psiquiátricos y de dependencia a sustancias se utilizó la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica

Internacional (Sheehan et al., 1998), además se obtuvo la muestra de ADN, esta sesión tuvo una duración aproximada de una hora.

2. *Sesión 2:* en esta sesión se evaluaron procesos de atención y memoria mediante, mediante el Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2007, resultados no mostrados). Esta sesión tuvo una duración aproximada de 2 horas.
3. *Sesión 3:* en esta sesión se aplicó la BANFE, esta sesión tuvo una duración aproximada de 2 horas.
4. *Sesión 4:* se realizó la resonancia magnética estructural, esta sesión tuvo una duración aproximada de una hora.
5. *Sesión 5:* los sujetos fueron evaluados psicofisiológicamente mediante EEG y dos paradigmas de potenciales relacionados a eventos (resultados no mostrados), esta sesión tuvo una duración aproximada de 2 horas.

Las evaluaciones psicológicas, neuropsicológicas y psicofisiológicas se llevaron a cabo en el Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México. La resonancia magnética se realizó en los Laboratorios Azteca sucursal Roma. Se le mencionó a los sujetos que todos los datos eran confidenciales y serían utilizados con fines de investigación.

### ***Análisis estadístico***

El análisis estadístico del desempeño en la BANFE se llevó a cabo mediante el módulo GLM del software SPSS 20 para Windows (SPSS,

Chicago, IL) con un diseño 2 (grupo: control vs violento) X 2 (genotipo: MAOAH vs MAOAL) se incluyó a la escolaridad como covariable. Se escogió un nivel de significancia de  $P \leq 0.05$ , debido a que el efecto genético sobre el desempeño neuropsicológico es pequeño, y a que el ANOVA se ve afectado por el número de factores incluidos, no se corrigió el nivel de significancia para comparaciones múltiples. En este análisis se excluyeron dos sujetos debido a que no completaron las pruebas de la BANFE, los grupos de comparación quedaron compuestos por 27 controles y 24 violentos (n=51).

El análisis estadístico de los efectos sobre la estructura cerebral se realizó mediante el software SPM8, se utilizó un GLM 2 x 2 para los mapas de materia gris, se controló el efecto del volumen total de materia gris y de la escolaridad; se exploraron los efectos principales de la violencia, el genotipo y la interacción. Los contrastes se llevaron a cabo en los dos sentidos.

Se seleccionaron regiones de interés (ROIs) basadas en la evidencia acerca de las estructuras que son indispensables para la regulación de la violencia, así como estructuras en las cuales el polimorfismo MAOA-uVNTR tiene efectos morfométricos, las ROIs se identificaron mediante el atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) incluido en la aplicación WFU PickAtlas versión 2.4 ([www.fmri.wfubmc.edu/download.htm](http://www.fmri.wfubmc.edu/download.htm)) (en la sección de *variables* se describen las regiones de interés).

Se escogió un nivel de significancia de  $P < 0.005$  (no corregido). Para minimizar el error tipo I se escogieron clústeres con una extensión espacial de al menos 30 voxeles contiguos. Posteriormente se realizó un análisis *small volume correction* (SVC), utilizando el método *Family Wise Error* (FWE), con esferas con un radio de 6 mm para las regiones orbitofrontales, temporales,

hipocampo y parahipocampo; y de 7 mm para el cíngulo anterior y amígdala (De Brito et al., 2009; de Oliveira-Souza et al., 2008).

En este análisis se excluyeron los volúmenes de 6 sujetos debido a la presencia de artefactos en las imágenes, los grupos de comparación quedaron compuestos para el análisis VBM por 23 controles y 24 violentos (n=47).

## Capítulo 5

### Resultados

#### Distribución alélica del polimorfismo MAOA-uVNTR

En la muestra total, los alelos de alta y baja actividad de MAOA se distribuyeron de la misma forma que lo reportado previamente en estudios con poblaciones mexicanas (Camarena et al., 2012; Fresan et al., 2007), por lo tanto no hay presencia de estratificación poblacional (Tabla 8).

**Tabla 8** Distribución alélica y comparación con estudios previos.

Alelo MAOA-uVNTR	Frecuencia (%)			$\chi^2$	P
	Tesis	Fresan et al., 2007	Camarena et al., 2012		
ALTA	35 (66.1)	66 (63.5)	36 (65.5)	0.124	0.940
BAJA	18 (33.9)	38 (36.5)	19 (34.5)		

#### BANFE

##### *Efecto principal de la violencia*

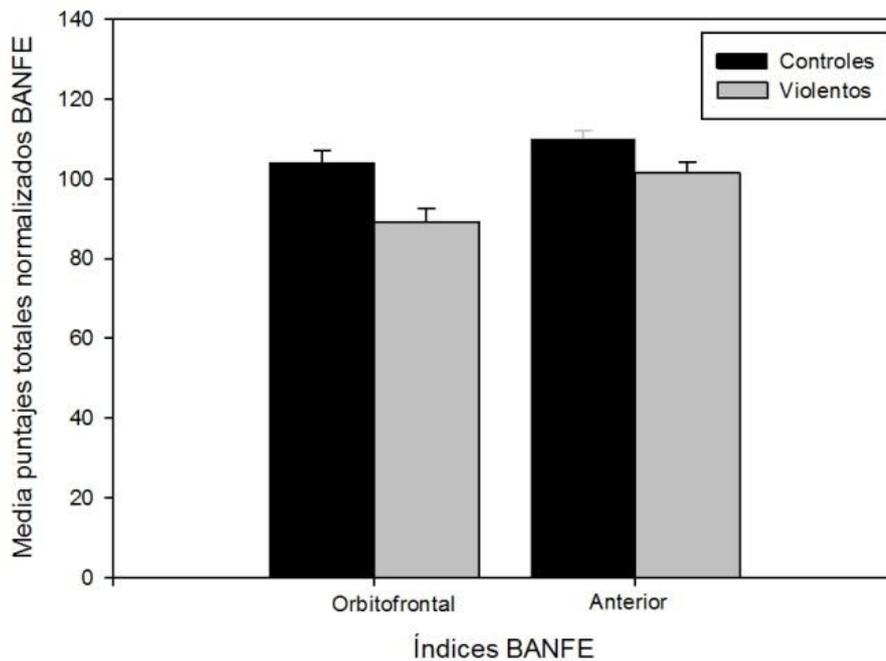
Los resultados del ANOVA factorial se presentan en la Tabla 9, como se puede observar los sujetos violentos tuvieron un peor desempeño en tareas relacionadas con las regiones prefrontales anteriores, dorsolaterales y orbitofrontales.

**Tabla 9** Efecto principal de la violencia en el desempeño de la BANFE

Medición	Control Media (DE)	Violento Media (DE)	F (1,48)	P	$\eta^2$
<i>Anterior</i>					
Total anterior	110.22 (10.02)	101.18 (13.92)	5.45	0.024	0.110
CS promedio categorías abstractas	6.04 (1.27)	4.93 (1.95)	5.76	0.021	0.116
CS promedio total	6.32 (1.43)	5.39 (1.42)	6.37	0.015	0.127
<i>Dorsolateral</i>					
MTV sustituciones	0.81 (1)	1.64 (1.43)	6.3	0.016	0.125
<i>Orbitofrontal</i>					
Total orbitofrontal	104.14 (15.45)	89.27 (17.32)	5.03	0.030	0.103
Stroop b puntaje total	83.52 (0.93)	82.23 (2.3)	5.45	0.024	0.110
<i>IGT</i>					
elecciones de riesgo bloque 4	1.74 (1.7)	3.13 (1.93)	5.06	0.029	0.103

Notas: CS: clasificación semántica; MTV: memoria de trabajo visoespacial.

Los sujetos violentos tuvieron un menor puntaje en los índices orbitofrontal y prefrontal anterior (figura 5.1).



**Fig. 5.1** diferencias entre controles y violentos en los totales normalizados, orbitofrontal y anterior de la BANFE

De igual forma los sujetos violentos presentaron un menor promedio de elementos en las categorías semánticas abstractas y un menor promedio de elementos en total en la prueba de clasificación semántica que es una tarea del área prefrontal anterior.

En la región dorsolateral los sujetos violentos tuvieron un incremento en los errores de sustitución en la tarea de memoria de trabajo visoespacial.

En la región orbitofrontal/ventromedial los sujetos violentos tuvieron un menor puntaje total en la forma b de la prueba Stroop. Además los sujetos violentos tuvieron más elecciones de riesgo en el bloque 4 en la prueba de procesamiento riesgo-beneficio del IGT.

En la figura 5.2 y 5.3 se presenta el perfil de desempeño del BANFE entre los controles y violentos.

# Desempeño Neuropsicológico y Genes Asociados a la Conducta Violenta

**CONTROL  
VIOLENTO**

**BANFE BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y LÓBULOS FRONTALES**

Julio César Flores Lázaro, Peggy Ostrosky Shejot, Asucena Lozano Gutiérrez

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_

**PERFIL DE 16-30 AÑOS ESCOLARIDAD 10-24 AÑOS**

Puntuación normalizada	MEMORIA DE TRABAJO															FUNCIONES EJECUTIVAS															Puntuación normalizada			
	Señalamiento autodirigido Aciertos	Señalamiento autodirigido Perseveraciones	Señalamiento autodirigido Tiempo	Ordenamiento alfabético 1 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 2 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 3 # de ensayo	Resta 40-3 Aciertos	Resta 40-3 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Suma consecutiva Aciertos	Suma consecutiva Tiempo	Memoria visoespacial Nivel máximo	Memoria visoespacial Posiciones	Memoria visoespacial Errores de orden	Laberintos Planificación	Laberintos Tiempo	Clasificación de cartas Aciertos	Clasificación de cartas Perseveraciones	Clasificación de cartas Perseveraciones difanda	Clasificación de cartas Tiempo	Clasificación semántica Total de categorías	Clasificación semántica Promedio animales total	Clasificación semántica Puntuación total	Fluidez verbal Aciertos	Fluidez verbal Perseveraciones	Torre Hanoi 3 discos Total movimientos	Torre Hanoi 3 discos Tiempo		Torre Hanoi 4 discos Total movimientos	Torre Hanoi 4 discos Tiempo	Puntuación normalizada
19																								1-62	>16	>12	>40	>43						19
18																								63-96	15		38-39	41-42						18
17																								97-130	14	11	36-37	39-40						17
16																								131-165	10	35	37-38							16
15			1-19		1		1-8		1-11		1-13	4											166-199	13		33-34	34-36						15	
14	25		11-24	1			9-16		12-30		14-23			0	12-15	59-60							200-233	12	9	31-32	32-33			15-17	10-28		14	
13	24		25-38		2		17-24		31-48		24-32				16-19	56-58	0	0					234-268	11	8	29-30	30-31			1-13	18-19	29-46	13	
12	22-23	0	39-53	1	2		25-32		49-67		33-45				20-23	53-55	1	1					269-302	11	7	27-28	27-29	0	7-8	14-26	20-22	47-65	12	
11	21	1	54-67		3		41-48		69-81		45-52				24-27	50-52	1	1					293-326	10	7	25-26	25-26	9	2-9	23-25	23-25	66-83	11	
10	20	2	68-81		4		49-56		87-105		46-54				28-31	47-49	4-5	4					337-371	9	5	23-24	23-24	10-11	40-5	26-28	84-102	10		
9	19	3	82-95	2	4		57-65		106-123		55-63	2		2	32-35	44-46	6	5					372-405	8	5	21-22	21-22	1	12	52-64	53-65	103-121	9	
8	18		96-110		4		66-73		124-142		64-72			3	36-39	41-43	7-8	6					406-439	7	5	19-20	18-20	13	65-77	31-33	122-139	8		
7	16-17	5	111-124		5		74-81		143-161	19	73-81			4	40-43	39-40	9	7					440-473	6	4	17-18	16-17	2	14-15	78-90	34-36	140-158	7	
6	15	6	125-138	3	5		82-89		162-180		82-90	1		4	44-47	36-38	10-11	8-9					474-508	3	3	15-16	14-15	16	91-103	37-39	159-177	6		
5	14		139-152				90-97		181-198		91-98			5	48-51	33-35	12	10					509-542	5	2	13-14	12-13	17	104-116	40-41	178-195	5		
4	13	7	153-167				99-107		199-217	18	99-107			1	52-55	30-32	13-14	11					543-576	1	1	11-12	9-11	3	18-19	117-128	42-44	196-214	4	
3	11-12	8	168-181	4			106-113		218-236		108-116			7	56-59	27-29	15	12					577-611	4	0	8-10	7-8	20	129-141	45-47	215-233	3		
2	10	9	182-195	5			114-121		237-255		117-125				60-63	24-26	16-17	13					612-645	3		7-8	5-6	21	142-154	48-50	234-251	2		
1	0-9	>10	>196				126-134	0-4	256-273	0-17	126-134	>2	>8	>6	>64	0-23	>18	>14	>546	0-2			0-6	0-3	>4	>22	>155	>51	>252				1	

Grado de alteración de las funciones cognitivas:   NORMAL ALTO   NORMAL   LEVE-MODERADO   SEVERO

**Fig. 5.2** Perfil de desempeño en la BANFE en las áreas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas.

**CONTROL  
VIOLENTO**

**PERFIL DE 16-30 AÑOS ESCOLARIDAD 10-24 AÑOS  
(continuación)**

Puntuación normalizada	ANTERIOR					ORBITOMEDIAL										Puntuación normalizada
	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Refranes Tiempo	Refranes Aciertos	Memoria Errores negativos	Memoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atravesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento	
19							1-28			1-25			1-4	58-61		19
18		1-6					29-35			26-30			5-7	55-57		18
17		7-17					36-41			31-36			8-11	52-54		17
16	>11	16-28					42-47			37-42			12-14	48-51		16
15	10	29-39					48-53			43-48			15-17	45-47		15
14	9	40-51	5	0			54-60			49-53			18-21	41-44		14
13	8	52-62			0		61-66	84		54-59			22-24	38-40		13
12		63-73			1	0	67-72		0	60-65	84		25-28	35-37		12
11	7	74-84					73-78	83		66-70			29-31	31-34		11
10	6	85-95			2		79-84			71-75			32-35	32-36		10
9	5	103-114			3	2	85-91	82		76-80		0	36-38	28-31		9
8	4	115-126					92-97			81-85	83		39-41	23-27		8
7	3	127-138	3	4			98-103	81		86-90			42-45	19-22		7
6	2	139-150			4	2	124-109			91-95		1	46-48	14-18		6
5	1	151-162			5		110-115	80		96-100	82		49-52	10-13	1	5
4		163-174				5	116-122			101-105			54-56	5-9		4
3	0	177-187	0-2	6		3	123-128	79	2	106-110			53-55	1-4		3
2		188-199			6		129-134			111-115		2	56-58	0		2
1		>200		>7	>7	>4	>135	0-78	>3	>116	0-81	>3	>59		2	1

Grado de alteración de las funciones cognitivas:   NORMAL ALTO   NORMAL   LEVE-MODERADO   SEVERO

**Fig 5.3** Perfil de desempeño en la BANFE en las áreas prefrontal anterior y orbitofrontal/ventromedial.

**Efecto principal del polimorfismo MAOA-uVNTR**

No se encontró efecto de la variación genética de MAOA sobre el desempeño en la BANFE

**Interacción genotipo X violencia**

No se encontró efecto del término de interacción sobre el desempeño en la BANFE.

## VBM

### ***Efecto principal de la violencia***

Los resultados del ANOVA factorial indicaron que hubo un efecto principal del factor violencia en la coordenada xyz=27 6 -24 ( $F(1, 41)=10.71$ ,  $p=0.002$ ).

Al realizar el contraste CONTROL mayor cMG que VIOLENTOS, los resultados mostraron que los sujetos violentos tuvieron reducciones en la cMG en el polo temporal superior derecho (Tabla 10 y figura 5.4).

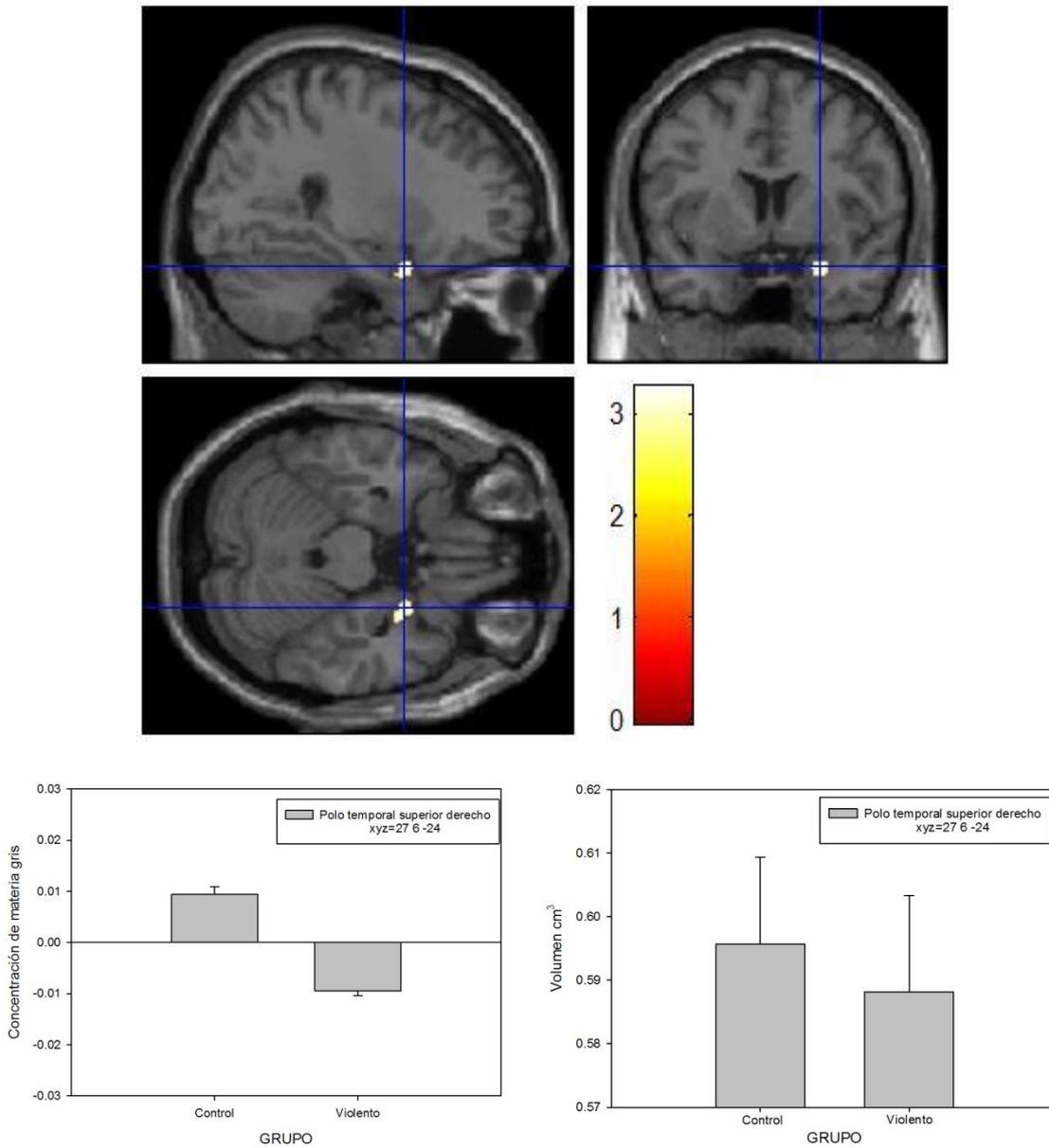
Dicha reducción fue significativa en el análisis SVC ( $t=3.27$ ,  $p_{FWE-corr.}=0.012$ ,  $P\text{-clúster level corr.}=0.020$ ).

El contraste opuesto VIOLENTOS mayor cMG que CONTROLES no arrojó resultados significativos

**Tabla 10** Áreas de disminución de cMG en el grupo violento respecto al grupo control

Regiones	Lado	x y z (mm) <sup>a</sup>	Z	P
Polo temporal superior (Temporal_Pole_Sup)	D	27 6 -24	3.07	0.001

*Notas:* Lado: I: hemisferio izquierdo; D: hemisferio derecho. <sup>a</sup>Coordenadas x, y, z están de acuerdo al espacio MNI (Montreal Neurological Institute, <http://www.bic.mni.mcgill.ca>). Las regiones están de acuerdo al atlas AAL.



**Fig. 5.4** Arriba: Reducciones de cMG en el grupo violento en el polo temporal superior derecho. Abajo izquierda: gráfica de la concentración de materia gris (unidades arbitrarias) en la coordenada xyz=27 6 -24. Abajo derecha: gráfica del volumen de materia gris (cm<sup>3</sup>) en la coordenada (radio 6 mm) xyz=27 6 -24. Esta gráfica se presenta con fines ilustrativos de la reducción de materia gris en el grupo violento, no son los resultados del análisis VBM.

**Efectos principales del polimorfismo MAOA-uVNTR**

Los resultados del ANOVA factorial indicaron que hubo un efecto principal en un clúster en la coordenada xyz=-39 24 -20 ( $F(1, 41)=16.27$ ,  $p=0.000$ ).

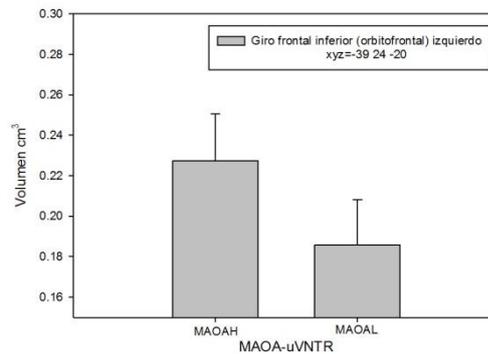
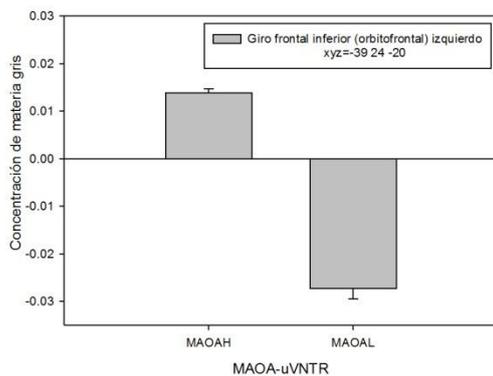
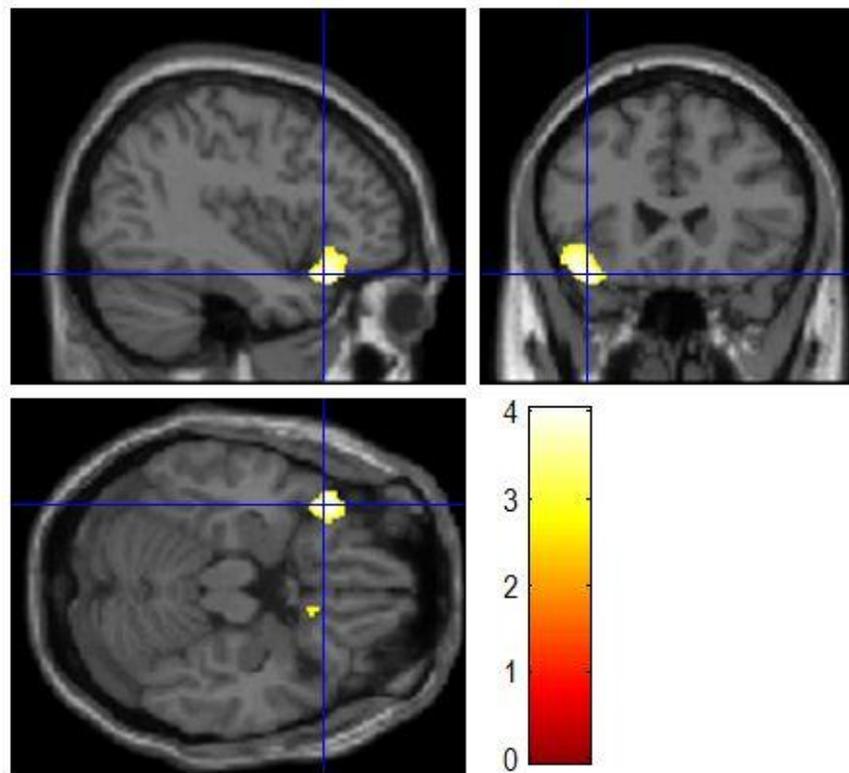
Los resultados de los contrastes MAOAH mayor cMG que MAOAL indicaron que los sujetos MAOAL tuvieron reducciones en la cMG en la parte orbital del giro frontal inferior izquierdo (figura 5.5) y en el giro recto derecho (figura 5.6) (Tabla 11).

La reducción en la parte orbital del giro frontal inferior izquierdo fue significativa en el análisis SVC ( $t=3.68$ ,  $p_{FWE-corr.}=0.002$ ,  $P_{clúster\ level\ corr.}=0.012$ ); de igual forma la reducción en el giro recto derecho fue significativa en el análisis SVC ( $t=2.85$ ,  $p_{FWE-corr.}=0.029$ ,  $P_{clúster\ level\ corr.}=0.028$ ). Sin embargo las diferencias en el giro recto deben interpretarse con cautela. El contraste opuesto MAOAL mayor cMG que MAOAH no arrojó resultados significativos.

**Tabla 11** Áreas de disminución de cMG en el grupo MAOAL respecto al grupo MAOAH

Regiones	Lado	x y z (mm) <sup>a</sup>	Z	P
Giro frontal inferior parte orbitofrontal (Frontal_Inf_Orb)	I	-39 24 -20	3.68	0.000
Giro recto (Rectus)	D	12 18 -20	2.71	0.003

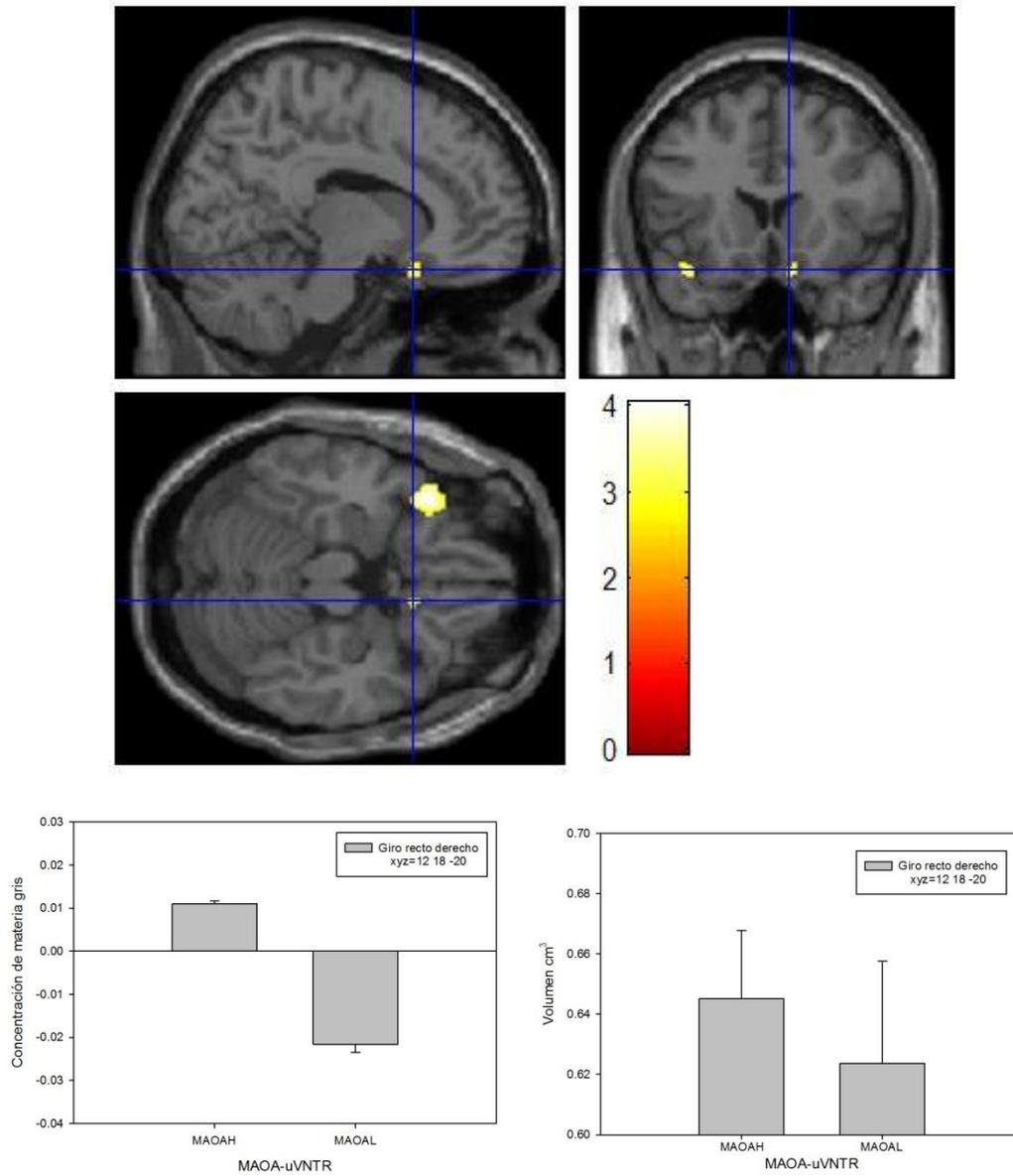
Notas: Lado: I: hemisferio izquierdo; D: hemisferio derecho. <sup>a</sup>Coordenadas x, y, z están de acuerdo al espacio MNI (Montreal Neurological Institute, <http://www.bic.mni.mcgill.ca>). Las regiones están de acuerdo al atlas AAL.



**Fig. 5.5** Arriba: Reducciones de cMG en el grupo MAOAL en la parte orbitofrontal del giro frontal inferior izquierdo.

Abajo izquierda: gráfica de la concentración de materia gris (unidades arbitrarias) en la coordenada xyz=-39 24 -20.

Abajo derecha: gráfica del volumen de materia gris (cm<sup>3</sup>) en la coordenada (radio 6 mm) xyz=-39 24 -20. Esta gráfica se presenta con fines ilustrativos de la reducción de materia gris en el grupo MAOAL, no son los resultados del análisis VBM.



**Fig. 5.6** Arriba: Reducciones de cMG en el grupo MAOAL en el giro recto derecho.  
 Abajo izquierda: gráfica de la concentración de materia gris (unidades arbitrarias) en la coordenada xyz=-12 18 -20.  
 Abajo derecha: gráfica del volumen de materia gris (cm<sup>3</sup>) en la coordenada (radio 6 mm) xyz=12 18 -20. Esta gráfica se presenta con fines ilustrativos de la reducción de materia gris en el grupo MAOAL, no son los resultados del análisis VBM.

### ***Interacción genotipo X violencia***

Los resultados indicaron que hubo interacciones significativas en varias coordenadas correspondientes al polo temporal y al cíngulo anterior. Las coordenadas significativas fueron xyz=42 8 -23 (F (1, 41)=18.85, p=0.000), xyz=38 24 -41 (F (1, 41)=14.90, p=0.000), xyz=26 23 -38 (F (1, 41)=12.36, p=0.001), xyz=27 6 -23 (F (1, 41)=12.71, p=0.001) y xyz=14 48 12 (F (1, 41)=11.17, p=0.002).

### ***Comparaciones pos hoc***

#### ***-CONTROL MAOAH > VIOLENTO MAOAH***

No se encontraron diferencias en este contraste.

#### ***-CONTROL MAOAL > VIOLENTO MAOAL***

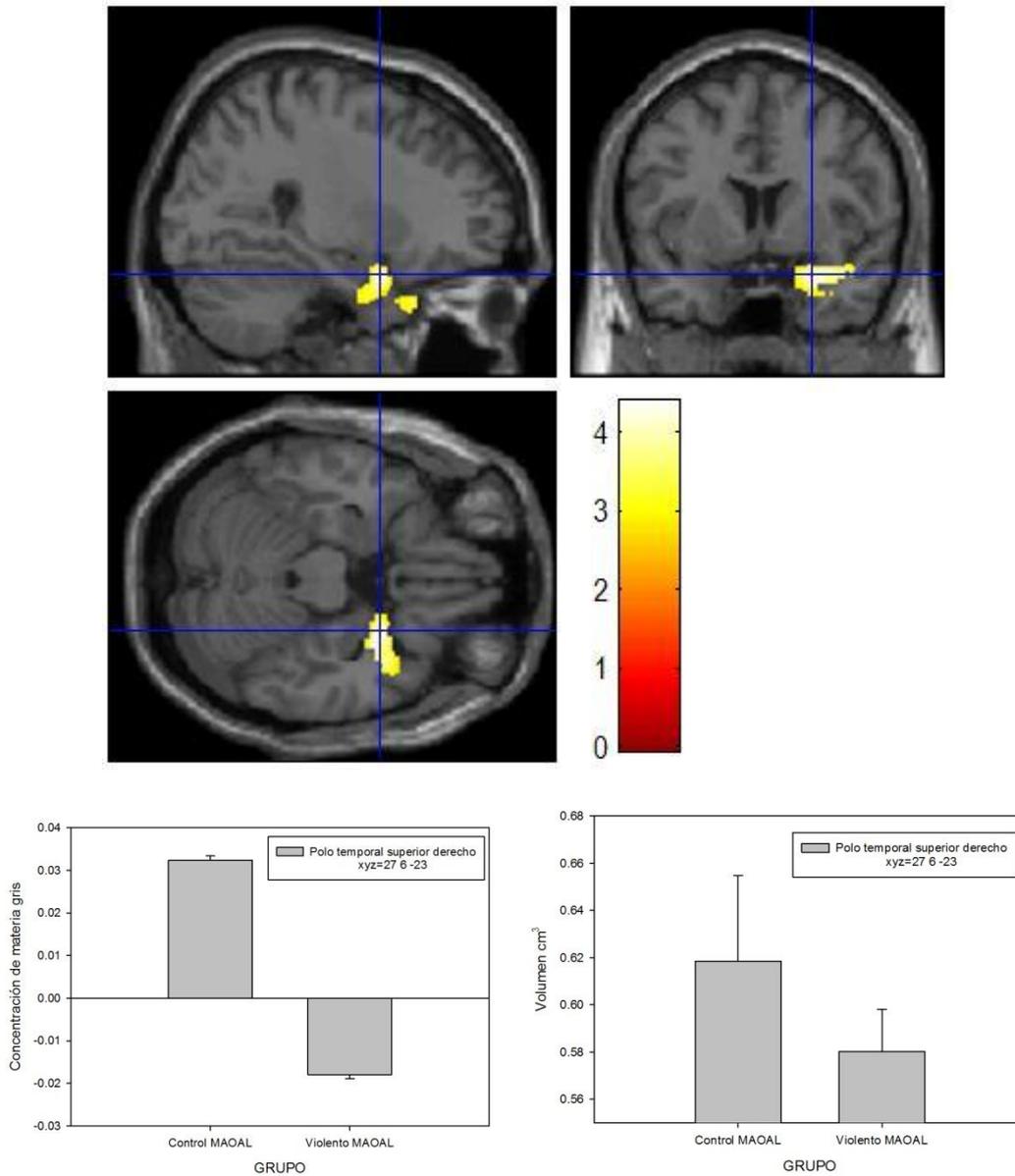
Los análisis estructurales mostraron que los sujetos violentos MAOAL tuvieron reducciones en la cMG en dos clústeres correspondientes al polo temporal superior derecho con una *local maxima* en las coordenadas xyz=27 6 -23 (figura 5.7) estas reducciones se extendieron hacia el polo temporal medial (figura 5.8) (Tabla 12).

La reducción en la *local maxima* fue significativa en el SVC (t=4.37, pFWE-corr.=0.001, P-clúster level corr.=0.013); de igual forma la reducción en el polo temporal medial fue significativa en el SVC (t=3.96, pFWE-corr.=0.002, P-clúster level corr.=0.019).

**Tabla 12** Áreas de disminución de cMG en el grupo violento MAOAL respecto al grupo control MAOAL

Regiones	Lado	x y z (mm) <sup>a</sup>	Z	P
Polo temporal superior (Temporal_Pole_Sup)	D	27 6 -23	3.94	0.000
Polo temporal superior (Temporal_Pole_Sup)	D	42 8 -23	3.42	0.000
Polo temporal medial (Temporal_Pole_Mid)	D	38 24 -41	3.62	0.000

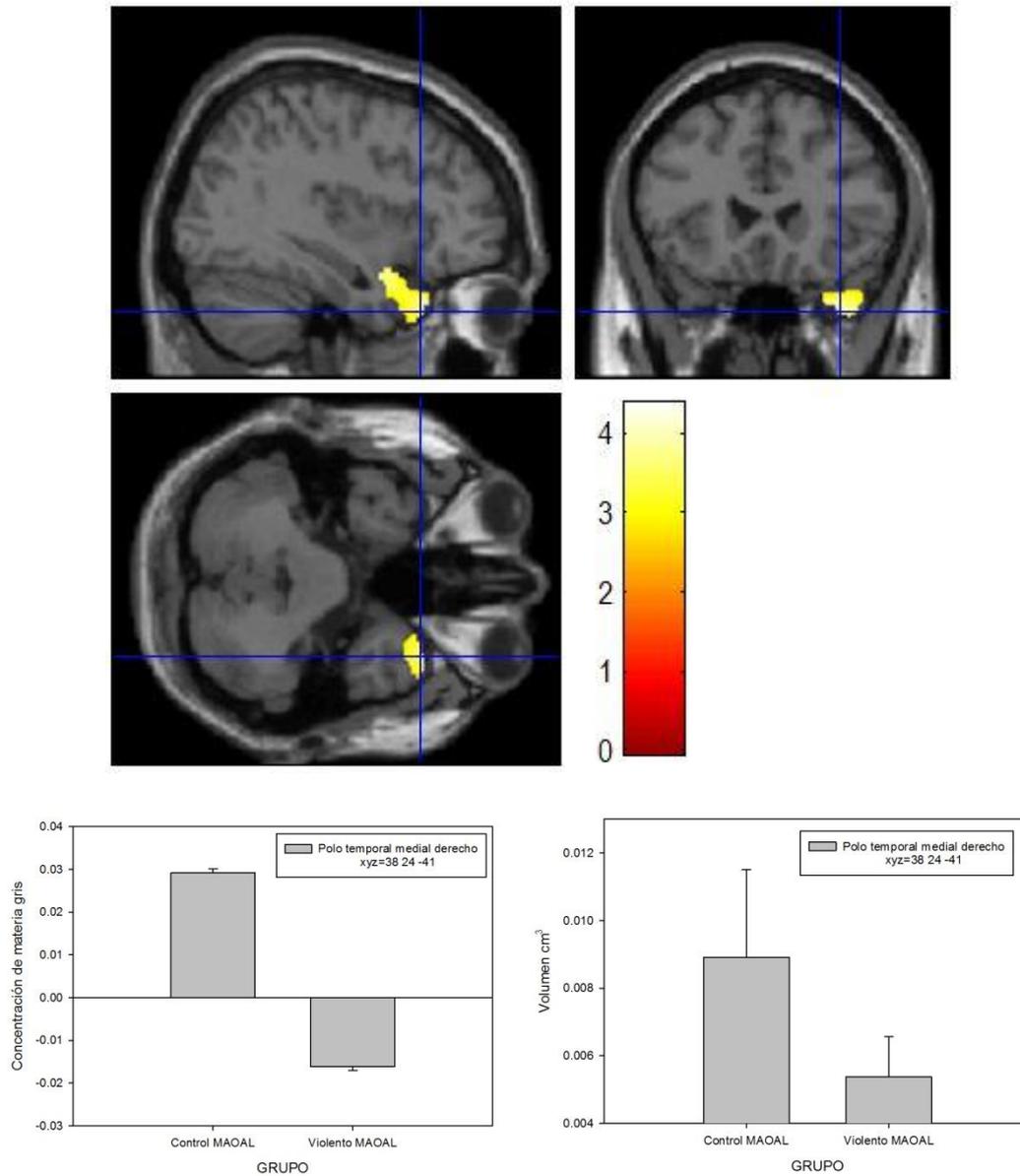
*Notas:* Lado: I: hemisferio izquierdo; D: hemisferio derecho. <sup>a</sup>Coordenadas x, y, z están de acuerdo al espacio MNI (Montreal Neurological Institute, <http://www.bic.mni.mcgill.ca>). Las regiones están de acuerdo al atlas AAL.



**Fig. 5.7** Arriba: Reducciones de cMG en el grupo Violento MAOAL en el Polo temporal superior derecho.

Abajo izquierda: gráfica de la concentración de materia gris (unidades arbitrarias) en la coordenada xyz=-27 6 -23.

Abajo derecha: gráfica del volumen de materia gris (cm<sup>3</sup>) en la coordenada (radio 6 mm) xyz=-27 6 -23. Esta gráfica se presenta con fines ilustrativos de la reducción de materia gris en el grupo MAOAL, no son los resultados del análisis VBM.



**Fig. 5.8** Arriba: Reducciones de cMG en el grupo Violento MAOAL en el Polo temporal medial derecho.

Abajo izquierda: gráfica de la concentración de materia gris (unidades arbitrarias) en la coordenada xyz=-38 24 -41.

Abajo derecha: gráfica del volumen de materia gris (cm<sup>3</sup>) en la coordenada (radio 6 mm) xyz=-38 24 -41. Esta gráfica se presenta con fines ilustrativos de la reducción de materia gris en el grupo MAOAL, no son los resultados del análisis VBM.

## Capítulo 6

### Discusión

El presente estudio fue diseñado para investigar las alteraciones en funciones ejecutivas y en materia gris asociadas a la variación genética de MAOA en un grupo de sujetos violentos, miembros de la comunidad, caracterizados por altos puntajes de agresión, hostilidad, impulsividad, enojo y psicopatía.

#### **Desempeño en la BANFE**

##### ***Efecto principal de la violencia***

La hipótesis planteada fue que la violencia se asociaría con un bajo desempeño en la BANFE en tareas relacionadas con el funcionamiento orbitofrontal.

Los resultados confirmaron esta hipótesis, ya que, los sujetos violentos tuvieron menores puntajes en los índices del desempeño orbitofrontal, así como en el índice prefrontal anterior.

Al observar el perfil de desempeño global se puede observar que el desempeño de los dos grupos se ubicó dentro del rango normal de acuerdo a edad y escolaridad, con excepción de dos mediciones relacionadas al funcionamiento orbitofrontal (puntajes Stroop forma A y B). Solamente el puntaje total de la forma B del Stroop fue diferente significativamente.

De manera general estos resultados son consistentes con lo reportado previamente en poblaciones tanto forenses como miembros de la comunidad general con agresión y violencia impulsiva, temperamento explosivo, y sujetos con altos niveles de psicopatía (Arias & Ostrosky, 2008; Blair, 2008; Foster et

al., 1993; Giancola et al., 2006; Hancock et al., 2010; Lapierre et al., 1995; Mitchell et al., 2002; Pham et al., 2003; Roussy & Toupin, 2000; Stanford et al., 1997) en todos estos estudios se han reportado diferencias en el desempeño caracterizadas por fallas en la inhibición y fallas en el monitoreo y modulación conductual que en conjunto subyacen al desarrollo y mantenimiento de la conducta violenta.

El correcto desempeño en la prueba Stroop depende de la integridad en los procesos de inhibición conductual, esto es, la supresión de una conducta que puede ser sobreaprendida o inapropiada (Aron, 2007) y por otro lado con la capacidad voluntaria de regular la conducta, sobretodo la conducta orientada hacia una meta (Posner & Rothbart, 1998), los procesos neurobiológicos que subyacen a estos procesos dependen de una red neuronal en la que participan el cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal (Kringelbach & Rolls, 2004; Ongür & Price, 2000), se ha propuesto que la baja actividad del cíngulo anterior limita la inhibición de la actividad de la amígdala, esto a su vez se ha relacionado con incrementos en rasgos hostiles, mayor experiencia de emociones negativas y enojo, lo cual provoca rasgos explosivos de temperamento y mayor nivel de agresión (Boes, Tranel, Anderson, & Nopoulos, 2008).

Los resultados indicaron que los sujetos violentos tuvieron más elecciones de riesgo (ver perfil de desempeño) con diferencias significativas en el bloque 4 de la tarea IGT. Las fallas en el procesamiento riesgo-beneficio se han relacionado con la inhabilidad para tomar decisiones personales y sociales racionales y con un procesamiento emocional alterado asociados a la lesión de la región ventromedial de la corteza orbitofrontal (Bechara et al., 2000; Damasio et al., 1994).

Por otro lado el incremento en los errores de intrusión de la tarea de memoria de trabajo visoespacial en los sujetos violentos depende de la función del ejecutivo central, ya que, las fallas en el monitoreo durante la ejecución se expresan como incrementos en este tipo de errores (Baddeley, 2003), además se han interpretado como “dificultades inhibitorias” debido a la falla en la supresión de información que es irrelevante para los fines de la tarea (Borella, Carretti, & Lanfranchi, 2013)

Estos resultados son consistentes con el modelo de los marcadores somáticos, y de sociopatía adquirida y con las consecuencias conductuales derivadas del hipometabolismo orbitofrontal en asesinos afectivos (Bechara et al., 2000; Damasio et al., 1994; Raine, Meloy, et al., 1998), particularmente el bajo desempeño en los procesos de inhibición y monitoreo conductual, así como en el procesamiento riesgo-beneficio se relacionan directamente con la violencia, con incrementos en agresión reactiva, hostilidad, enojo, impulsividad y con decrementos en la experiencia empática y la incapacidad de “ponerse en el lugar del otro”, como se propone en estos modelos es muy probable que en los sujetos violentos de la población general existan fallas en la regulación conductual que se expresan en la elección de conductas violentas, aunado a esto los resultados son consistentes con lo propuesto por Stanford y cols (1997) acerca de la existencia de un síndrome conductual en la violencia impulsiva en sujetos con un funcionamiento social normal.

Los resultados además indican que los sujetos violentos tuvieron un bajo desempeño en la tarea de clasificación semántica específicamente en el promedio de elementos incluidos en las categorías abstractas de la tarea de

clasificación semántica y en el promedio general de elementos incluidos en la tarea, sin considerar el tipo de categorización (concreta, funcional o abstracta).

Esta tarea se ha relacionado con la capacidad para resolver problemas y requiere de la intención para iniciar las clasificaciones, la verbalización de los principios de clasificación, de hacer clasificaciones basadas en las propiedades de los estímulos, de la comprensión de claves abstractas y de la inhibición de clasificaciones previamente hechas. Se ha reportado que sujetos con lesiones prefrontales y sujetos con síndrome de Korsakoff tienen dificultades en la categorización abstracta y en la categorización basada en información explícita, además se ha sugerido que las fallas en la regulación conductual contribuyen a la alteración en la resolución de problemas en estos pacientes (Delis, Squire, Bihrlé, & Massman, 1992).

Los resultados obtenidos en el desempeño en la tarea de clasificación semántica en sujetos violentos se pueden relacionar con el concepto de “actitud abstracta” de Kurt Goldstein (ver Noppeney & Wallesch, (2000)), en el cual se sugiere que los sujetos que asumen dicha actitud pueden elegir un principio de –supra-ordenamiento que le dé estructura a sus impresiones sensoriales. Por el contrario en la actitud concreta el principio de ordenamiento se basa en experiencias sensoriales, sin una estructuración superior, estas estructuras superiores no están basadas en la coherencia sensorial, sino en un rasgo cualitativo, por lo cual un objeto representa una categoría que sirve como símbolo de una idea. La actitud abstracta es un prerrequisito para que las palabras adquieran un significado, ya que, al momento de procesar las características perceptuales el sujeto es capaz de extraer los rasgos principales de un objeto basado en el contexto, el conocimiento y la experiencia previa, al

integrar estos rasgos se forma el concepto de un objeto, lo cual es más complejo que la denominación basada en la percepción sensorial. Los resultados del presente estudio se pueden relacionar con los propuestos previamente acerca de las alteraciones en el lenguaje en sujetos agresivos impulsivos (Villemarette-Pittman et al., 2002) en el sentido de que la falta de una supraestructura en la organización conceptual refleja problemas ejecutivos. En el estudio citado se evaluaron a sujetos con arranques agresivos y altos niveles de irritabilidad en el inventario de hostilidad de Buss-Durkee en pruebas de habilidades lingüísticas, los resultados mostraron que la expresión verbal en los sujetos agresivos fue poco organizado y planeado, lo cual se puede relacionar con alteraciones ejecutivas, que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de los rasgos agresivos y hostiles, estas alteraciones fueron en tareas con una alta demanda ejecutiva que involucra procesos de organización, planeación e integración. Por lo tanto los hallazgos de la presente tesis concuerdan con estos hallazgos en el sentido de que la violencia se relaciona con una pobre modulación interna de la conducta derivada de la falta de estructura lingüística que requiere de una modulación ejecutiva.

En resumen, es probable que la disfunción orbitofrontal observada en los sujetos violentos afecte el desempeño en tareas relacionadas con la función de otras regiones prefrontales como la anterior y la dorsolateral, además de las funciones ampliamente estudiadas de la corteza orbitofrontal que se relacionan con la integración de las características reforzadoras de los estímulos, incluyendo la valencia emocional y el papel motivacional del estímulo (Bechara et al., 2000; Damasio et al., 1994; Ongür & Price, 2000), se ha sugerido que la corteza orbitofrontal también codifica información dependiente del contexto y

que es relevante para la ejecución de una tarea, por lo tanto se ha relacionado a esta función orbitofrontal con aspectos de la memoria de trabajo como la manipulación de la información para construir las reglas necesarias para guiar la conducta orientada a una meta (Schoenbaum & Setlow, 2001).

### ***Efecto principal del polimorfismo MAOA-uVNTR***

Otra de las hipótesis del presente estudio fue que no habría diferencias en el desempeño de la BANFE asociadas al polimorfismo MAOA-uVNTR. Esta hipótesis fue probada por nuestros resultados, ya que, los sujetos MAOAH y MAOAL tuvieron un desempeño similar en la batería neuropsicológica, esto es consistente con lo propuesto en dos revisiones previas acerca del pequeño efecto de las variaciones de un solo gen sobre algún rasgo conductual (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Glenn, 2011), estos hallazgos también son consistentes con lo reportado previamente en sujetos suicidas portadores del alelo MAOAL en el desempeño de la tarea IGT en el cual no se reportan diferencias estadísticamente significativas respecto a los sujetos MAOAH (Jollant et al., 2007).

Como se mencionó previamente existen resultados contradictorios en cuanto al desempeño asociado a este polimorfismo en tareas de memoria de trabajo, por un lado no se han reportado diferencias en niños sanos en la tarea *counting span* (Barnett et al., 2011), mientras que en una tarea *n-back* se ha propuesto que los sujetos MAOAH tienen un mejor desempeño que se expresa conductualmente y electrofisiológicamente mediante dos potenciales asociados con los procesos de inhibición conductual y con la actualización de la memoria de trabajo (Enge et al., 2011). Los resultados de la presente tesis concuerdan

con Barnett y cols (2011), ya que, no hubo diferencias entre los sujetos MAOAH y MAOAL en las tareas de memoria de trabajo incluidas en la BANFE.

La falta de diferencias en el desempeño en memoria de trabajo asociadas al efecto principal del polimorfismo se puede deber a dos razones principalmente, una relacionada con las diferencias metodológicas tanto en el presente como en estudios previos, y otra relacionada con la complejidad de las tareas utilizadas.

En primer lugar los dos estudios en los que no se hallan diferencias, es decir, el presente estudio y el de Barnett y cols (2011) difieren metodológicamente del de Enge y cols (2011) en el cual se reporta un mejor desempeño en una tarea *n-back* por parte de los sujetos MAOAH, en este citado estudio además de la medición conductual hay una medición de un endofenotipo psicofisiológico (N2 y P3b) como marcadores biológicos de la memoria de trabajo, dicho endofenotipo está más cercano a las consecuencias biológicas de la variación genética de MAOA, mientras que en el presente estudio y en el de Barnett y cols (2011) no se implementó la medición de algún marcador biológico del desempeño neuropsicológico, lo cual podría dificultar detectar los cambios relacionados a la variación genética natural de MAOA en el desempeño neuropsicológico.

Por otra parte la complejidad de las tareas que incluye la BANFE es un factor a considerar, ya que, el hecho de ser tareas que se relacionan con la manipulación de información, a diferencia de las tareas *n-back* que sólo miden la carga de la memoria de trabajo y el mantenimiento de la información, se ha sugerido que la memoria de trabajo está organizada jerárquicamente dependiendo de las demandas, es decir, en tareas de mantenimiento de

información existe una activación de la corteza prefrontal ventrolateral, mientras que si existe manipulación de la información (p. e. ordenamiento de la información) hay activaciones de estas regiones con activaciones dorsolaterales adicionales (D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999). Por lo tanto es probable que el pequeño efecto de un solo gen sobre los procesos cognitivos sumado al incremento en las demandas derivadas de la manipulación de la información haga que las diferencias entre los grupos sean difíciles de detectar. En futuras investigaciones sería importante incrementar el tamaño de la muestra para detectar las diferencias asociadas al polimorfismo MAOA-uVNTR así como contar con un marcador biológico, ya sea, la respuesta BOLD o los potenciales N2 y P3b asociados a la ejecución de tareas de memoria de trabajo, para tratar de replicar lo reportado por Enge y cols (2011) pero en poblaciones violentas y sobre tareas que requieren de manipulación de la información y que requieren de mayores recursos ejecutivos para su ejecución.

### ***Interacción genotipo X violencia***

La hipótesis formulada en este análisis fue que las diferencias encontradas entre controles y violentos se iban a exacerbar con la presencia del alelo asociado a la conducta violenta, esto es, los violentos MAOAL tendrían más alteraciones en el desempeño de la BANFE. Nuestros resultados no soportaron esta hipótesis, ya que, no hubo efectos del término de interacción sobre el desempeño en la BANFE.

Desafortunadamente no existen estudios previos similares al presente estudio, por lo tanto, es difícil interpretar estos resultados, lo más cercano es

relacionar nuestros resultados con lo previamente reportado en sujetos sanos. Enge y cols (2011) como se mencionó previamente, encontraron un mejor desempeño en una tarea de mantenimiento de memoria de trabajo en sujetos sanos MAOAH, lo cual no es consistente con los resultados del presente estudio.

Se ha reportado que el alelo A de un SNP del gen MAO (rs6609257) actúa de manera similar al alelo MAOAH en una tarea de memoria de trabajo visoespacial, sin embargo, este SNP debido a su localización en el gen MAO posiblemente tenga efectos sobre la actividad de MAOA y MAOB (Ziermans et al., 2012), en este mismo estudio se reportó que el bajo desempeño en la memoria de trabajo visoespacial predijo el incremento en rasgos de agresión independientemente del genotipo MAO. De acuerdo a lo anterior es probable que la inclusión del factor “grupo” en el ANOVA llevado a cabo en la presente tesis tenga un efecto mayor sobre el desempeño en esta tarea y enmascare los efectos del polimorfismo. Además es probable que otros factores, epistáticos o epigenéticos, contribuyan a la variabilidad en el desempeño de la tarea, por lo tanto en futuras investigaciones sería interesante considerar otros factores biológicos y ambientales para ver si se replican los hallazgos.

## **VBM**

### ***Efecto principal de la violencia***

Los resultados de la VBM indicaron que los sujetos violentos tuvieron reducciones en la cMG en el polo temporal superior derecho. Estos hallazgos confirman parcialmente la hipótesis propuesta que indicó que habría

reducciones en la cMG en regiones paralímbicas, además de regiones límbicas y regiones orbitofrontales.

Estos resultados son consistentes con lo propuesto en estudios previos acerca del circuito cerebral que participa en la regulación del afecto negativo, en el cual se sugiere que las alteraciones en alguna región de dicho circuito provocan incrementos en el afecto negativo y podrían predisponer a conductas violentas (Davidson et al., 2000), de igual forma son consistentes con los hallazgos en sujetos de la población general y en sujetos antisociales violentos con altos niveles de psicopatía en los que mediante la técnica de VBM se reportaron atrofas orbitofrontales y en el polo temporal medial y superior (De Oliveira-Souza et al., 2008; Gregory et al., 2012; Tiihonen et al., 2008).

El polo temporal superior es adyacente a la corteza orbitofrontal y se considera una región paralímbica debido a la cercanía que tiene con la amígdala. Existen conexiones recíprocas del polo temporal superior con la corteza orbitofrontal y con la amígdala (Kondo, Saleem, & Price, 2003; Olson, Plotzker, & Ezzyat, 2007), es importante resaltar que existe una conexión anatomo-funcional entre la amígdala y el polo temporal superior mediante el fascículo uncinado (Olson et al., 2007), en un estudio de DTI se encontraron alteraciones en el fascículo uncinado en un grupo de psicópatas violentos, lo cual sugiere que la falla en la inhibición de la actividad de la amígdala mediante estructuras corticales como la corteza prefrontal y el polo temporal podrían predisponer a actos violentos (Craig et al., 2009).

De acuerdo a los estudios acerca del síndrome de Klüver-Bucy se ha propuesto que el polo temporal es fundamental para el procesamiento socioemocional, ya que, después de la lobectomía temporal bilateral se

presenta, entre otros síntomas, cambios en la conducta emocional expresados como ausencia de reacciones emocionales (motoras y vocales) que se asocian al miedo y al enojo, se ha propuesto que estas alteraciones emocionales son las que subyacen a la conducta social anormal observada en estos primates caracterizada por retraimiento social, una aparente falta de interés por los pares, agresión, además en las hembras se ha observado negligencia hacia sus crías (Neylan & Klu, 1997; Olson et al., 2007).

Otra fuente de evidencia acerca del papel socioemocional del polo temporal superior es la derivada de la demencia fronto-temporal o degeneración lobular fronto-temporal, que es un trastorno progresivo caracterizado por la rápida degeneración del lóbulo frontal y/o temporal anterior, en la variante de inicio temporal de este trastorno se ha reportado que la lateralización de la degeneración es importante para la expresión de los síntomas, se ha sugerido que pacientes con atrofia temporal derecha presentan conductas socialmente inapropiadas (Olson et al., 2007), de hecho se ha reportado que los conceptos sociales abstractos, es decir, conceptos que definen conductas sociales como amable, honorable (comparados con nombres de animales) activan el polo temporal superior derecho en sujetos sanos (Zahn et al., 2007), lo cual resulta interesante, ya que, se ha propuesto que el conocimiento de estas acciones sociales, en conjunto con el reconocimiento y expresión emocional son fundamentales para el establecimiento y mantenimiento de las relaciones interpersonales (Kumfor & Piguet, 2012; Zahn et al., 2007, 2009).

Las reducciones en el polo temporal superior derecho encontradas en la presente tesis podrían estar relacionadas con la disfunción emocional que

caracteriza a la violencia (Natarajan, De Vries, Saaltink, De Boer, & Koolhaas, 2009), considerando que los participantes violentos comparados con nuestro grupo control tuvieron puntajes de psicopatía más altos, es probable, que las fallas en la inhibición de la agresión se deriven del procesamiento socioemocional anormal como resultado de los decrementos en materia gris en esta región, sin embargo, es necesario probar esta hipótesis de forma directa.

### ***Efecto principal del polimorfismo MAOA-uVNTR***

La hipótesis propuesta fue que el alelo MAOAL se asociaría con reducciones en la cMG en regiones orbitofrontales y en cíngulo anterior, los resultados del análisis morfométrico apoyaron esta hipótesis parcialmente, ya que, los sujetos MAOAL presentaron reducciones en la parte orbitofrontal del giro frontal inferior y en el giro recto, sin embargo, el efecto sobre el giro recto de acuerdo a Pardo y Ruiz (2002) se pueden considerar espurios, ya que, el análisis global no indicó un efecto en esta región.

En estudios previos acerca del efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre la estructura cerebral (Cerasa et al., 2008; Meyer-Lindenberg et al., 2006) se reportaron incrementos en la cMG en la parte orbitofrontal del giro frontal inferior (BA 47) en hombres MAOAL sanos, las discrepancias entre los dos estudios previos y el presente estudio podrían radicar en las diferencias metodológicas, en primer lugar Meyer-Lindenberg y cols. (2006) al no incluir sujetos violentos no exploran el efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR asociado a la violencia, mientras que Cerasa y cols. (2008) controlaron el efecto de otros polimorfismos que pueden afectar la estructura cerebral. El presente estudio es el primero en el que se investiga el efecto de la variación

genética de MAOA en un grupo de sujetos violentos, por lo tanto es probable que de acuerdo a lo reportado en sujetos violentos, esto es, reducciones en la cMG en regiones orbitofrontales, límbicas y paralímbicas que predicen la presencia de conducta violenta, es plausible pensar que el efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR se exprese como reducciones y no como incrementos, además la reducción de materia gris en los sujetos MAOAL puede relacionarse con el papel de la 5HT en etapas embrionarias durante el neurodesarrollo.

Se ha reportado que existen sitios de acoplamiento en el citoplasma de sustancias similares a la 5HT que participan en el proceso de división celular. Aunque no se han descrito los mecanismos subyacentes se ha sugerido que el balance dinámico de diferentes aminas biogénicas que actúan intracelularmente como extracelularmente es necesario para establecer el patrón y el ritmo de división celular (Buznikov, Lambert, & Lauder, 2001).

Mediante modelos de ratones MAOAKO se han demostrado incrementos de 5HT en el cerebro de los cachorros, este incremento es menor en los cerebros adultos debido a la recaptura mediante el 5HTT y otros procesos de recaptura de monoaminas (Cases et al., 1995; Shih et al., 1999). Esta baja degradación de 5HT y el consiguiente incremento central de este neurotransmisor derivados de la falta de actividad de MAOA se expresa como un desarrollo anormal de la corteza cerebral (Cases et al., 1998). La 5HT modula eventos durante el neurodesarrollo como la migración neuronal, diferenciación neuronal cortical y el refinamiento de conexiones tálamo-corticales. A diferencia de los embriones y cachorros Wild Type, se han reportado acumulaciones atípicas de células serotoninérgicas en grupos

celulares no monoaminérgicos en regiones corticales, hipocampales y amígdala; en cíngulo anterior con un arreglo laminar diferente, esto es, en los embriones MAOAKO estas neuronas eran morfológicamente similares a las neuronas piramidales, mientras que en los Wild Type en estas regiones sólo existen redes densas de axones en un arreglo bilaminar. Las acumulaciones anormales de 5HT durante el desarrollo embrionario pueden subyacer a las anomalías observadas en los ratones MAOAKO, dichas acumulaciones anormales no fueron detectadas en etapas posteriores del desarrollo. Las neuronas halladas en el cíngulo anterior de los ratones MAOAKO se asemejan a las neuronas no diferenciadas observadas en el cuerpo calloso de ratas expuestas prenatalmente a cocaína (inhibidor de la recaptura de monoaminas) y además presentan reducciones en la región medial-sagital del cuerpo calloso. Por otro lado en etapas posnatales se encontraron acumulaciones atípicas de neuronas de 5HT en regiones orbitofrontales las cuales no fueron detectadas en etapas posteriores del desarrollo. Aparentemente la carencia de neuronas en etapas posteriores del desarrollo (p. e. edad adulta) está mediada por la función de otros mecanismos como el del 5HTT y el DAT (Cases et al., 1998).

Mediante otros modelos como los de células artificiales embrionarias (ES) las cuales se originan del ectodermo el cual da origen a la piel al SN periférico y al SNC, que son utilizadas para emular algunos procesos del neurodesarrollo, al implantarse estas células ES en los embriones de una línea de ratones MAOAneo en los cuales sólo hay actividad de MAOA en corteza prefrontal y amígdala en los ratones adultos, se reportó que en etapas embrionarias los ratones MAOAneo tuvieron un menor número de células neurales, además de un retraso en la diferenciación de éstas respecto a los

ratones Wild Type. Al controlar la diferenciación celular se encontraron resultados similares, lo cual indicó que en los ratones MAOAneo hubo menos neuronas maduras. Estas diferencias no se debieron a la proliferación de células ES, ya que, antes del proceso de diferenciación no hubo diferencias en la cantidad de estas células, lo cual indica que la MAOA es fundamental para el neurodesarrollo (Wang, Chen, Ying, Li, & Shih, 2011).

En resumen es probable que en los sujetos MAOAL exista un mecanismo prenatal dependiente de la concentración de 5HT que va a afectar el neurodesarrollo, probablemente en etapas embrionarias y posnatales existan incrementos en la cMG, y probablemente sean concentraciones de neuronas indiferenciadas que en etapas posteriores del desarrollo desaparezcan mediante otros mecanismos de recaptura de monoaminas, lo que podría sugerir que los resultados observados en la VBM se deriven de un decremento de neuronas maduras en sujetos MAOAL adultos.

La corteza orbitofrontal es fundamental para la regulación de estados emocionales, de la agresión y la interacción interpersonal (Bechara et al., 2000; Damasio et al., 1994; Kringelbach & Rolls, 2004; Ongür & Price, 2000), en estudios de fMRI se ha reportado que el alelo MAOAL altera la función de la corteza orbitofrontal en tareas de inhibición conductual, percepción de emociones negativas y tareas de memoria emocional, lo cual se ha interpretado como fallas en la regulación orbitofrontal sobre la actividad de otras estructuras como el cíngulo anterior, amígdala y parahipocampo (Meyer-Lindenberg et al., 2006; Passamonti et al., 2006, 2008).

En este sentido se ha sugerido que la capacidad para controlar los pensamientos y las acciones (control cognitivo) depende de dos aspectos

básicos: la representación de reglas, esto es, el aprendizaje, recuperación, mantenimiento y uso de reglas que son relevantes en el momento en que se ejecuta la conducta; y el uso efectivo de la regla que depende de la habilidad para cambiar entre diferentes reglas de acuerdo a las exigencias. En particular el primer aspecto, la representación de reglas, depende de la corteza prefrontal ventrolateral (Crone, Donohue, Honomichl, Wendelken, & Bunge, 2006). De igual forma se ha sugerido que la corteza prefrontal ventrolateral junto con la porción orbitofrontal del giro frontal inferior se consideran una sola unidad denominada corteza prefrontal ventral debido a las conexiones con estructuras límbicas como la amígdala y el complejo hipocampal, y con otras regiones como la corteza temporal (Price 2007).

La conjunción de ambas regiones (ventrolateral y orbitofrontal) participan en la generación de patrones de conducta flexibles que se requieren para mostrar una interacción social competente que dependen de la evaluación emocional, es decir, las expectativas acerca del castigo o recompensa emocional de un estímulo; el control inhibitorio de la conducta o la inhibición de tendencias internas que son irrelevantes para lograr una meta; y de la adquisición y uso de reglas a utilizar en diferentes contextos que se refiere al aprendizaje de las contingencias conductuales (Nelson & Guyer, 2012).

Se ha propuesto que las funciones de la corteza prefrontal ventral dependen del grosor cortical, ya que, se ha sugerido que un menor grosor cortical subyace a las patologías relacionadas con el control inhibitorio (Raznahan, Shaw, Lalonde, & Giedd, 2011), en este sentido se ha reportado que los sujetos MAOAL presentan reducciones en el grosor cortical en regiones orbitofrontales (Cerasa et al., 2010), lo cual podría indicar que en los sujetos

MAOAL tanto el aprendizaje de reglas sociales como la actualización del valor emocional de los estímulos sociales se encuentre alterado.

De acuerdo a lo anterior es probable que las reducciones en la cMG en la región orbitofrontal del giro frontal inferior encontradas en los sujetos MAOAL podrían subyacer a la asociación alélica entre MAOA, agresión, impulsividad, riesgo de violencia y rasgos antisociales reportada en estudios previos (Beaver et al., 2010; Caspi et al., 2002; Frazzetto et al., 2007; Huang et al., 2004; Jacob et al., 2005; Kim-Cohen et al., 2006; McDermott et al., 2009) en los cuales se propone que la variante de baja actividad confiere riesgo para la conducta violenta, es decir, en los sujetos MAOAL las reducciones de materia gris pueden expresarse como una tendencia a evaluar negativamente los estímulos sociales emocionales (percibiéndolos como amenazantes) que junto a la falla inhibitoria, pueden resultar en el incremento de conductas violentas. En este sentido se ha propuesto que la corteza orbitofrontal media la relación entre eventos sensoriales y la valoración negativa o positiva de éstos, lo cual podría sesgar la elección conductual en presencia de algún estímulo estresor, por ejemplo, estímulos amenazantes o agresivos (Bechara et al., 2000). En un estudio en el que participaron 26 sujetos sanos y que fueron evaluados mediante un paradigma de fMRI se menciona que la afectividad negativa o la tendencia a experimentar emociones negativas, y la inhibición social o la tendencia a inhibir la expresión emocional-conductual en las relaciones sociales, se relacionan de manera diferencial con circuitos cerebrales en los cuales la activación de la porción orbitofrontal del giro frontal inferior (BA 47) es fundamental, es decir, la activación de un circuito cortical, que incluye al giro frontal inferior, se correlacionó negativamente con puntajes de afectividad

negativa, y positivamente con puntajes de inhibición social (Kret, Denollet, Grèzes, & De Gelder, 2011). Dado que en el presente estudio no se exploró lo anterior es importante que en futuros estudios se explore si existe solapamiento entre la reducción de cMG y la baja actividad en giro frontal inferior orbitofrontal en los sujetos MAOAL, y de ser así, explorar la relación de este solapamiento con el concepto de inhibición social.

### ***Interacción genotipo X violencia***

La hipótesis planteada fue que las diferencias entre controles y violentos en la estructura cerebral se exacerbarían con la presencia del alelo MAOAL, los resultados confirmaron esta hipótesis, ya que, los violentos MAOAL tuvieron decrementos en la cMG en el polo temporal superior (mismas coordenadas que el contraste control vs violento) y dichas reducciones se extendieron hasta el polo temporal medial. Estas extensiones se confirmaron al observar el tamaño del clúster (control vs violento=117 voxeles, control MAOAL vs violento MAOAL=1830 voxeles).

Como se mencionó previamente el polo temporal superior es indispensable para el procesamiento emocional (Neylan & Klu, 1997; Olson et al., 2007; Zahn et al., 2007, 2009), los resultados sugieren que el alelo MAOAL incrementa las diferencias encontradas entre controles y violentos, lo cual podría indicar que los sujetos MAOAL probablemente presenten una disfunción social de mayor magnitud.

El hecho de que las reducciones de materia gris asociadas al alelo MAOAL se extiendan hacia el polo temporal medial podría tener implicaciones conductuales importantes debido a las conexiones anatómicas diferenciales en

las regiones del polo temporal, la porción medial recibe conexiones sensoriales (olfativas) y sobretodo recibe proyecciones de la ínsula la cual participa en la regulación del estado fisiológico interno (Kondo et al., 2003; Olson et al., 2007), se ha reportado que tanto la ínsula como las interconexiones con el polo temporal medial se encuentran alterados en trastornos relacionados con la regulación de los afectos negativos, como los trastornos afectivos y del estado de ánimo, trastorno de pánico, PTSD, TOC; además se ha sugerido que este circuito ínsula-polo temporal medial es fundamental en el proceso de somatización y por consiguiente en los procesos de mentalización y atribución emocional característicos de estos trastornos (Nagai, Kishi, & Kato, 2007).

En un reporte previo acerca del efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre mediciones psicológicas relacionadas a la agresión en estos mismos participantes, se reportaron incrementos en los puntajes de resentimiento (BDHI) y preocupación empática (IRI) en los portadores del alelo MAOAL (Romero, Ostrosky, & Camarena, 2012), por lo tanto es probable que las alteraciones estructurales en el polo temporal medial sean las que subyacen dichos incrementos en la experiencia de afectos negativos asociados a la baja actividad de MAOA.

### ***Limitaciones y fortalezas del estudio***

El presente estudio tiene limitaciones a considerar, primer lugar el tamaño de la muestra es pequeño sobre todo para el análisis del desempeño en la BANFE en cuanto al efecto de la interacción entre los factores, porque como se mencionó previamente es probable que el factor grupo enmascare el efecto del factor genotipo en la interacción.

En este mismo sentido el efecto de un gen sobre un rasgo es difícil de detectar al tener mediciones conductuales (neuropsicológicas) sin algún endofenotipo que sirva de marcador biológico del desempeño sobre las tareas, esto es, no es que no exista un efecto del genotipo sobre el desempeño en la BANFE sino que es difícil detectar dado su pequeño efecto. Por lo tanto en futuros estudios es necesario incluir mediciones de la actividad BOLD o psicofisiológicos asociados al desempeño en tareas de funciones ejecutivas.

En cuanto a las fortalezas es importante recalcar que es el primer estudio en que se investiga el efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR en una población de sujetos violentos lo cual desde un punto de vista estadístico ofrece resultados más confiables, esto se puede observar en las diferencias entre los estudios previos de VBM con el presente estudio (incrementos vs decrementos de cMG en BA47), ya que, en esta tesis si se está explorando el papel del polimorfismo de interés sobre un rasgo con el que se ha relacionado.

Además consideramos que el método para designar a los sujetos como controles y violentos, el cual está basado en las respuestas de los sujetos en escalas psicológicas que miden constructos asociados a la conducta violenta, permitió tomar en cuenta todos los rasgos tanto afectivos, cognitivos y conductuales característicos de la violencia y podría ser un aporte metodológico sólido para representar este fenómeno que históricamente ha tenido dificultades conceptuales y operacionales, por lo tanto este método de caracterización y selección de sujetos podría ser una estrategia sencilla y confiable (basada en un método estadístico) a implementar en futuros estudios.

### **Conclusiones**

Los resultados del presente estudio permiten concluir que la asociación genética de MAOA con la conducta violenta tiene mecanismos neurobiológicos subyacentes, esto es, el efecto del polimorfismo MAOA-uVNTR sobre la estructura cerebral tiene relación directa sobre los factores de riesgo afectivos y cognitivos de la violencia, de igual forma es importante resaltar que en este estudio sólo se exploró el efecto de un solo polimorfismo, por lo tanto es indispensable investigar los efectos epistáticos y epigenéticos de este polimorfismo sobre la estructura y función cerebral, para tener una visión más clara de este fenómeno de etiología multifactorial y que representa un problema social importante.

## Referencias

- Alcázar, M., Verdejo, A., Bouso, J. C., & Bezos, L. (2010). Neuropsicología de la agresión impulsiva. *Revista de Neurología*, *50*(5), 291–299.
- Anderson, C., & Bushman, B. J. (2002). Human aggression. *Annual Review of Psychology*, *53*, 27–51.
- Andreu, J. M., Peña, M. E., & Ramírez, J. M. (2009). Cuestionario de Agresión Reactiva y Proactiva: un instrumento de medida de la agresión en adolescentes. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, *14*(1), 37–49.
- Andreu, J. M., Ramírez, J. M., & Raine, A. (2006). Un modelo dicotómico de la agresión: valoración mediante dos auto-informes (CAMA y RPQ). *Psicopatología Clínica Legal y Forense*, *5*, 25–42.
- Arias, N., & Ostrosky, F. (2008). Neuropsicología de la Violencia y sus Clasificaciones. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, *8*(1), 95–114.
- Aron, A. R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The Neuroscientist*, *13*(3), 214–228.
- Ashburner, J., & Friston, K. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, *11*(6 Pt 1), 805–821.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews. Neuroscience*, *4*(10), 829–839.
- Baker, L., Raine, A., Liu, J., & Jacobson, K. (2008). Differential genetic and environmental influences on reactive and proactive aggression in children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(8), 1265–78.
- Barnett, J., Xu, K., Heron, J., Goldman, D., & Jones, P. (2011). Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: a population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *156*(2), 158–167.
- Barratt, E., Stanford, M., Kent, T., & Felthous, A. (1997). Neuropsychological and cognitive psychophysiological substrates of impulsive aggression. *Biological Psychiatry*, *41*(10), 1045–1061.
- Beaver, K., DeLisi, M., Vaughn, M., & Barnes, J. C. (2010). Monoamine oxidase A genotype is associated with gang membership and weapon use. *Comprehensive Psychiatry*, *51*(2), 130–134.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 295–307.
- Best, M., Williams, J. M., & Coccaro, E. (2002). Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(12), 8448–8453.
- Blair, J. R. (2001). Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *71*(6), 727–731.
- Blair, J. R. (2008). The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *363*(1503), 2557–2565.

## Desempeño Neuropsicológico y Genes Asociados a la Conducta Violenta

- Boes, A., Tranel, D., Anderson, S., & Nopoulos, P. (2008). Right anterior cingulate cortex volume is a neuroanatomical correlate of aggression and defiance in boys. *Behavioral Neuroscience*, 122(3), 677–684.
- Borella, E., Carretti, B., & Lanfranchi, S. (2013). Inhibitory mechanisms in Down syndrome: is there a specific or general deficit? *Research in developmental disabilities*, 34(1), 65–71.
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H. & van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262(5133), 578-580.
- Buckholtz, J., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, 31(3), 120–129.
- Buznikov, G., Lambert, W., & Lauder, J. (2001). Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early embryogenesis and morphogenesis. *Cell and Tissue Research*, 305(2), 177–186.
- Cadoret, R., Leve, L., & Devor, E. (1997). Genetics of aggressive and violent behavior. *The Psychiatric Clinics of North America*, 20(2), 301–322.
- Camarena, B., Fresán, A., Aguilar, A., Escamilla, R., Saracco, R., Palacios, J., Tovilla, A., et al. (2012). Monoamine oxidase A and B gene polymorphisms and negative and positive symptoms in schizophrenia. *ISRN Psychiatry*, 2012, 5 páginas.
- Caprara, G., Paciello, M., Gerbino, M., & Cugini, C. (2007). Individual differences conducive to aggression and violence : trajectories and correlates of irritability and hostile rumination through adolescence. *Aggressive Behavior*, 33, 359–374.
- Carrasco, M. A., & González, M. J. (2006). Aspectos conceptuales de la agresión: definición y modelos explicativos. *Acción Psicológica*, 4(2), 7–38.
- Cases, O., Lebrand, C., Giros, B., Vitalis, T., De Maeyer, E., Caron, M. G., Price, D. J., et al. (1998). Plasma membrane transporters of serotonin, dopamine, and norepinephrine mediate serotonin accumulation in atypical locations in the developing brain of monoamine oxidase A knock-outs. *The Journal of neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(17), 6914–6927.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Müller, U., et al. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268(5218), 1763–1766.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I., Taylor, A., et al. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851–854.
- Cerasa, A., Cherubini, A., Quattrone, A., Gioia, M. C., Magariello, A., Muglia, M., Manna, I., et al. (2010). Morphological correlates of MAO A VNTR polymorphism: new evidence from cortical thickness measurement. *Behavioural Brain Research*, 211(1), 118–124.
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Labate, A., Lanza, P., Magariello, A., Muglia, M., & Quattrone, A. (2008). MAO A VNTR polymorphism and variation in human morphology : a VBM study. *Neuroreport*, 19(1), 7–10.
- Cerasa, A., Quattrone, A., Gioia, M. C., Magariello, A., Muglia, M., Assogna, F., Bernardini, S., et al. (2011). MAO A VNTR polymorphism and amygdala volume in healthy subjects. *Psychiatry Research*, 191(2), 87–91.
- Conway, A., Kane, M., Bunting, M., Hambrick, Z., Wilhelm, O., & Engle, R. (2005). Working memory span tasks : A methodological review and user ' s guide. *Psychonomic Bulletin and Review*, 12(5), 769–786.

- Craig, I. W., & Halton, K. E. (2009). Genetics of human aggressive behaviour. *Human Genetics*, 126(1), 101–113.
- Craig, M., Catani, M., Deeley, Q., Latham, R., Daly, E., Kanaan, R., Picchioni, M., et al. (2009). Altered connections on the road to psychopathy. *Molecular Psychiatry*, 14(10), 1–8.
- Crone, E., Donohue, S. E., Honomichl, R., Wendelken, C., & Bunge, S. (2006). Brain regions mediating flexible rule use during development. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(43), 11239–11247.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 1102(4), 1–4.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation: a possible prelude to violence. *Science*, 289(5479), 591–594.
- De Brito, S., Mechelli, A., Wilke, M., Laurens, K. R., Jones, A. P., Barker, G. J., Hodgins, S., et al. (2009). Size matters: increased grey matter in boys with conduct problems and callous-unemotional traits. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 4), 843–852.
- De Oliveira-Souza, R., Hare, R. D., Bramati, I. E., Garrido, G. J., Azevedo Ignácio, F., Tovar-Moll, F., & Moll, J. (2008). Psychopathy as a disorder of the moral brain: fronto-temporo- limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 40(3), 1202–1213.
- Delis, D. C., Squire, L. R., Bihle, A., & Massman, P. (1992). Componential analysis of problem-solving ability: performance of patients with frontal lobe damage and amnesic patients on a new sorting test. *Neuropsychologia*, 30(8), 683–697.
- Dickinson, D., & Eilivåg, B. (2009). Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*, 164(1), 72–87.
- Drlica, K. (2004). Understanding DNA and gene cloning: a guide for the curious. 4a. edición. Wiley. Michigan, EEUU.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain and Cognition*, 41(1), 66–86.
- Enge, S., Fleischhauer, M., Lesch, K.P., Reif, A., & Strobel, A. (2011). Serotonergic modulation in executive functioning: linking genetic variations to working memory performance. *Neuropsychologia*, 49(13), 3776–3785.
- Ferguson, C. J. (2010). Genetic contributions to antisocial personality and behavior: a meta-analytic review from an evolutionary perspective. *The Journal of Social Psychology*, 150(2), 160–180.
- Flores, J. C., & Ostrosky, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 47–58.
- Flores, J. C., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2008). Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 141–158.
- Foster, H. G., Hillbrand, M., & Silverstein, M. (1993). Neuropsychological deficit and aggressive behavior: a prospective study. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 17(6), 939–946.

- Frazzetto, G., Di Lorenzo, G., Carola, V., Proietti, L., Sokolowska, E., Siracusano, A., Gross, C., et al. (2007). Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PLoS one*, 2(5), e486.
- Fresán, A., Camarena, B., Apiquian, R., Aguilar, A., Urraca, N., & Nicolini, H. (2007). Association study of MAO-A and DRD4 genes in schizophrenic patients with aggressive behavior. *Neuropsychobiology*, 55(3-4), 171–175.
- Fuster, J. M. (2008). *The Prefrontal Cortex*. 4a. Edición. Academic Press, London.
- Giancola, P. R., Roth, R. M., & Parrott, D. J. (2006). The mediating role of executive functioning in the relation between difficult temperament and physical aggression. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 28(4), 211–221.
- Gini, G., Albiero, P., Benelli, B., & Altoe, G. (2007). Does empathy predict adolescents' bullying and defending behavior?. *Aggressive Behavior*, 33, 467–476.
- Glenn, A. L. (2011). The other allele: exploring the long allele of the serotonin transporter gene as a potential risk factor for psychopathy: a review of the parallels in findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 612–620.
- Good, C. D., Lawrence, K., Thomas, N. S., Price, C. J., Ashburner, J., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., et al. (2003). Dosage-sensitive X-linked locus influences the development of amygdala and orbitofrontal cortex, and fear recognition in humans. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 11), 2431–2446.
- Gorenstein, E. E., & Newman, J. P. (1980). Disinhibitory psychopathology: a new perspective and a model for research. *Psychological Review* 87(2), 301–315.
- Grafman, J., Schwab, K., Warden, D., Pridgen, A., Brown, H. R., & Salazar A. M. (1996). Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*, 46(5), 1231–1238.
- Gregory, S., Ffytche, D., Simmons, A., Kumari, V., Howard, M., Hodgins, S., & Blackwood, N. (2012). The antisocial brain: psychopathy matters. *Archives of General Psychiatry*, 69(9), 962–972.
- Gualtieri, C. T., & Johnson, L. G. (2006). Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(7), 623–643.
- Gunter, T. D., Vaughn, M. G., & Philibert, R. A. (2010). Behavioral genetics in antisocial spectrum disorders and psychopathy: A review of the recent literature. *Behavioral Sciences & the Law*, 28(2), 148–173.
- Hancock, M., Tapscott, J. L., & Hoaken, P. N. S. (2010). Role of executive dysfunction in predicting frequency and severity of violence. *Aggressive Behavior*, 36(5), 338–349.
- Hare, R. D. (1999). Psychopathy as a risk factor for violence. *The Psychiatric Quarterly*, 70(3), 181–197.
- Hare, R. D. (2003). *Manual for the Revised Psychopathy Checklist*, 2nd ed. Toronto, ON: Multi-Health Systems.
- Hare, R. D., & Neumann, C. S. (2008). Psychopathy as a clinical and empirical construct. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4, 217–246.
- Hart, S. D., Cox, D. N., & Hare, R. D. (1995). *The Hare Psychopathy Checklist: Screening Version*. Toronto, ON: Multi-Health Systems.

## Desempeño Neuropsicológico y Genes Asociados a la Conducta Violenta

- Horn, N., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J., & Woodruff, P. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1959–1966.
- Huang, Y., Cate, S. P., Battistuzzi, C., Oquendo, M., Brent, D., & Mann, J. J. (2004). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1498–1505.
- Huizinga, D., Haberstick, B. C., Smolen, A., Menard, S., Young, S. E., Corley, R. P., Stallings, M. C., et al. (2006). Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biological Psychiatry*, 60(7), 677–683.
- Jacob, C. P., Müller, J., Schmidt, M., Hohenberger, K., Gutknecht, L., Reif, A., Schmidtke, A., et al. (2005). Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1711–1718.
- Jara, M., & Ferrer, S. (2005). Genética de la violencia. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 43(3), 188–200.
- Jollant, F., Buresi, C., Guillaume, S., Jaussent, I., Bellivier, F., Leboyer, M., Castelnaud, D., et al. (2007). The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144(5), 615–624.
- Jolliffe, D., & Farrington, D. P. (2006). Examining the relationship between low empathy and bullying. *Aggressive Behavior*, 32, 540–550.
- Kavoussi, R., Armstead, P., & Coccaro, E. (1997). The neurobiology of impulsive aggression. *The Psychiatric Clinics of North America*, 20(2), 395–403.
- Keilp, J. G., Sackeim, H., & Mann, J. J. (2005). Correlates of trait impulsiveness in performance measures and neuropsychological tests. *Psychiatry Research*, 135(3), 191–201.
- Kennealy, P. J., Skeem, J., Walters, G. D. & Camp, J. (2010). Do core interpersonal and affective traits of PCL-R psychopathy interact with antisocial behavior and disinhibition to predict violence?. *Psychological Assessment*, 22(3), 569-580.
- Kim-Cohen, J., Caspi, a, Taylor, a, Williams, B., Newcombe, R., Craig, I. W., & Moffitt, T. E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11(10), 903–913.
- Kondo, H., Saleem, K. S., & Price, J. L. (2003). Differential connections of the temporal pole with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 465(4), 499–523.
- Kret, M. E., Denollet, J., Grèzes, J., & De Gelder, B. (2011). The role of negative affectivity and social inhibition in perceiving social threat: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(5), 1187–1193.
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72(5), 341–372.
- Kumfor, F., & Piquet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: a synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychology Review*, 22(3), 280–297.

- Lapierre, D., Braun, C., & Hodgins, S. (1995). Ventral frontal deficits in psychopathy: Neuropsychological test findings. *Neuropsychologia*, 33(2), 139–151.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. London: Oxford University Press.
- Mason, D., & Frick, P. J. (1994). The heritability of antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 16(4), 301–323.
- McDermott, R., Tingley, D., Cowden, J., Frazzetto, G., & Johnson, D. D. P. (2009). Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(7), 2118–2123.
- Meloy, J. R. (2006). Empirical basis and forensic application of affective and predatory violence. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(6-7), 539–547.
- Merk, W., Orobio de Castro, B., Koops, W., & Matthys, W. (2005). The distinction between reactive and proactive aggression: Utility for theory, diagnosis and treatment?. *European Journal of Developmental Psychology*, 2(2), 197–220.
- Mestre, V., Frías, M. D., & Samper, P. (2004). La medida de la empatía: análisis del Interpersonal Reactivity Index. *Psicothema*, 16(2), 255–260.
- Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J. W., Kolachana, B., Hariri, A., Pezawas, L., Blasi, G., Wabnitz, A., et al. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(16), 6269–6274.
- Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(10), 818–827.
- Miles, D. R., & Carey, G. (1997). Genetic and environmental architecture of human aggression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 72(1), 207–217.
- Mitchell, D. G., Colledge, E., Leonard, a, & Blair, J. R. (2002). Risky decisions and response reversal: is there evidence of orbitofrontal cortex dysfunction in psychopathic individuals?. *Neuropsychologia*, 40(12), 2013–2022.
- Nagai, M., Kishi, K., & Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 22(6), 387–394.
- Natarajan, D., De Vries, H., Saaltink, D. J., De Boer, S. F., & Koolhaas, J. M. (2009). Delineation of violence from functional aggression in mice: an ethological approach. *Behavior Genetics*, 39(1), 73–90.
- Nelson, E., & Guyer, A. (2012). The development of the ventral prefrontal cortex and social flexibility. *Development in Cognitive Neuroscience*, 1(3), 233–245.
- Neylan, T. C., & Klu, H. (1997). Temporal lobe and behavior: Klüver and Bucy's classic preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Neuropsychiatry Classics*, 9(4), 606–620.
- Noppeney, U., & Wallesch, C. W. (2000). Language and cognition-Kurt Goldstein's theory of semantics. *Brain and Cognition*, 44(3), 367–386.

- Novaco, R. (1994). Anger as a risk factor for violence among the mentally disordered. En J. Monohan & H. Steadman (Eds.), *Violence and mental disorder* (pp. 21-59). Chicago: University of Chicago Press.
- Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud (Ed.). (2002). *Informe mundial sobre la violencia y la salud: resumen. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* (1 ed., Vol. 45). Washington D. C.: Organización Panamericana de la Salud.
- Olivier, B. (2004). Serotonin and aggression. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 1036, 382–392.
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 7), 1718–1731.
- Ongür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, 10(3), 206–219.
- Oquendo, M., Graver, R., Baca-García, E., Morales, M., Montalván V. & Mann, J. (2001). Spanish adaptation of the Buss-Durkee Hostility Inventory (BDHI). *The European Journal of Psychiatry*, 15(2), 101-112.
- Ostrosky, F., Gómez, M. E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2007). NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY : A neuropsychological test battery in spanish with norms by age and educational level. *Applied Neuropsychology: Adult*, 14(3), 156–170.
- Páez, F., Jiménez, A., López, A., Raúl, J., Ortega, H., & Nicolini, H. (1996). Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik. *Salud Mental*, 19, 10–12.
- Passamonti, L., Cerasa, A., Gioia, C., Magariello, A., Muglia, M., Quattrone, A., & Fera, F. (2008). Genetically dependent modulation of serotonergic inactivation in the human prefrontal cortex. *Neurocase*, 40, 1264–1273.
- Passamonti, L., Fera, F., Magariello, A., Cerasa, A., Gioia, M. C., Muglia, M., Nicoletti, G., et al. (2006). Monoamine oxidase-A genetic variations influence brain activity associated with inhibitory control: new insight into the neural correlates of impulsivity. *Biological Psychiatry*, 59(4), 334–340.
- Pavlov, K., Chistiakov, D., & Chekhonin, V. P. (2012). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics*, 53(1), 61–82.
- Pham, T. H., Vanderstucken, O., Philippot, P., & Vanderlinden, M. (2003). Selective attention and executive functions deficits among criminal psychopaths. *Aggressive Behavior*, 29(5), 393–405.
- Pietrini, P., Guazzelli, M., Basso, G., Jaffe, K., & Grafman, J. (2000). Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1772–1781.
- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E. & McGuffin, P. (2008). *Behavioral Genetics*. 5a. edición. Worth Publishers.
- Posner, M., & Rothbart, M. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 353, 1915–1927.

## Desempeño Neuropsicológico y Genes Asociados a la Conducta Violenta

- Purves, D., Augustine, G.A., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A-S., McNamara, J.O., & Williams, S.M. (2008). Neuroscience, 4a. Edición. Sinauer Associates: Sunderland, MA.
- Raine, A. (2002). Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: a review. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30(4), 311–326.
- Raine, A. (2008). From genes to brain to antisocial behavior. *Current Directions in Psychological Sciences*, 17(5), 323–328.
- Raine, A., Meloy, J. R., Bihrlé, S., Stoddard, J., Lacasse, L., & Buchsbaum, M. S. (1998). Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behavioral Sciences & The Law*, 16, 319–332.
- Ramírez, J. M., & Andreu, J. M. (2005). Aggression, and some related psychological constructs (anger, hostility, and impulsivity); some comments from a research project. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(3), 276–291.
- Ramírez, J. M., Santisteban, C., Fujihara, T., & Van Goozen, S. (2002). Differences between experience of anger and readiness to angry action: A study of Japanese and Spanish students. *Aggressive Behavior*, 28(6), 429–438.
- Ramírez, J. M. (2006). Bioquímica de la agresión. *Psicopatología Clínica Legal y Forense*, 5, 43–66.
- Raznahan, A., Shaw, P., Lalonde, F., & Giedd, J. N. (2011). How does your cortex grow?. *31(19)*, 7174–7177.
- Rebollo-Mesa, I., Polderman, T., & Moya-Albiol, L. (2010). Genética de la violencia humana. *Revista de Neurología*, 50(9), 533–540.
- Rhee, S. H., & Waldman, I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Bulletin*, 128, 490–529.
- Romero, C., Ostrosky, F., & Camarena, B. (2012). Efecto de la portación de alelos de riesgo de MAOA-A y DRD4 sobre mediciones de agresión. *Acta de Investigación Psicológica*, 2(1), 568–581.
- Roussy, S., & Toupin, J. (2000). Behavioral inhibition deficits in juvenile psychopaths. *Aggressive Behavior*, 26, 413–424.
- Sabol, S., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, 146(103), 273–279.
- Schoenbaum, G., & Setlow, B. (2001). Integrating orbitofrontal cortex into prefrontal theory: common processing themes across species and subdivisions. *Learning & Memory*, 8(3), 134–147.
- Sheehan, D., Lecrubier, Y., Sheehan, H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(20), 22–33.
- Shih, J. C., Chen, K., & Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 197–217.
- Siegel G. J., Agranoff, B. W., Albers, W., Fisher, S. K., Uhler, M. (1999). Basic Neurochemistry. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia.

- Sjöberg, R. L., Ducci, F., Barr, C. S., Newman, T. K., Dell'osso, L., Virkkunen, M., & Goldman, D. (2008). A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(2), 425–430.
- Stanford, M. S., Greve, K. W., & Gerstle, J. E. (1997). Neuropsychological correlates of self-reported impulsive aggression in a college sample. *Personality and Individual Differences*, 23(6), 961–965.
- Stanford, M. S., Houston, R. J., Mathias, C. W., Villemarette-Pittman, N. R., Helfritz, L. E., & Conklin, S. M. (2003). Characterizing aggressive behavior. *Assessment*, 10(2), 183–190.
- Stanley, B., Molcho, A., Stanley, M., Winchel, R., Gameraff, M. J., Parsons, B., & Mann, J. J. (2000). Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *The American Journal of Psychiatry*, 157(4), 609–614.
- Séguin, J. R. (2009). The frontal lobe and aggression. *European Journal of Developmental Psychology*, 6(1), 100–119.
- Takahashi, A., Quadros, I. M., De Almeida, R. M., & Miczek, K. (2011). Brain serotonin receptors and transporters: initiation vs. termination of escalated aggression. *Psychopharmacology*, 213(2-3), 183–212.
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., Van Erp, T., Poutanen, V. P., Huttunen, M., Lönqvist, J., et al. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience*, 4(12), 1253–1258.
- Tiihonen, J., Rossi, R., Laakso, M. P., Hodgins, S., Testa, C., Perez, J., Repo-Tiihonen, E., et al. (2008). Brain anatomy of persistent violent offenders: more rather than less. *Psychiatry Research*, 163(3), 201–212.
- Turkheimer, E. (2000). Three laws of behavior genetics and what they mean. *Current Directions in Psychological Sciences*, 9(5), 160–164.
- Tuvblad, C., Raine, A., Zheng, M., & Baker, L. (2009). Genetic and environmental stability differs in reactive and proactive aggression. *Aggressive Behavior*, 35(6), 437–452.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289.
- Viding, E., & Frith, U. (2006). Genes for susceptibility to violence lurk in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(16), 6085–6086.
- Vierikko, E., Pulkkinen, L., Kaprio, J., Viken, R., & Rose, R. J. (2003). Sex differences in genetic and environmental effects on aggression. *Aggressive Behavior*, 29(1), 55–68.
- Villemarette-Pittman, N. R., Stanford, M. S., & Greve, K. W. (2002). Language and executive function in self-reported impulsive aggression. *Personality and Individual Differences*, 34, 1533–1544.
- Walsh, Z., Kosson, D. S. (2008). Psychopathy and violence: The importance of factor level interactions. *Psychological Assessment*, 20(2), 114-120.
- Wang, Z., Chen, K., Ying, Q., Li, P., & Shih, J. C. (2011). Monoamine oxidase A regulates neural differentiation of murine embryonic stem cells. *Journal of Neural Transmission*, 118(7), 997–1001.

- Weder, N., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Massey, J., Krystal, J. H., Gelernter, J., & Kaufman, J. (2009). MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: the changing impact of genotype at varying levels of trauma. *Biological Psychiatry*, *65*(5), 417–424.
- Yang, M., Wong, S. & Coid, J. (2010). The efficacy of violence prediction: A meta-analytic comparison of nine risk assessment tools. *Psychological Bulletin*, *136*(5), 740-767.
- Zahn, R., Moll, J., Iyengar, V., Huey, E. D., Tierney, M., Krueger, F., & Grafman, J. (2009). Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain : a Journal of Neurology*, *132*(Pt 3), 604–616.
- Zahn, R., Moll, J., Krueger, F., Huey, E. D., Garrido, G., & Grafman, J. (2007). Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(15), 6430–6435.
- Zhou, J., Wang, X., Li, L., Cao, X., Xu, L., & Sun, Y. (2006). Plasma serotonin levels in young violent offenders: Aggressive responding and personality correlates. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *30*(8), 1435–1441.
- Ziermans, T., Dumontheil, I., Roggeman, C., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Kere, J., & Klingberg, T. (2012). Working memory brain activity and capacity link MAOA polymorphism to aggressive behavior during development. *Translational Psychiatry*, *2*(2), e85.