

I. Olza  
M. J. Velilla  
C. Paumard  
A. Bonals

Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Correspondencia:

I. Olza  
Servicio de Psiquiatría Infanto-Juvenil  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa  
Avda. San Juan Bosco, 15  
50009 Zaragoza

Tratamiento  
psicofarmacológico de la  
conducta agresiva en niños y  
adolescentes disociales

*Psychopharmacological  
treatment of aggressive  
behaviour in disocial children  
and adolescents*

**RESUMEN**

Hay pocos estudios que investiguen directamente la eficacia de los psicofármacos para tratar la agresividad infantil. A pesar de ello, la polifarmacia es una práctica frecuente en los trastornos de conducta. Existen indicios de que una alteración de la serotonina favorece la conducta agresiva en los niños disociales y en los hiperactivos agresivos. Sin embargo, la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina para el control de la agresividad en los niños y adolescentes no ha sido probada. El litio sigue siendo el tratamiento mejor estudiado, pero todavía no se han identificado los marcadores de respuesta al mismo. Los antiepilépticos son de elección, siempre que exista una alteración del EEG, pero no está claro su eficacia cuando el EEG es normal. El metilfenidato puede ser una opción válida en adolescentes disociales. La hospitalización y el placebo también deberían ser considerados para disminuir la conducta agresiva.

**PALABRAS CLAVE**

Agresividad; Conducta disocial; Farmacoterapia.

**ABSTRACT**

*There are few studies on psychopharmacological treatment of aggressive behaviour in children and adolescents with conduct disorder. Nonetheless, polypharmacy is a common practice. Recently, serotonergic system dysfunction has been related to aggressiveness in disocial and hyperkinetic children but serotonin uptake inhibitors have not yet proved effective. Lithium carbonate is still the best studied treatment. Antiepileptic medication also used but mainly as the first treatment when there is a pathological EEG, although its role in the absence of pathology is still unclear. Methylphenidate is sometimes efficient in disocial adolescents. Hospitalization and placebo effects should also be considered.*

## KEY WORDS

*Aggressive behaviour treatment; Pharmacotherapy;  
Conduct disorder.*

## INTRODUCCIÓN

Hay pocos estudios en los últimos años que investiguen directamente la eficacia de los psicofármacos para tratar la agresividad infantil. A pesar de ello, la polifarmacia es una práctica frecuente en los trastornos de conducta. La conducta agresiva en la infancia y en la adolescencia es uno de los principales motivos de consulta en las unidades de Psiquiatría Infanto-Juvenil. La mayoría de las veces la conducta crónicamente agresiva se presenta en pacientes diagnosticados de trastorno disocial, pero también suele existir en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y en otras patologías. Aunque la agresividad es tan sólo uno de los síntomas del trastorno, suele ser el que más preocupación genera en padres y cuidadores, debido a las consecuencias que acarrea. Con frecuencia, las agresiones a los otros son motivo de expulsión del centro escolar, cambio de residencia, internamiento, o incluso constitutivas de delito. La *agresividad explosiva o impulsiva* —en mayor grado que la agresividad premeditada— que padecen estos pacientes suele dificultar enormemente las intervenciones psicosociales que se intentan llevar a cabo. Por todo ello, el tratamiento de la impulsividad y de la agresividad explosiva es uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de la conducta antisocial y constituye todo un reto en la práctica clínica.

El *objetivo* de este artículo es presentar una revisión bibliográfica de los avances más recientes en el tratamiento psicofarmacológico de la agresividad en la infancia y la adolescencia.

## BASES BIOLÓGICAS DE LA AGRESIVIDAD

En los últimos años, la investigación sobre la conducta agresiva ha experimentado un gran avan-

ce. Cada vez es mayor el conocimiento de la base biológica de la conducta agresiva de tipo impulsivo o explosivo.

Desde esta perspectiva biológica, la agresividad puede ser debida a:

1. Un aumento de los impulsos agresivos (como sucede en la patología de origen epiléptico).
2. Un aumento de la reactividad emocional a los estímulos ambientales.
3. Un déficit de los mecanismos inhibitorios de la conducta (control de impulsos), que como veremos más adelante se ha relacionado con el déficit de serotonina <sup>(1)</sup>.

La regulación de las conductas tiene lugar en el sistema límbico y en los lóbulos frontales y temporales. El neurotransmisor que parece estar más implicado en la regulación de la agresividad es la serotonina. Diversos estudios han asociado una disfunción serotoninérgica con la conducta agresiva, tanto en animales como en personas. En concreto, parece que una disminución global de serotonina en el sistema límbico hipotalámico se asocia con las conductas suicidas o impulsivas agresivas en pacientes con trastornos afectivos o de la personalidad y que una disminución de la función del receptor postsináptico en esta región cerebral puede ser un importante marcador biológico de estas conductas <sup>(2, 3)</sup>.

En sujetos varones sanos, se ha observado una relación inversa entre la función serotoninérgica central y la agresividad y hostilidad similar a la observada en los estudios que usaban poblaciones violentas o agresivas, pero no así en las mujeres <sup>(4)</sup>.

Algunos autores sugieren que las conductas autoagresivas en pacientes con trastornos de la personalidad son debidas a un aumento de la agresividad, más que a una ideación propiamente suicida <sup>(5)</sup>. También se ha propuesto que la alteración serotoninérgica causa la impulsividad y la agresividad explosiva y que la actividad noradrenérgica marca la dirección de la agresividad <sup>(1)</sup>.

La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en muestras de pacientes adultos con trastornos afectivos o de la personalidad. En las muestras de adolescentes y niños estudiados, los hallazgos obtenidos sugieren la existencia de diferencias biológicas entre los dos subtipos de trastorno disocial,

196 definidos en la DSM-IV, el trastorno disocial de inicio en la infancia y el de inicio en la adolescencia <sup>(6)</sup>. Así, Unis et al <sup>(7)</sup> llevaron a cabo un estudio sobre 43 adolescentes varones que estaban internados en una residencia para delincuentes juveniles. Investigaron la relación entre los niveles de serotonina plaquetar y sérica y el tipo de trastorno de conducta, la severidad de la agresión y la alteración de las habilidades sociales. La recaptación de serotonina plaquetaria estaba más alterada en los adolescentes con trastorno de conducta de inicio en la infancia que en los de inicio en la adolescencia. La alteración se correlacionó directamente con la agresividad y el déficit de habilidades sociales.

Halperin et al <sup>(8)</sup> estudiaron a 50 niños y adolescentes diagnosticados de trastorno hiperactivo. Midióron la respuesta de prolactina a la administración de fenfluramina (agonista serotoninérgico). En estudios con adultos, esta respuesta se correlaciona de manera inversa con la agresividad. Obtuvieron diferencias significativas entre los niños agresivos y los que no lo eran, pero no así en los adolescentes, donde no se hallaron diferencias. Este hallazgo también apoya la hipótesis de que el desarrollo de la función serotoninérgica sea diferente entre los chicos agresivos y los que no lo son.

### **PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

No hay un tratamiento único para la agresividad. La conducta agresiva debería ser tratada tras haber diagnosticado la enfermedad psiquiátrica subyacente. En general, la agresividad responde mejor a la medicación si acontece en el curso de un trastorno por déficit de atención con hiperactividad, psicosis, trastorno bipolar de inicio en la adolescencia y agresividad ictal, si no no está claro que vaya a responder a la medicación <sup>(9)</sup>.

En los trastornos de conducta es frecuente el elevado uso de polifarmacia <sup>(10)</sup>. A pesar de ello, los estudios sobre el tratamiento de la agresividad en la infancia y la adolescencia son escasos. Como

señalaba Kazdin <sup>(11)</sup> en su excelente revisión sobre el tema, los estudios a menudo incluyen poblaciones donde se mezclan los trastornos por déficit de atención con una conducta agresiva con los trastornos antisociales propiamente dichos. El mismo autor mencionaba como en estos estudios no se suelen valorar los efectos secundarios de la medicación, ni la cumplimentación de la misma, ni la actitud de los padres hacia el tratamiento, aspectos cruciales a la hora de medicar a los niños. Además, la evaluación de los resultados se suele hacer desde una posición parcial, como es la puntuación en las escalas de agresividad, olvidando con frecuencia el llevar a cabo una valoración del rendimiento global. Esto es de especial relevancia, ya que muchas veces fármacos que disminuyen la agresividad pueden afectar al rendimiento académico o a otros aspectos de la vida del niño (por ejemplo, debido a la sedación).

También son necesarios más estudios que identifiquen los posibles marcadores biológicos y aspectos ambientales que permitan identificar qué pacientes responderán mejor al tratamiento psicofarmacológico, cuáles se beneficiarán de una intervención psicosocial, y cuándo son necesarios ambos abordajes <sup>(12)</sup>.

### **Litio**

El carbonato de litio es el tratamiento que ha mostrado una mayor efectividad en la disminución de la conducta agresiva, y tal vez por ello también ha sido el más estudiado <sup>(13)</sup>. Aunque se ha avanzado algo en el conocimiento de las indicaciones, dosis terapéuticas y seguridad del litio en niños agresivos y adolescentes con trastornos de conducta, todavía hay muy pocos estudios doble ciego con placebo. Los principales están en desacuerdo sobre la eficacia del litio para reducir la agresividad. Las diferencias en la duración del tratamiento y el tipo de paciente pueden ser la causa de los diferentes resultados.

En un estudio doble ciego en niños hospitalizados agresivos (n = 50), con una edad media de 9 años, el litio fue superior al placebo en el control de la agresividad. La dosis media fue de 1.248 mg y la concentración en suero 1,12 meq/L <sup>(14)</sup>.

Sin embargo, en un estudio doble ciego más reciente llevado a cabo por Rifkin et al <sup>(15)</sup> con 33 adolescentes con trastorno de conducta, 12-17 años, no se obtuvieron diferencias significativas entre el litio y el placebo. Malone et al <sup>(16)</sup> en un estudio abierto, en 8 niños de 9 a 16 años, tras cuatro semanas de tratamiento con litio, observaban una mejoría y una reducción de las puntuaciones en la escala de agresividad.

Los estudios revisados no son comparables ya que incluyen pacientes de diferentes edades y valoran la mejoría de distintas maneras. Por ello, se necesitan estudios más sistemáticos que confirmen la utilidad del litio para el control de la agresividad en los pacientes diagnosticados de trastornos de conducta.

### Antiepilépticos

Los antiepilépticos son de elección en los pacientes que además de conducta agresiva tienen alteraciones en el EEG. En los que tienen un EEG normal, tan sólo el valproato, la carbamacepina y la difenilhidantoína han demostrado cierta eficacia en los adultos con trastornos de la personalidad <sup>(17)</sup>. Sin embargo, los estudios en niños son escasos y en general de tipo abierto.

Donovan et al <sup>(18)</sup> trataron a 10 adolescentes que presentaban explosiones de enfado crónicas y labilidad afectiva con divalproato. A las cinco semanas del tratamiento todos habían mejorado. Al dejar la medicación, seis de ellos volvieron a recaer en un breve período de tiempo.

En un estudio doble ciego <sup>(19)</sup> se trató a 22 niños, de 5 a 12 años de edad, hospitalizados por agresividad refractaria y explosividad, que habían sido diagnosticados de trastorno de conducta. Durante las dos primeras semanas se les trató con placebo, y luego se hicieron dos grupos paralelos, uno con placebo y otro con carbamacepina a dosis que oscilaban entre 400 y 800 mg. Los efectos secundarios con carbamacepina fueron frecuentes. La carbamacepina no demostró ser superior al placebo.

La difenilhidantoína no ha demostrado su eficacia en los niños <sup>(20)</sup>. La posible utilidad de los nuevos antiepilépticos como la lamotrigina o la

gabapentina para el control de la agresividad todavía no ha sido estudiada.

### Neurolépticos

En el clásico estudio de Campbell de 1984, se demostró una eficacia de haloperidol similar al litio en el tratamiento de la conducta agresiva en niños. Sin embargo, la importancia de los efectos secundarios desaconseja su uso, dados los riesgos que conlleva.

Los neurolépticos atípicos, como la risperidona, han demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la agresividad, relacionada con las psicosis infantiles y el autismo <sup>(21)</sup>; sin embargo, todavía no hay estudios controlados sobre su eficacia en pacientes disociales o hipercinéticos agresivos, salvo alguna comunicación anecdótica. No obstante, dado los buenos resultados que están dando en pacientes adultos con trastorno de la personalidad, es presumible que puedan ser también de utilidad en algunos adolescentes o niños.

### Estimulantes

El metilfenidato ha demostrado ser útil en el control de las conductas antisociales de los niños hipercinéticos <sup>(22)</sup>. Su utilidad en los adolescentes disociales sin historia previa de trastorno hipercinético no estaba clara. Recientemente, Klein et al <sup>(23)</sup> llevaron a cabo un estudio doble ciego con metilfenidato en 84 niños con trastorno de conducta de 6 a 15 años. Dos tercios de los pacientes tenían, además, un trastorno por déficit de atención con hiperactividad. De manera aleatoria se les dividió en dos grupos, a unos se les trató con placebo y a otros con metilfenidato (hasta 60 mg). La conducta fue evaluada por los padres, maestros y clínicos y también mediante observación directa en clase. En contra de lo que se esperaba, las puntuaciones específicas de comportamiento disocial disminuyeron significativamente con metilfenidato, independientemente de la severidad del trastorno hipercinético. Según estos autores, el metilfenidato debería ser reconsiderado como una opción terapéutica válida en el tratamiento de la agresividad de los adolescentes disociales.

## 198 **Placebo**

Muchos de los niños que son hospitalizados por agresividad crónica inician tratamiento psicofarmacológico nada más ingresar. Algunos autores se han planteado cual es la eficacia de la hospitalización per se y del placebo en la mejoría de la conducta agresiva. En un estudio con niños y adolescentes hospitalizados por agresividad grave crónica con trastorno de conducta, el 47% mejoró significativamente tras dos semanas de tratamiento con placebo<sup>(24)</sup>. Este estudio propone que el tratamiento psicofarmacológico no se debería iniciar inmediatamente, ya que la mejora debida a la hospitalización se puede atribuir de manera errónea a los psicofármacos, medicando de manera innecesaria al niño.

Otro estudio intentó identificar posibles marcadores de respuesta al placebo en niños hospitalizados por conducta agresiva<sup>(25)</sup>. En general, los que respondían al placebo eran los que tenían una mayor problemática social y venían de hogares violentos o con padres criminales. Por el contrario, los que no respondían al placebo presentaban más síntomas de hiperactividad.

## **ISRS**

El avance de las investigaciones sobre el papel de la serotonina, en la conducta agresiva, ha favorecido la realización de estudios sobre la posi-

ble utilidad de los inhibidores selectivos de la recaptación, como tratamiento específico de la agresividad. La utilidad de la fluoxetina ha quedado establecida en animales<sup>(26)</sup> y en varios estudios realizados con poblaciones de adultos<sup>(27, 28)</sup>. La sertralina también ha resultado eficaz para el tratamiento de la irritabilidad y la agresividad en un estudio abierto realizado con pacientes adultos, diagnosticados de trastorno de la personalidad<sup>(29)</sup>.

Sin embargo, el único estudio que hemos encontrado realizado con adolescentes presentaba unos resultados contrarios a los de los adultos. Constantino et al<sup>(30)</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo sobre la conducta agresiva de 19 adolescentes hospitalizados, que fueron tratados con distintos ISRS (fluoxetina, paroxetina o sertralina) a dosis estándar, durante un mínimo de 5 semanas. No observaron diferencias significativas en la conducta agresiva. Doce de los 19 pacientes mostraron síntomas hetero o autoagresivos durante el tratamiento. Las agresiones verbales, físicas hacia objetos y autoagresiones resultaron ser más frecuentes con la medicación, sin que hubiera cambios en las agresiones hacia los demás. Los pacientes que previamente eran más agresivos tampoco obtuvieron mayor mejoría con el tratamiento.

## **Otros**

Los antidepresivos tricíclicos tampoco han demostrado su eficacia en el tratamiento de la con-

**Tabla 1** Estudios clínicos sobre psicofarmacología de la agresividad en niños y adolescentes

<i>Fármaco</i>	<i>Estudio</i>	<i>Tipo</i>	<i>n</i>	<i>Conclusión</i>
1. Litio	Campbell et al, 1995	Doble ciego	50	Superior al placebo
	Rifkin et al, 1997	Doble ciego	33	Igual que placebo
	Malone et al, 1994	Abierto	8	Mejoría con litio
2. Antiepilépticos				
	— Valproato	Donovan et al, 1997	Abierto	10
— Carbamacepina	Cueva et al, 1997	Doble ciego	22	Igual que placebo
3. Neurolépticos	Campbell et al, 1984	Doble ciego		
4. Estimulantes	Hinshaw et al, 1992	Doble ciego	22	Mejoría
5. Placebo	Malone et al, 1997	Abierto		
	Sánchez et al, 1994	Abierto, marcadores		
6. IRSS	Constantino et al, 1997	Abierto	19	No mejoría

ducta agresiva en la infancia <sup>(11)</sup>. Las benzodiazepinas tienen un efecto antiagresivo secundario e inmediato fruto de la sedación, pero, en general, se desaconseja su uso en niños, debido a la disminución del rendimiento y a los riesgos asociados.

Los estudios sobre los posibles efectos antiagresivos de la clonidina y de los betabloqueantes en los niños son prácticamente inexistentes <sup>(31, 32)</sup>.

## CONCLUSIONES

Existen indicios de que una alteración de la serotonina favorece la conducta agresiva en los ni-

ños disociales y en los hiperactivos agresivos. Sin embargo, la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina para el control de la agresividad en los niños y adolescentes no ha sido probada. El litio sigue siendo el tratamiento mejor estudiado, pero todavía no se han identificado los marcadores de respuesta al mismo. Los antiepilépticos son de elección, siempre que exista una alteración del EEG, pero no está claro su eficacia cuando el EEG es normal. El metilfenidato puede ser una opción válida en adolescentes disociales. La hospitalización y el placebo también deberían ser considerados para disminuir la conducta agresiva.

199

## BIBLIOGRAFIA

1. Carrasco Perera JL, Sáiz Ruiz J. Biología de las conductas violentas. En: La violencia y sus víctimas. Monografías de Psiquiatría 1998;X(1):2-5.
2. Coccaro EF. Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7(1):3-12.
3. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, Hauger RL. Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154(10):1430-5.
4. Cleare AJ, Bond AJ. Does central serotonergic function correlate inversely with aggression? A study using D-fenfluramine in healthy subjects. *Psychiatry Res* 1997;69(2-3):89-95.
5. New AS, Trestman RL, Mitropoulou V, Benishay DS, Coccaro E, Silverman J, Siever LJ. Serotonergic function and self-injurious behavior in personality disorder patients. *Psychiatry Res* 1997;69(1):17-26.
6. American Psychiatric Association. DSM-IV. Editorial Masson; 1995.
7. Unis AS, Cook EH, Vincent JG, Gjerde DK, Perry BD, et al. Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biol Psychiatry* 1997;42(7):553-9.
8. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, Gabriel S. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997;41(6):682-9.
9. Connor DF, Steingard RJ. A clinical approach to the pharmacotherapy of aggression in children and adolescents. *Ann NY Acad Sci* 1996;794:290-307.
10. Connor DF, Ozbayrak KR, Kusiak KA, Caponi AB, Melloni RH Jr. Combined pharmacotherapy in children and adolescents in a residential treatment center. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(2):248-54.
11. Kazdin AE. Tratamiento de la conducta antisocial en la infancia y la adolescencia. Barcelona: Editorial Martínez Roca; 1988.
12. Campbell M, Cueva JE. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past seven years. Part II. *J Am Acad of Child Adol Psych* 1995;34(10):1262-72.
13. Campbell M, Kantafaris V, Cueva JE. An update on the use of lithium carbonate in aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995;31(1):93-102.
14. Campbell M, Adams PB, Small AM, Kantafaris V, Silva RR, Shell J, Perry R, Overall JE. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo controlled study. *J Am Acad Child Adol Psych* 1995;34(4):445-53.
15. Rifkin A, Karajgi B, Dicker R, Perl E, Boppana V, Hasan N, Pollack S. Lithium treatment of conduct disorders in adolescents. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):554-5.
16. Malone RP, Luebbert J, Pena-Ariet M, Biesecker K, Delaney MA. The Overt Aggression Scale in a study of lithium in aggressive conduct disorder. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30(2):215-8.
17. Barratt ES, Stanford MS, Felthous AR, Kent TA. The effects of phenytoin on impulsive and premeditated aggression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;(5):341-9.
18. Donovan SJ, Susser ES, Nunes EV, Stewart JW, Quitkin FM, Klein DF. Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. *J Clin Psychiatry* 1997;58(1):12-5.

- 200
19. Cueva JE, Overall JE, Small AM, Armenteros JL, Perry R, Campbell M. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo controlled study. *J Am Acad Child Adol Psych* 1996;35(4):480-90.
  20. Fava M. Psychopharmacological treatment of pathologic aggression. *Psychiatric Clin North Am* 1997;20(2):427-51.
  21. Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Dis* 1997;27(3):313-23.
  22. Hinshaw SP, Heller T, McHale JP. Covert antisocial behavior in boys with attention-deficit hyperactivity disorder: external validation and effects of methylphenidate. *J Consult Clin Psychol* 1992;60(2):274-81.
  23. Klein RG, Abikoff H, Klass E, Ganeles D, Seese LM, Pollack S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(12):1073-80.
  24. Malone RP, Luebbert JF, Delaney MA, Biesecker KA, Blaney BL, Rowan AB, Campbell M. Nonpharmacological response in hospitalized children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adol Psych* 1997;36(2):242-7.
  25. Sánchez LE, Armenteros JL, Small AM, Campbell M, Adams PB. Placebo response in aggressive children with conduct disorder. *Psychopharmacol Bull* 1994;30(2):209-13.
  26. Dodman NH, Donnelly R, Shuster L, Mertens P, Rand W, Miczek K. Use of fluoxetine to treat dominance aggression in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209(9):1585-7.
  27. Fuller RW. The influence of fluoxetine on aggressive behavior. *Neuropsychopharmacol* 1996;14(2):77-81.
  28. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL. Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1997;42(7):546-52.
  29. Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994;55(4):137-41.
  30. Constantino JN, Liberman M, Kincaid M. Effects of serotonin reuptake inhibitors on aggressive behavior in psychiatrically hospitalized adolescents: results of an open trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7(1):31-44.
  31. Finkelstein JW, Susman EJ, Chinchilli VM, Kunselman SJ, D'Arcangelo MR, Schwab J, Demers LM, Liben LS, Lookingbill G, Kulin HE. Estrogen or testosterone increases self-reported aggressive behaviors in hypogonadal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2433-8.
  32. Schvehla TJ, Mandoki MW, Summer GS. Clonidine therapy for comorbid attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. Preliminary findings in a children's inpatient unit. *Southern Med J* 1994;87(7):692-5.