

Testosterona y homicidio: aspectos neuroendocrinos de la agresión

Testosterone and homicide: neuroendocrine aspects of aggression

Paula Fernanda Delgado¹,  Elder Maya-Rosero¹,  Mariana Franco¹,  Nathalia Montoya-Oviedo¹,  Rafael Guatibonza¹,  Ismena Mockus¹, 

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Ciencias Fisiológicas - División de Lípidos y Diabetes - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Paula Fernanda Delgado. División de Lípidos y Diabetes, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, piso 4. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15054. Correo electrónico: pfdelgador@unal.edu.co.

Resumen

Introducción. Las tasas de homicidio, suicidio y agresión son mayores en el sexo masculino; la testosterona podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de estos comportamientos.

Objetivo. Realizar una revisión de los aspectos endocrinos y neurobiológicos de la testosterona y su relación con comportamientos agresivos, homicidas y suicidas.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión narrativa con diferentes estrategias de búsqueda en PubMed, SpringerLink, ScienceDirect y SciELO. Se incluyeron artículos de investigación, revisiones y reportes de caso publicados en español y en inglés entre 2002 y 2018.

Resultados. De los 66 estudios incluidos en la revisión, más del 50% asociaron el comportamiento agresivo u homicida con niveles elevados de testosterona, hormona que podría modular la actividad de las vías cerebrales serotoninérgicas y dopaminérgicas involucradas en el comportamiento agresivo por medio de receptores androgénicos y estrogénicos. Se encontraron relaciones entre uso de esteroides anabólicos y homicidio, y entre testosterona circulante en mujeres y rasgos de personalidad antisocial. Asimismo, se observaron cambios de concentraciones séricas de testosterona en sujetos con tendencias suicidas.

Conclusión. La información encontrada en la revisión sugiere que sí existe una asociación entre los niveles de testosterona y el desarrollo de comportamientos agresivos, homicidas y suicidas.

Palabras clave: Homicidio; Agresión; Testosterona; Suicidio (DeCS).

Abstract

Introduction: Homicide, suicide, and assault rates are higher in males. Testosterone may play an important role in the development of these behaviors.

Objective: To review the endocrine and neurobiological aspects of testosterone and its relationship with aggressive, homicidal and suicidal behaviors.

Materials and methods: A literature review was conducted using different search strategies in the PubMed, SpringerLink, ScienceDirect and SciELO databases. Research articles, reviews and case reports published in Spanish and English between 2002 and 2018 were included.

Results: Out of the 66 studies included in the review, over 50% reported an association between aggressive or homicidal behavior with high levels of testosterone, a hormone that may modulate the activity of serotonergic and dopaminergic brain pathways involved in aggressive behavior via androgen and estrogen receptors. Associations between anabolic steroid use and homicide, and between circulating testosterone in women and antisocial personality traits were found. Changes in serum testosterone concentrations were also observed in individuals with suicidal tendencies.

Conclusion: The information found in this review suggests that there is indeed an association between testosterone levels and the development of aggressive, homicidal and suicidal behaviors.

Keywords: Homicide; Aggression; Testosterone; Suicide (MeSH).

Delgado PF, Maya-Rosero E, Franco M, Montoya-Oviedo N, Guatibonza R, Mockus I. Testosterona y homicidio: aspectos neuroendocrinos de la agresión. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):283-94. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73237>.

Delgado PF, Maya-Rosero E, Franco M, Montoya-Oviedo N, Guatibonza R, Mockus I. [Testosterone and homicide: neuroendocrine aspects of aggression]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):283-94. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73237>.

Introducción

El homicidio es el acto intencionado de terminar con la vida de otro individuo en respuesta a diversas circunstancias; en este suele estar involucrada la agresión, una acción que tiene por objetivo hacer daño a otra persona.^{1,2} Dado que la mayoría de asesinatos son efectuados por sujetos de sexo masculino con edades entre los 15 y los 29 años, se abre la discusión respecto a si los andrógenos circulantes desempeñan un papel en el desarrollo de conductas homicidas,³⁻⁵ pues aunque los aspectos psicosociales del homicidio han sido ampliamente estudiados, los factores hormonales no se han explorado lo suficiente.

La testosterona es una hormona asociada al desarrollo de las características sexuales masculinas^{6,7} cuyos niveles circulantes alcanzan un máximo a los 19 años, cuando empiezan a disminuir, y se estabilizan en la cuarta década de la vida, presentándose posteriormente una gran variabilidad entre los sujetos.⁸

Diversos estudios sugieren que la testosterona juega un papel importante en el comportamiento agresivo debido a su interacción con neurotransmisores como la serotonina y la dopamina. La actividad cerebral de regiones como la corteza orbitofrontal, el giro cingulado, la amígdala cerebral y el núcleo accumbens se relaciona con comportamientos agresivos⁹ y puede estar regulada por niveles circulantes de testosterona.¹⁰

El suicidio es un fenómeno global que podría considerarse como una agresión contra sí mismo¹¹ y que constituye la segunda causa de muerte entre personas con edades entre los 15 y los 29 años.¹² La mayor predisposición del sexo masculino a cometer suicidio sugiere que la testosterona y su acción sobre algunas vías cerebrales juega un papel importante.¹³ Sin embargo, el suicidio es reportado habitualmente como consecuencia de un estado depresivo mayor, patología en la que suelen observarse concentraciones bajas de testosterona.¹⁴ En este sentido, los trastornos psiquiátricos, la edad, el contexto sociocultural y los niveles circulantes de testosterona son aspectos que podrían estar relacionados con el desarrollo del comportamiento suicida.^{15,16}

Dado este panorama, el objetivo del presente artículo fue realizar una revisión de los aspectos endocrinos y neurobiológicos de la testosterona y su relación con comportamientos agresivos, homicidas y suicidas. En este sentido, la pregunta de investigación que motivó la revisión fue: ¿la testosterona se relaciona con comportamientos agresivos, homicidas y suicidas en los humanos?

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa en las bases de datos PubMed, SpringerLink, ScienceDirect y SciELO mediante las estrategias de búsqueda consignadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas para la selección de los estudios.

Tema	Base de datos	Palabras claves	Número de publicaciones encontradas	Número de publicaciones seleccionadas
Biología de la testosterona y otras hormonas esteroides	PubMed	androgens AND human aggression	791	2 ^{17,18}
		dehydroepiandrosterone AND human aggression	45	1 ¹⁹
		androgens AND human brain	4080	2 ^{20,21}
		serum testosterone levels AND lifespan	14	1 ⁸
		androgen receptors AND human brain	590	1 ²²
		aromatase AND human brain	553	1 ²³
		testosterone AND dihydrotestosterone AND hormones AND behavior	849	1 ²⁴
		sexual differentiation AND testosterone	2393	1 ²⁵
		synaptic plasticity AND memory AND estradiol	133	1 ²⁶
		steroidogenesis AND fetal	794	1 ²⁷
		neurobiological AND dehydroepiandrosterone	34	1 ²⁸
		testosterone AND psychopathic	14	1 ²⁹
		testosterone AND stress responsivity	15	1 ³⁰
testosterone AND human sexual development	5549	4 ^{7,31-33}		
Testosterona y neurobiología del comportamiento agresivo	PubMed	impulsive aggression AND serotonin	69	4 ^{2,9,34,35}
		neural pathways AND impulsivity AND violence	344	2 ^{36,37}
		neurobiology AND aggression AND mental disease	4238	2 ^{38,39}
		aggressive behavior AND serotonin AND dopamine	485	1 ⁴⁰
		COMT AND aggression	73	1 ⁴¹
		testosterone AND trust	486	1 ⁴²
		amygdala AND aggression	900	1 ⁴³
amygdala AND testosterone	633	3 ^{10,44,45}		

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas para la selección de los estudios. (Continuación)

Tema	Base de datos	Palabras claves	Número de publicaciones encontradas	Número de publicaciones seleccionadas
Variaciones de los niveles de testosterona en homicidio y agresión	PubMed	anabolic androgenic steroids AND aggression	1501	3 ⁴⁶⁻⁴⁸
		testosterone AND aggression	1773	6 ⁴⁹⁻⁵⁴
		anabolic androgenic steroids AND violence	139	3 ⁵⁵⁻⁵⁷
		testosterone AND crime	167	6 ⁵⁸⁻⁶³
		testosterone AND aggressive behavior	1838	2 ^{64,65}
	SpringerLink	homicide AND rate	1428	1 ³
Testosterona en el comportamiento suicida	PubMed	testosterone AND suicide	82	2 ^{13,66}
		testosterone AND depression	1925	1 ¹⁵
		testosterone AND depression AND suicide	26	3 ^{14,16,67}
		testosterone AND suicide AND adolescent	18	1 ⁶⁸
		suicide AND rate AND Asian	154	1 ⁶⁹
		suicide AND rate AND China	387	1 ⁷⁰
	ScienceDirect	testosterone AND psychosocial stress AND hypothalamic pituitary adrenal axis	12	1 ⁷¹
		suicide AND risk AND prevention AND demographic	762	1 ⁷²
	SciELO	comportamiento suicida AND agresión AND psicología	1300	1 ¹¹

COMT: catecol-O-metiltransferasa.

Fuente: Elaboración propia.

La inclusión y exclusión de las referencias se definió por el consenso de grupos conformados por dos coautores y las discrepancias se resolvieron mediante

la consulta a un tercer coautor (Figura 1); en este proceso se tuvieron en cuenta los criterios enumerados a continuación.

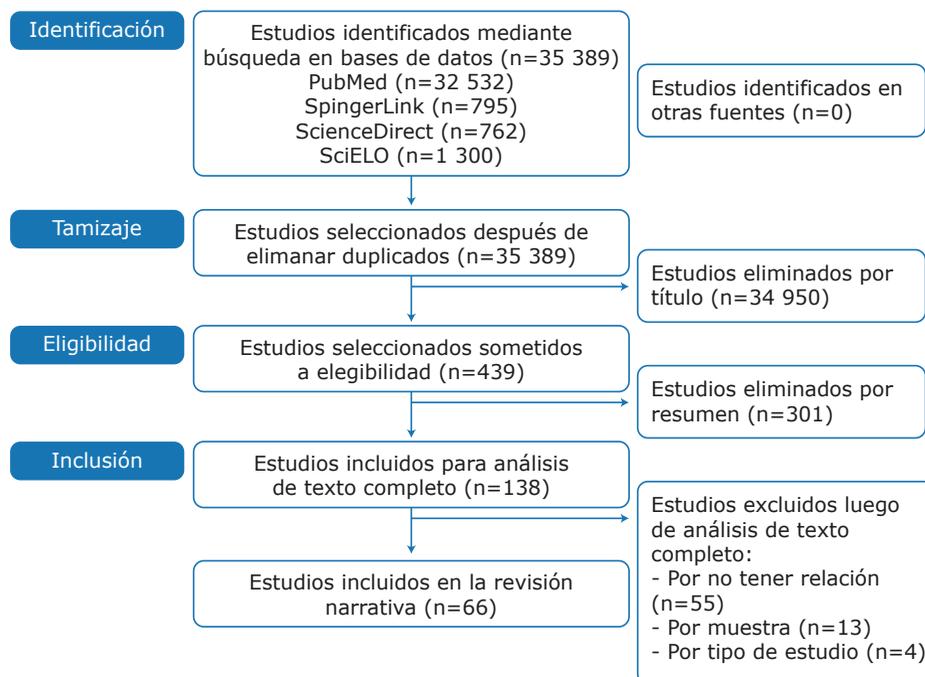


Figura 1. Flijoograma de selección de los estudios incluidos.

Fuente: Elaboración propia.

Criterios de inclusión

- Estudios de investigación, revisión y reportes de casos.
- Estudios publicados en inglés o español entre los años 2002 y 2018.
- Estudios acerca de los niveles circulantes de andrógenos en sujetos con conducta agresiva, homicida o suicida.
- Estudios acerca de la neurobiología de la agresividad y su relación con las acciones de las hormonas esteroideas en el cerebro.

Criterios de exclusión

- Documentos a los que no se tuviera acceso completo.
- Cartas al editor y artículos de opinión.

- Estudios acerca del efecto del cortisol que no incluyeran los efectos de los andrógenos sobre el comportamiento agresivo.

Resultados

Se incluyeron 66 estudios, de los cuales el 95.8% estaban escritos en inglés, el 59% se habían publicado entre 2014 y 2018 y el 79% correspondían a investigaciones realizadas en humanos (Tabla 2). Más del 50% de las referencias incluidas asociaron el comportamiento agresivo u homicida con niveles elevados de testosterona y 82% fueron publicadas en Norteamérica y Europa. En la Tabla 3 se incluyen los estudios más relevantes para el objetivo del estudio.

Tabla 2. Caracterización de los estudios incluidos.

Características		Porcentaje	Referencias
Región/lugar de estudio	Norteamérica	48%	6,7,17,19-25,28-32,34-37,41,43,46-50,52,58,59,61,62,64,67,71
	Europa	34%	2,8-10,16,18,26,27,33,38,39,42,44,45,51,53,55-57,60,65,66,72
	Global	7%	5,12,14,15,68
	Australia	4%	54,63,69
	Suramérica	4%	4,11,40
	Asia	3%	13,70
	África	1%	3
Periodo de estudio	2014-2018	59%	2-4,6-9,12,13,16,17,19,20,22,26,29-34,36,42,43,46-48,51-54,60,62-69,71,72
	2009-2013	23%	5,10,15,20,23,25,27,28,35,39,44,45,49,55-57,61
	2002-2008	18%	11,18,21,24,36-38,40,41,50,58,59,70
Tipología del estudio	Artículo de investigación	52%	3,6,8,13,16-18,23,25,29,31,33,35,38,42-45,48,51,52,56,57,59,60,61,63-65,66,67,69,70,71
	Artículo de revisión	48%	2,7,9-11,14,15,19-22,24,26-28,30,32,34,36,37,39-41,46,47,49,50,54,55,58,68,72
	Informe	4%	4,5,12
	Reporte de caso	3%	53,62
Población estudiada	Hombres, mujeres, adolescentes o niños sanos	34%	2,8,17-19,23,24,27,28,31-33,35,42,44-48,51,52,58,64,71
	Seres humanos, primates no humanos o roedores	21%	7,9,10,20-22,25,26,30,36,40,41,49,50,61
	Hombres y mujeres con alteraciones psiquiátricas	16%	4-6,15,16,29,38,39,43,55,67
	Hombres consumidores de esteroides androgénicos anabólicos	9%	53,54,56,57,62,63
	Suicidios	13%	11-14,66,68-70,72
	Pacientes con diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita o síndrome de ovario poliquístico	4%	59,60,65
	Autopsias	3%	3,37

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Principales estudios incluidos.

Tema	Estudios			
Biología de la testosterona y otras hormonas esteroides	A testosterone-related structural brain phenotype predicts aggressive behavior from childhood to adulthood ¹⁷	Autores	Nguyen TV, McCracken JT, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Ducharme S.	
		Población	Niños, adolescentes y adultos jóvenes de 6 a 22 años.	
		Condición estudiada	Efectos de la testosterona en el desarrollo de comportamientos agresivos.	
		Lugar	Canadá.	
		Tipología	Artículo de investigación: estudio observacional.	
		Hallazgos	Las redes anatómicas cortico-límbicas parecen estar involucradas en la relación testosterona-agresión.	
	A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years ⁸	Autores	Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, testosterona Whelan A, Anderson RA, Wallace WH.	
		Población	Hombres sanos.	
		Condición estudiada	Testosterona total a lo largo de la vida.	
		Lugar	Reino Unido.	
		Tipología	Artículo de investigación: estudio observacional.	
		Hallazgos	Los niveles de testosterona total aumentan a partir de los 11 años, alcanzan su pico máximo a los 19 (cuando empiezan a descender) y a los 40 tienden a estabilizarse.	
Testosterone, cortisol, and psychopathic traits in men and women ²⁹	Autores	Welker KM, Lozoya E, Campbell JA, Neumann CS, Carré JM.		
	Población	Estudiantes universitarios no graduados.		
	Condición estudiada	Testosterona, cortisol y rasgos psicópatas.		
	Lugar	EE. UU.		
	Tipología	Artículo de investigación: estudio observacional.		
	Hallazgos	La asociación entre la testosterona y los rasgos psicópatas en los hombres es positiva cuando los niveles de cortisol son altos.		
Testosterona y neurobiología del comportamiento agresivo	Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms ⁴¹	Autores	Volavka J, Bilder R, Nolan K.	
		Población	Roedores y humanos.	
		Condición estudiada	Catecolaminas y agresión.	
		Lugar	EE. UU.	
		Tipología	Artículo de revisión	
		Hallazgos	Los genes que regulan la degradación de la serotonina y las catecolaminas se asocian a mayor actividad agresiva. La importancia de este estudio radica en que se propone que los sistemas de neurotransmisores mencionados están modulados por andrógenos.	
	Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA ⁴⁰	Autores	de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA.	
		Población	Animales y humanos.	
		Condición estudiada	Formas excesivas de agresión y su farmacoterapia.	
		Lugar	Brasil e Italia.	
		Tipología	Artículo de revisión.	
		Hallazgos	Las modificaciones en la enzima COMT que condicionan un hiperfuncionamiento de las vías dopaminérgicas se relacionan con comportamiento agresivo.	
	Endogenous testosterone modulates prefrontal-amygdala connectivity during social emotional behavior ⁴⁴	Autores	Volman I, Toni I, Verhagen L, Roelofs K.	
		Población	Hombres sanos.	
		Condición estudiada	Capacidad para eludir los rostros enojados (congruencia afectiva) y los rostros sonrientes (incongruencia afectiva).	
Lugar		Países Bajos.		
Tipología		Artículo de investigación: estudio experimental.		
Hallazgos	Los participantes con niveles más bajos de testosterona tienen mayor actividad de la corteza prefrontal ventrolateral y del lóbulo frontal del cerebro en pruebas de incongruencia afectiva. En las mismas pruebas la testosterona endógena modula la conectividad de esta corteza con la amígdala cerebral.			

Tabla 3. Principales estudios incluidos. (Continuación)

Tema	Estudios		
Variaciones de los niveles de testosterona en homicidio y agresión	Exogenous testosterone rapidly increases aggressive behavior in dominant and impulsive men ⁴⁸	Autores	Carré JM, Geniole SN, Ortiz TL, Bird BM, Videto A, Bonin PL.
		Población	Hombres adultos sanos.
		Condición estudiada	Comportamiento agresivo en respuesta a la agresión.
		Lugar	Canadá.
		Tipología	Artículo de investigación: estudio experimental.
		Hallazgos	La administración de testosterona incrementa el comportamiento agresivo en respuesta a la provocación en sujetos dominantes y con poco autocontrol.
	Sex differences in the association between testosterone and violent behaviors ⁵²	Autores	Assari S, Caldwell CH, Zimmerman MA.
		Población	Adolescentes y adultos.
		Condición estudiada	Comportamientos violentos y testosterona.
		Lugar	EE. UU.
		Tipología	Artículo de investigación: estudio observacional.
	Use of anabolic androgenic steroids in substance abusers arrested for crime ⁵⁵	Autores	Lundholm L, Käll K, Wallin S, Thiblin I.
		Población	Hombres y mujeres en prisión.
		Condición estudiada	Uso de EAA asociado con crimen violento y uso de drogas ilícitas.
		Lugar	Suecia.
Hallazgos		Los presos que consumen EAA son vinculados frecuentemente con delitos violentos.	
The significance of anabolic androgenic steroids in a Swedish prison population ⁵⁶	Autores	Klötz F, Petersson A, Hoffman O, Thiblin I.	
	Población	Hombres en prisión.	
	Condición estudiada	Uso de EAA y comportamiento violento y antisocial.	
	Lugar	Suecia.	
	Hallazgos	El riesgo de violencia es mayor cuando, además de EAA, se consumen sustancias como anfetaminas y alcohol.	
Testosterona en el comportamiento suicida	Low testosterone levels may be associated with suicidal behavior in older men while high testosterone levels may be related to suicidal behavior in adolescents and young adults: a hypothesis ¹⁴	Autores	Sher L.
		Población	Adolescente, adultos jóvenes y adultos mayores.
		Condición estudiada	Niveles de testosterona en comportamiento agresivo y suicida.
		Lugar	Global.
		Tipología	Artículo de revisión.
		Hallazgos	La agresión y el suicidio se asocian con distintos niveles de testosterona dependiendo de la edad del individuo.
	Testosterone differs between suicide attempters and community controls in men and women of China ¹³	Autores	Zhang J, Jia CX, Wang LL.
		Población	Pacientes suicidas entre 16 y 50 años.
		Condición estudiada	Niveles de testosterona.
		Lugar	China.
		Tipología	Artículo de investigación: estudio observacional.
		Hallazgos	Niveles elevados de testosterona, tanto para hombres como para mujeres, ajustados estadísticamente al contexto psicosocial se relacionan con aumento de suicidio.

COMT: catecol-O-metiltransferasa, MAO: monoamino oxidasa, GABA: ácido gamma-aminobutírico, EAA: esteroides androgénicos anabólicos.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Biología de la testosterona y otras hormonas esteroides

La testosterona es una hormona esteroide sintetizada por las gónadas y la corteza suprarrenal que atraviesa la barrera hematoencefálica, desempeña un papel importante en la diferenciación sexual del sistema nervioso central (SNC)¹⁷ y actúa mediante receptores nucleares y vías no genómicas. Es importante mencionar que las vías de señalización no genómicas producen respuestas intracelulares más rápidas que aquellas que dependen del ingreso de la hormona a la célula.²⁴

En los sujetos con cariotipo 46,XY se ha descrito una elevación de los niveles de testosterona entre el segundo y sexto mes de gestación; además, también se ha reportado que entre el primer y el tercer mes de vida hay un aumento considerable de los niveles de esta hormona.²⁶ Estas elevaciones han sido asociadas con cambios morfológicos y funcionales del cerebro en los que intervienen hormonas y receptores, y que posiblemente están implicados en algunas diferencias de comportamiento entre los dos sexos observadas en la edad adulta.⁷

La testosterona se convierte en estradiol por la acción de la aromatasas y en dihidrotestosterona por la 5-alfa reductasa. A su vez, el estradiol se une a los receptores de estrógeno (RE) alfa y beta, mientras que la dihidrotestosterona, que presenta una alta afinidad por el receptor de andrógenos, se puede convertir en 3 beta-dioli, que activa el RE beta.²⁶

Las dificultades para comprender la acción de los andrógenos en el SNC se deben a factores como la conversión en otros andrógenos, las diferencias entre humanos y modelos animales, los cambios que se presentan en los diferentes momentos del desarrollo y la variedad de mecanismos de transducción de la señal que ocurren en las células como respuesta a las hormonas sexuales.¹⁹ En este punto es importante anotar que en los humanos no existen diferencias en la expresión génica ni en los niveles de actividad de la aromatasas según el sexo.²³

En la actualidad no hay un consenso sobre si los estrógenos desempeñan un papel importante en la masculinización del cerebro humano, ya que varios estudios han reportado que los hombres con mutaciones inactivantes del gen *CYP19A1*, que codifica para la aromatasas, no manifiestan diferencias en su comportamiento u orientación sexual. De otro lado, los sujetos con cariotipo 46,XY y síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos presentan un comportamiento y un cerebro de características femeninas,^{20,21} de tal manera que la masculinización del cerebro humano, a diferencia de lo que ocurre en roedores, parece estar mediada principalmente por la unión de los andrógenos a sus receptores.

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), las hormonas esteroides más abundantes en sangre a lo largo de la vida, aumentan su síntesis durante la adrenarquia.³² Por su parte, la producción de andrógenos suprarrenales es mayor cuando los seres humanos tienen entre 3 y 16 años, permanece estable hasta la tercera década de la vida y luego disminuye.¹⁷ Los efectos de la DHEA en el cerebro parecen depender no solo de la conversión en

testosterona y estradiol, sino también de la interacción con receptores N-metil-D-aspartato del neurotransmisor glutamato tipo A del ácido gama-aminobutírico y sigma-1.²² Las concentraciones de DHEA en tejido cerebral son mayores que en sangre y se considera que provienen tanto de la producción adrenal, como de la síntesis en el SNC.²⁸

La DHEA y la testosterona tienen efectos diferentes en el desarrollo del SNC: mientras la primera se asocia con un aumento en el grosor de la corteza cerebral, la segunda se relaciona con una disminución de este; además, los efectos de la DHEA parecen ser similares en hombres y mujeres, mientras que los de la testosterona son específicos de cada sexo.¹⁹

Los niveles de testosterona total son bajos en la pre-pubertad, empiezan a aumentar a los 11 años, alcanzan su pico máximo a los 19 (momento en el que empiezan a descender) y a los 40 tienden a estabilizarse, presentándose una gran variabilidad entre los sujetos.⁸ Si bien en las mujeres los niveles circulantes de testosterona después de la pubertad fluctúan según la fase del ciclo menstrual, estos no superan el 10% de las concentraciones observadas en los hombres.³³

En un estudio realizado en ratas macho, Eruarherhe *et al.*²⁵ establecieron que el aumento de las hormonas esteroides durante la pubertad determina la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal a las hormonas sexuales en la edad adulta. De igual forma, en diferentes especies se ha encontrado que la activación del RE beta inhibe la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, mientras que la activación del RE alfa la estimula; así, el efecto final de la testosterona sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal depende de los niveles de enzimas y de los diferentes tipos de RE en un momento dado.³⁰

La agresividad humana se ha relacionado con los niveles de testosterona y cortisol: en adolescentes varones con antecedentes delinuenciales se ha observado una asociación entre agresión (medida con el test de hostilidad Buss-Durkee Hostility Inventory) y concentraciones altas de testosterona en presencia de niveles bajos de cortisol, mientras que en estudiantes voluntarios participantes en una investigación sobre hormonas, rasgos de personalidad y comportamiento social (medido con la escala Self Report Psychopathy - Short Form) se evidencia que la testosterona y el cortisol son sinérgicos en los hombres para determinar la dominancia y los comportamientos agresivos.^{18,29}

Testosterona y neurobiología del comportamiento agresivo

La actividad cerebral durante el comportamiento agresivo es influenciada principalmente por las vías serotoninérgicas y dopaminérgicas. Al respecto, Glick³⁴ afirma que la serotonina juega un papel muy importante en el comportamiento socioafectivo de un sujeto, por lo que cuando se altera su producción por diferentes factores puede modificarse la conducta social del individuo. De esta forma, los factores genéticos que favorecen la actividad serotoninérgica tienen un rol importante en la susceptibilidad al comportamiento agresivo.

Dorfman *et al.*³⁶ describieron un estudio que Hans Brunner realizó en 1993 con una familia holandesa cuyos individuos tenían comportamientos agresivos y violentos, y mediante el cual identificó una variación genética

funcional dada por una mutación en el exón 8 del gen *MAOA* (C936T) que se manifestaba con conductas de pelea, fuertes reacciones frente al fracaso y cortos intervalos de tiempo entre ataques de agresividad. El gen identificado, localizado en el cromosoma X (Xp11.23-11.4), codifica la enzima monoaminoxidasa A (*MAO-A*), que cataliza la desaminación oxidativa de las aminas biogénicas, lo cual disminuye la concentración de estos neurotransmisores en el espacio sináptico y genera un metabolito soluble que se elimina en la orina.³⁶

Por otro lado, estudios recientes han evidenciado una relación entre niveles bajos de serotonina y agresividad: Conner *et al.*,³⁵ en una investigación sobre la metilación del gen *5-HTR1B*, implicado en la codificación del receptor de serotonina 1B, demostraron que la disminución de la actividad del neurotransmisor dada por la metilación del gen precedía un comportamiento agresivo impulsivo. Asimismo, Stadler *et al.*,³⁸ en un estudio sobre la reducción dietaria de triptófano (condición que disminuye la síntesis de serotonina en el SNC), reportaron que reducir súbitamente la ingesta de este aminoácido aumenta el comportamiento agresivo en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las vías serotoninérgicas originadas en el núcleo del rafe magno del tallo cerebral se dirigen hacia la corteza prefrontal e incluyen la región límbica (corteza orbitofrontal y giro cingulado), la amígdala cerebral y el núcleo accumbens, áreas cerebrales que se encargan del comportamiento afectivo, la respuesta emocional y el control de impulsos.⁹ Estudios al respecto han evidenciado disminución en el volumen de la región orbitofrontal y en la amígdala basolateral de ratones con el gen *MAOA* silenciado.³⁷

Otros investigadores que han estudiado las vías serotoninérgicas son Pardini *et al.*,⁴³ quienes encontraron una reducción bilateral en el volumen de la amígdala cerebral, especialmente la izquierda, en individuos agresivos; Rosell & Siever,⁹ quienes establecieron que los cambios morfológicos producto de expresiones faciales de ira y miedo están acompañados de hiperactividad de la amígdala cerebral e hipoactividad del circuito hacia la región límbica de la corteza prefrontal en hombres agresivos, y Meyer-Lindenberg *et al.*,³⁷ quienes, en sujetos portadores del alelo *MAOA-L* (que condiciona menor transcripción enzimática e hiperactividad monoaminérgica), hallaron una reducción en el volumen cortical del giro cingulado, principalmente en la región anterior y en ambas amígdalas cerebrales.

La diversidad de los resultados obtenidos no permite establecer una relación clara entre serotonina y agresividad, pues además existen limitantes dadas por la medición periférica de esta sustancia que no dejan evaluar fielmente su actividad en el SNC. Adicionalmente, en los artículos revisados no hay claridad en cuanto al tipo de agresividad generada por alteraciones en este neurotransmisor, lo que abre la posibilidad de que esta interacción juegue un rol diferente según la agresión desarrollada, sobre todo en individuos con trastornos mentales. Por último, llama la atención que el papel de la serotonina en el comportamiento agresivo puede depender del predominio de hormonas masculinas o femeninas en un individuo según el sexo.²

Se ha establecido que la actividad de las vías dopaminérgicas es mayor en el comportamiento agresivo.

Según Volavka *et al.*,⁴¹ el desarrollo de actitudes agresivas en roedores machos puede estar relacionado con una delección en el gen *MAOA* o en el gen dopaminérgico Catecol-O-Metiltransferasa (*COMT*), así como con polimorfismos en este último (cromosoma 22).

La *COMT* es la enzima responsable del catabolismo de la dopamina, por tanto, cuando sufre una alteración genética funcional incrementa la señalización dopaminérgica. En un estudio al respecto, Soyka³⁹ demostró comportamientos marcadamente violentos en un grupo pequeño de pacientes con esquizofrenia y portadores de un polimorfismo bialélico, el cual consiste en un reemplazo de metionina por valina en el codón 158 del gen *COMT*, que condiciona una actividad enzimática baja. De igual forma, de Almeida *et al.*⁴⁰ determinaron que la farmacoterapia más frecuentemente empleada en humanos con conductas agresivas es la de los antagonistas de la dopamina.

Por otra parte, la testosterona interviene en la modulación del comportamiento social y emocional de los hombres, siendo las amígdalas cerebrales, donde se estimula la desconfianza, y la corteza prefrontal (particularmente la orbitofrontal), donde disminuye la evaluación de la confiabilidad, las regiones del SNC donde esta hormona ejerce mayor actividad en la generación de comportamientos agresivos; la conexión funcional entre estas áreas, que también es importante en el procesamiento de la confianza, es igualmente inhibida por la testosterona. De hecho, se ha visto que su administración en mujeres disminuye la confianza interpersonal, en especial en quienes por lo general confían con facilidad en las otras personas.^{42,44}

En individuos con comportamiento antisocial se ha evidenciado una asociación entre altos niveles de testosterona y baja actividad de las vías serotoninérgicas en la corteza orbitofrontal.⁴⁴ Asimismo, un estudio en hombres sanos evidenció una correlación entre los niveles de testosterona, la activación de la amígdala cerebral y un menor tiempo de reconocimiento de expresiones faciales de temor y de rabia, lo que corrobora la importancia de la testosterona en las respuestas a la amenaza.⁴⁵

Variaciones de los niveles de testosterona en homicidio y agresión

Diferentes estudios han evidenciado cambios en los niveles de testosterona como respuesta a estímulos sociales en diferentes especies, incluyendo los humanos.^{5,46} Asimismo, la testosterona se ha estudiado en el contexto de la competitividad, la agresión, el dominio, la cognición espacial y otros rasgos relacionados con el sexo masculino:⁶⁴ Carre & Olmstead⁴⁷ sugirieron que los cambios agudos de esta hormona son importantes para entender la agresión humana y las diferencias entre sujetos dentro del contexto de la provocación social. De igual forma, Carré *et al.*,⁴⁸ en un estudio de doble ciego controlado con placebo y realizado en 121 hombres sanos, mostraron que la administración de testosterona incrementa el comportamiento agresivo en respuesta a la provocación durante un juego de toma de decisiones; no obstante, este efecto solo se observó en sujetos dominantes y con poco autocontrol.

Es posible que exista relación entre algunos trastornos de las hormonas sexuales y comportamientos criminales, por ejemplo, la teoría evolutiva neuroandrogénica

de Ellis⁵⁸ propone que los andrógenos prenatales y pos-puberales se asocian al comportamiento delictivo. De igual forma, Pasterski *et al.*,⁵⁹ en un estudio realizado en niños de 3 a 11 años con hiperplasia adrenal congénita (HAC) (38 niñas, 29 niños) y en sus hermanos no afectados (25 niñas, 21 niños), encontraron que las niñas con esta condición son más agresivas que sus hermanas no afectadas, lo que sugiere que las concentraciones de andrógenos presentes en el embarazo desempeñan un papel importante en la organización del SNC durante el desarrollo embrionario e influyen en el comportamiento agresivo y en el riesgo de conductas delictivas posteriores, lo cual coincide con lo establecido por Nguyen *et al.*³¹ No obstante, Darke *et al.*⁶³ realizaron una investigación de cohortes en 483 sujetos de ambos sexos con HAC y 12 730 mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en la que demostraron que la presencia de HAC no predice la criminalidad o un mayor riesgo de delincuencia; en esa misma investigación también llamó la atención que en pacientes con SOP se demostró un mayor riesgo de cualquier acto delictivo y crimen violento, lo que sugiere que en mujeres adultas el hiperandrogenismo aumenta la probabilidad de cometer un delito.⁶³ Los resultados contradictorios respecto a la HAC podrían deberse a diferencias en el tipo, la metodología, el tamaño de la muestra y los grupos etarios de estos estudios.^{31,58,59,63}

Spencer *et al.*⁶⁵ realizaron otro trabajo con sujetos de 4 a 11 años en el que compararon puntuaciones de agresión utilizando el Interests, Activities & Temperament Questionnaire-II (IATQ-II) entre pacientes con diagnóstico de HAC (n=81) e individuos sanos (n=72); allí se observó que las niñas con HAC obtuvieron un IATQ-II significativamente mayor que los controles, mientras que en los niños no se encontraron diferencias significativas. En la misma publicación, pero con una muestra poblacional diferente, se describió la relación entre los niveles de testosterona del líquido amniótico y el comportamiento agresivo de los hijos, para lo cual se analizaron las muestras que habían sido obtenidas para el diagnóstico de trisomía 21 en 92 gestantes; finalmente no se encontró relación entre las concentraciones de esta hormona y la agresión en niños y niñas de 3 a 5 años. Al contrario, McCarthy & Arnold⁴⁹ encontraron que los niveles de testosterona prenatal en ratones no solo influyen en los comportamientos reproductivos, sino también en la agresión, el tipo de juego juvenil y los niveles de actividad.

Por otra parte, Thornton *et al.*,⁶¹ en una investigación con monos Rhesus, establecen que los andrógenos prenatales tienen efectos permanentes en los circuitos neuronales que se relacionan con diferenciación sexual y conductas sociales, las cuales siempre son influenciadas por la interacción con otros individuos. Asimismo, estudios en animales han demostrado que la manipulación de andrógenos durante el desarrollo intrauterino modifica los eventos de diferenciación, migración y muerte celular en el SNC, por lo que es posible que la exposición prenatal a excesos de testosterona afecte el comportamiento humano mediante un mecanismo similar.^{49,50}

Por lo general, la testosterona se relaciona con comportamientos agresivos en el sexo masculino; no obstante, se ha demostrado una asociación entre los niveles séricos elevados de esta hormona y rasgos de personalidad antisocial en mujeres adultas.^{51,52} De igual forma, varios

estudios indican que el porcentaje de homicidas según la edad predomina en el rango de 15 a 29 años, lo que puede estar relacionado con los altos niveles de testosterona observados en este grupo etario.³⁻⁵

En la literatura se evidencia la asociación entre testosterona y agresividad, que en algunos casos termina en homicidio. Por ejemplo, Sher & Landers⁶² presentan el reporte de caso de un hombre de 42 años con historial de trastorno bipolar de características psicóticas, ideas suicidas no ejecutadas, consumo de sustancias psicoactivas, hipogonadismo diagnosticado por disfunción eréctil y bajos niveles de testosterona en sangre, quien recibió 200mg de testosterona vía intramuscular cada 2 semanas para el tratamiento de estas afecciones. El paciente refirió sentir "subidas extremas" después de la administración de esta hormona, lo cual fue considerado como un efecto secundario (puntuación de 3, según la escala Adverse Drug Reaction Probability), y aproximadamente 10 horas después de recibir la quinta dosis golpeó a su esposa hasta matarla.⁶²

El uso de esteroides androgénicos anabólicos (EAA) también se ha asociado con homicidios. Estas sustancias son derivados sintéticos de la testosterona que se emplean en tratamientos médicos, mediante diferentes patrones de consumo, para modificar la apariencia física.^{53,63} Uno de los principales hallazgos sobre esta problemática es el de un estudio realizado en Suecia con 3 597 reclusos, en donde se encontró que un gran número de los presos acusados de delitos violentos tenían antecedentes de consumo de EAA.⁵⁵ Otras investigaciones que muestran la relación entre el uso de estos esteroides y el comportamiento criminal también indican que el uso concomitante de otras sustancias como las anfetaminas y el alcohol aumenta el riesgo de violencia.^{54,56,57}

Testosterona en el comportamiento suicida

Aunque se ha reportado que la incidencia de suicidio es mayor en los hombres,⁷² es posible que en ambos sexos los niveles elevados de testosterona tengan alguna relación, pues esta hormona se asocia al desarrollo de comportamientos impulsivos y agresivos, causando una respuesta inadecuada a distintos problemas sociales,⁶⁸ lo que, sumado a otros trastornos mentales como depresión y ansiedad, incrementa el riesgo de suicidio.¹³ Stefansson *et al.*⁶⁶ afirman que mayores niveles de testosterona en plasma y líquido cefalorraquídeo son predictores de tentativa de suicidio en hombres; asimismo, Sher¹⁴ indica que en adolescentes y adultos esta hormona parece asociarse con una conducta agresiva: en los jóvenes los niveles altos se relacionan con tendencias suicidas, mientras que en los adultos los niveles bajos se relacionan con depresión y baja cognición, que también pueden predisponer al suicidio.¹⁴ Sin embargo, el estudio de Stephens *et al.*,⁷¹ realizado en EE. UU. con voluntarios de ambos sexos entre los 18 y los 30 años, encontró que la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal al estrés psicosocial era mucho más elevada y rápida en hombres, lo que sugiere una mejor adaptación a situaciones adversas y propone una relación positiva entre testosterona y baja reactividad del eje.

Aunque algunos estudios evidencian una relación entre niveles séricos bajos de testosterona y trastorno depresivo mayor sin otros factores asociados, los

resultados no son concluyentes. No obstante, existe una relación entre bajas concentraciones de esta hormona y la presencia, por un lado, de distimia en hombres mayores de 60 años y, por el otro, de depresión resistente a tratamiento y depresión mayor en hombres con VIH y sida.¹⁵

En un trabajo prospectivo realizado en EE. UU. con mujeres entre los 18 y los 75 años con diagnóstico de trastorno bipolar y al menos un intento de suicidio, se encontró una relación entre los niveles elevados de testosterona y el número de episodios depresivos mayores; sin embargo, no se logró identificar una relación entre esta hormona y el comportamiento agresivo hacia otros sujetos.⁶⁷

En Croacia se realizó un estudio en un grupo de 120 varones de 18 a 40 años con trastorno esquizofrénico. Los participantes se agruparon en no agresivos/suicidas y agresivos; en el primer grupo se encontró una relación negativa entre los niveles séricos de testosterona y los síntomas de aplanamiento afectivo, alogia, avolición, anhedonia y problemas de atención, y una relación positiva con la agresividad, la excitación y la hostilidad, mientras que en el segundo grupo no se logró demostrar una asociación directa entre testosterona y los síntomas mencionados.¹⁶

Si bien los niveles elevados de testosterona se han relacionado con el intento de suicidio, circunstancias demográficas, psiquiátricas y socioculturales son determinantes en esta conducta.¹⁵ En este sentido, en un trabajo longitudinal realizado entre 1974 y 2014 y en el que se comparan poblaciones orientales (Taiwán, Hong Kong, Japón) y occidentales (Australia y Nueva Zelanda), se observa que las tasas de suicidio fueron similares para hombres y mujeres en el territorio oriental, más no en el occidental, en donde eran más altas en el sexo masculino.⁶⁹ Se cree que la estructura familiar, el sistema de apoyo social y la educación de la mujer asiática favorecen actitudes subordinadas y una mayor reacción impulsiva ante los conflictos del hogar, lo que podría explicar la diferencia del número de suicidios femeninos en las dos regiones mencionadas. A su vez, factores como la pérdida del trabajo y los problemas financieros son precipitantes de suicidio más comunes en los hombres orientales que en los occidentales.^{69,70}

Conclusiones

La información encontrada sugiere que sí existe una asociación entre los niveles de testosterona y el desarrollo de comportamientos agresivos, homicidas y suicidas.

En individuos con comportamientos agresivos se evidencia disminución del volumen de la corteza orbitofrontal y la amígdala cerebral; hipoactividad de las proyecciones hacia la región límbica de la corteza prefrontal, y aumento de la actividad del núcleo basolateral de la amígdala. Asimismo, los niveles circulantes de testosterona se relacionan directamente con la activación de las amígdalas cerebrales y de sus interconexiones neuronales en respuesta a estímulos externos, lo que también podría ser determinante en la generación de reacciones agresivas.

La evidencia encontrada indica relación entre niveles elevados de testosterona y agresión en la mujer, pues las investigaciones realizadas en mujeres con HAC y SOP plantean que el aumento de la exposición a los

andrógenos en la vida prenatal o en la vida adulta incrementa el comportamiento agresivo.

Llama la atención el vínculo entre el uso de EAA y comportamientos violentos, por lo que es necesario realizar más estudios al respecto que permitan concluir la conveniencia de un mayor control en la distribución de estas sustancias.

Si bien es innegable la importancia de factores socioculturales en el suicidio, varios trabajos demuestran que existe una relación entre este comportamiento y las variaciones de los niveles de testosterona. De esta forma, entender la asociación entre testosterona y factores como la edad, los trastornos mentales y otras patologías es necesario y, por tanto, una motivación para realizar estudios que permitan comprender mejor el papel de los andrógenos en la neurobiología de la agresión contra sí mismo; los resultados podrían contribuir al desarrollo de estrategias para predecir y prevenir la conducta suicida.

Este trabajo destaca la importancia del papel biológico de la testosterona en la ejecución de comportamientos agresivos, homicidas y suicidas, además la evidencia recolectada confirma la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la interacción entre la neurobiología de la agresión y los múltiples factores ambientales y socioculturales que determinan la conducta agresiva del individuo y sus posibles desenlaces, un apremiante campo de intervención en salud pública.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Allen JJ, Anderson CA. Aggression and violence: definitions and distinctions. In: Sturney P, editor. *The Wiley Handbook of Violence and Aggression*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2017.
2. Runions KC, Morandini HAE, Rao P, Wong JWY, Kolla NJ, Pace G, *et al.* Serotonin and aggressive behaviour in children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;139(2):117-44. <http://doi.org/c2pr>.
3. Banwari M. Twenty-three years (1993-2015) of homicide trends in the Transkei region of South Africa. *Med Sci Law*. 2018;58(1):47-54. <http://doi.org/crjg>.
4. De la Hoz-Bohórquez GA. Comportamiento del homicidio. Colombia, Forensis Datos Para La Vida. 2017 [cited 2020 May 21];18(1):100-152. Available from: <https://bit.ly/3bRzhi3>.
5. United Nations Office on Drugs and Crime. Global study on homicide 2013 Trends, Contexts, data. Viena: United Nations publication; 2014 [cited 2018 Mar 25]. Available from: <https://bit.ly/1ITWEvh>.
6. Goldey KL, van Anders SM. Sexual modulation of testosterone: insights for humans from across species. *Adapt Human Behav Physiol*. 2015;1:93-123. <http://doi.org/crhm>.
7. Roselli CE. Neurobiology of gender identity and sexual orientation. *J Neuroendocrinol*. 2017;30(7):e12562. <http://doi.org/crjd>.

8. Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, Whelan A, Anderson RA, Wallace WH. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One*. 2014;9(10):e109346. <http://doi.org/f6tfbx>.
9. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr*. 2015;20(3):254-79. <http://doi.org/czh5>.
10. Yildirim BO, Derksen JJ. A review on the relationship between testosterone and life-course persistent antisocial behavior. *Psychiatry Res*. 2012;200(2):984-1010. <http://doi.org/czqf>.
11. Casullo MM. Ideaciones y comportamientos suicidas en adolescentes: una urgencia social. *Anu investig*. 2005;12:173-82.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Suicidio. Ginebra: OMS; 2018 [cited 2018 Mar 25]. Available from: <https://bit.ly/2trJUV0>.
13. Zhang J, Jia CX, Wang LL. Testosterone differs between suicide attempters and community controls in men and women of China. *Physiol Behav*. 2015;141:40-5. <http://doi.org/f6263j>.
14. Sher L. Low testosterone levels may be associated with suicidal behavior in older men while high testosterone levels may be related to suicidal behavior in adolescents and young adults: a hypothesis. *Int J Adolesc Med Health*. 2013;25(3):263-8. <http://doi.org/crhs>.
15. Johnson JM, Nachtigall LB, Stern TA. The effect of testosterone levels on mood in men: a review. *Psychosomatics*. 2013;54(6):509-14. <http://doi.org/f5jm54>.
16. Sisek-Šprem M, Križaj A, Jukić V, Milošević M, Petrović Z, Herceg M. Testosterone levels and clinical features of schizophrenia with emphasis on negative symptoms and aggression. *Nord J Psychiatry*. 2014;69(2):102-9. <http://doi.org/crhw>.
17. Nguyen TV, McCracken JT, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Ducharme S. A testosterone-related structural brain phenotype predicts aggressive behavior from childhood to adulthood. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:109-18. <http://doi.org/f75t48>.
18. Popma A, Vermeiren R, Geluk CA, Rinne T, van den Brink W, Knol DL, *et al*. Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):405-11. <http://doi.org/d76jpp>.
19. Nguyen TV. Developmental effects of androgens in the human brain. *J Neuroendocrinol*. 2018;30(2):e12486. <http://doi.org/gc22tw>.
20. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in male physiology. *Physiol Rev*. 2017;97(3):995-1043. <http://doi.org/gbhfk7>.
21. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM. The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav*. 2008;53(5):613-26. <http://doi.org/fkv8g8>.
22. Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(3):R139-55. <http://doi.org/crjh>.
23. Biegón A, Kim SW, Alexoff DL, Jayne M, Carter P, Hubbard B, *et al*. Unique distribution of aromatase in the human brain: in vivo studies with PET and [N-methyl-11C]vorozole. *Synapse*. 2010;64(11):801-7. <http://doi.org/dqjpkks>.
24. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29(2):169-81. <http://doi.org/bhfvnd>.
25. Evuarherhe OM, Leggett JD, Waite EJ, Kershaw YM, Atkinson HC, Lightman SL. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat. *J Physiol*. 2009;587(12):2977-85. <http://doi.org/d7tvsq>.
26. Arevalo MA, Azcoitia I, Gonzalez-Burgos I, Garcia-Segura LM. Signaling mechanisms mediating the regulation of synaptic plasticity and memory by estradiol. *Horm Behav*. 2015;74:19-27. <http://doi.org/f7sjcv>.
27. Scott HM, Mason JI, Sharpe RM. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev*. 2009;30(7):883-925. <http://doi.org/d39927>.
28. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(1):65-91. <http://doi.org/bp6rww>.
29. Welker KM, Lozoya E, Campbell JA, Neumann CS, Carré JM. Testosterone, cortisol, and psychopathic traits in men and women. *Physiol Behav*. 2014;129:230-6. <http://doi.org/f5394s>.
30. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress reactivity. *Stress*. 2017;20(5):476-94. <http://doi.org/crgw>.
31. Nguyen TV, Lew J, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Fonov VS, *et al*. Sex-specific associations of testosterone with prefrontal-hippocampal development and executive function. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76:206-17. <http://doi.org/f9qzwp>.
32. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hopes and hopes. *Drugs*. 2014;74(11):1195-207. <http://doi.org/f6pd4t>.
33. Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. Sensitive RIA measures testosterone concentrations in prepubertal and pubertal children comparable to tandem mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(4):341-4. <http://doi.org/f3n3cb>.
34. Glick AR. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;27(2):143-50. <http://doi.org/crjb>.
35. Conner TS, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(1):67-78. <http://doi.org/brkqcg>.
36. Dorfman HM, Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW. Neurobiological mechanisms for impulsive-aggression: the role of MAOA. In: Miczek K, Meyer-Lindenberg A, editors. *Neuroscience of Aggression*. Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 17. Berlin: Springer; 2013. <http://doi.org/ct4v>.
37. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri A, Pezawas L, Blasi G, *et al*. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *PNAS*. 2006;103(16):6269-74. <http://doi.org/ck3rz5>.
38. Stadler C, Zepf FD, Demisch L, Schmitt M, Landgraf M, Poustka F. Influence of rapid tryptophan depletion on laboratory-provoked aggression in children with ADHD. *Neuropsychobiology*. 2007;56(2-3):104-10. <http://doi.org/bpgsnj>.
39. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37(5):913-20. <http://doi.org/fdx3rf>.
40. de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol*. 2005;526(1-3):51-64. <http://doi.org/b7s47z>.
41. Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1036:393-8. <http://doi.org/ccbz6z>.
42. Bos PA, Terburg D, van Honk J. Testosterone decreases trust in socially naïve humans. *PNAS*. 2010;107(22):9991-5. <http://doi.org/dwqdw3>.
43. Pardini DA, Raine A, Erickson K, Loeber R. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry*. 2014;75(1):73-80. <http://doi.org/f5kq8f>.

44. Volman I, Toni I, Verhagen L, Roelofs K. Endogenous testosterone modulates prefrontal-amygdala connectivity during social emotional behavior. *Cereb Cortex*. 2011;21(10):2282-90. <http://doi.org/b268bh>.
45. Derntl B, Windischberger C, Robinson S, Kryspin-Exner I, Gur RC, Moser E, *et al*. Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is associated with testosterone. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(5):687-93. <http://doi.org/fhc3ch>.
46. Zilioli S, Bird BM. Functional significance of men's testosterone reactivity to social stimuli. *Front Neuroendocrinol*. 2017;47:1-18. <http://doi.org/gb3cr6>.
47. Carre JM, Olmstead NA. Social neuroendocrinology of human aggression: examining the role of competition-induced testosterone dynamics. *Neuroscience*. 2015;286:171-86. <http://doi.org/f8k6d9>.
48. Carré JM, Geniole SN, Ortiz TL, Bird BM, Videto A, Bonin PL. Exogenous testosterone rapidly increases aggressive behavior in dominant and impulsive men. *Biol Psychiatry*. 2017;82(4):249-56. <http://doi.org/gbrr4c>.
49. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci*. 2011;14(6):677-83. <http://doi.org/chtxnX>.
50. De Vries GJ, Simerly RB. Anatomy, development, and function of sexually dimorphic neural circuits in the mammalian brain. *Horm Brain Behav*. 2002;4:137-91. <http://doi.org/ffb6nq>.
51. Tajima-Pozo K, Bayon C, Diaz-Marsá M, Carrasco JL. Correlation between personality traits and testosterone concentrations in healthy population. *Indian J Psychol Med*. 2015;37(3):317-21. <http://doi.org/crhv>.
52. Assari S, Caldwell CH, Zimmerman MA. Sex differences in the association between testosterone and violent behaviors. *Trauma Mon*. 2014;19(3):e18040. <http://doi.org/dqXg>.
53. Zahnow R, Mcveigh J, Bates G, Hope V, Kean J, Campbell J, *et al*. Identifying a typology of men who use anabolic androgenic steroids (AAS). *Int J Drug Policy*. 2018;55:105-12. <http://doi.org/crh4>.
54. Dunn M, Bartle J, McKay FH. Exploring judicial opinion on the relationship between anabolic-androgenic steroid use and violent offending. *Perform Enhanc Heal*. 2016;5(1):31-3. <http://doi.org/crh5>.
55. Lundholm L, Käll K, Wallin S, Thiblin I. Use of anabolic androgenic steroids in substance abusers arrested for crime. *Drug Alcohol Depend*. 2010;111(3):222-6. <http://doi.org/c2q5cp>.
56. Klötz F, Petersson A, Hoffman O, Thiblin I. The significance of anabolic androgenic steroids in a Swedish prison population. *Compr Psychiatry*. 2010;51(3):312-8. <http://doi.org/dr6shq>.
57. Skårberg K, Nyberg F, Engström I. Is there an association between the use of anabolic-androgenic steroids and criminality? *Eur Addict Res*. 2010;16(4):213-9. <http://doi.org/cw5f79>.
58. Ellis L. A theory explaining biological correlates of criminality. *Eur J Criminol*. 2005;2(3):287-315. <http://doi.org/dz3pbq>.
59. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav*. 2007;52(3):368-74. <http://doi.org/d978sh>.
60. Ohlsson-Gotby A, Nordenström A, Falhammar H, Nordenskjöld A, Linden-Hirschberg A, Frisén L, *et al*. Congenital adrenal hyperplasia, polycystic ovary syndrome and criminal behavior: a Swedish population based study. *Psychiatry Res*. 2015;229(3):953-9. <http://doi.org/f3pnsn>.
61. Thornton J, Zehr JL, Loose MD. Effects of prenatal androgens on rhesus monkeys: A model system to explore the organizational hypothesis in primates. *Horm Behav*. 2009;55(5):633-45. <http://doi.org/bfdhbh>.
62. Sher L, Landers S. Bipolar disorder, testosterone administration, and homicide: a case report. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):215-6. <http://doi.org/crhx>.
63. Darke S, Torok M, Duflou J. Sudden or unnatural deaths involving anabolic-androgenic steroids. *J Forensic Sci*. 2014;59(4):1025-8. <http://doi.org/crh3>.
64. Crespi BJ. Oxytocin, testosterone, and human social cognition. *Biol Rev*. 2016;91(2):390-408. <http://doi.org/f8hs29>.
65. Spencer D, Pasterski V, Neufeld S, Glover V, Connor TG, Hindmarsh PC, *et al*. Prenatal androgen exposure and children's aggressive behavior and activity level. *Horm Behav*. 2017;96:156-65. <http://doi.org/gcrtmb>.
66. Stefansson J, Chatzittofis A, Nordström P, Arver S, Åsberg M, Jokinen J. CSF and plasma testosterone in attempted suicide. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:1-6. <http://doi.org/f3t476>.
67. Sher L, Grunebaum MF, Sullivan GM, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ, *et al*. Association of testosterone levels and future suicide attempts in females with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:98-102. <http://doi.org/f5836b>.
68. Rice TR, Sher L. Adolescent suicide and testosterone. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;29(4). <http://doi.org/crhr>.
69. Snowdon J, Chen YY, Zhong B, Yamauchi T. A longitudinal comparison of age patterns and rates of suicide in Hong Kong, Taiwan and Japan and two western countries. *Asian J Psychiatr*. 2018;31:15-20. <http://doi.org/crht>.
70. Phillips MR, Yang G, Zhang Y, Wang L, Ji H, Zhou M. Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy study. *Lancet*. 2002;360(9347):1728-36. <http://doi.org/fdgqhz>.
71. Stephens MA, Mahon PB, McCaul ME, Wand GS. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;66:47-55. <http://doi.org/f8g22c>.
72. Cole-King A, Platt S. Suicide prevention for physicians: identification, intervention and mitigation of risk. *Medicine*. 2017;45(3):131-4. <http://doi.org/crhq>.