

J. Volavka¹
L. Citrome²
D. Huertas³

Actualización del tratamiento biológico de la agresión

¹ New York University
Nathan S. Kline Institute for Psychiatric
Research
EE.UU.

² New York University
Clinical Research and Evaluation Facility
Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research
EE.UU.

³ Universidad de Alcalá
Madrid
Hospital Universitario de Guadalajara
Servicio de Psiquiatría
Guadalajara

Esta revisión se centra en el comportamiento agresivo que presentan los pacientes adultos con trastornos mentales severos. Se definen los comportamientos de agresión, agitación y hostilidad. Se exponen las indicaciones de las formulaciones intramusculares de ziprasidona y olanzapina en el tratamiento de la agitación y la agresión agudas. Se efectúa una revisión general del comportamiento agresivo persistente en los pacientes hospitalizados y ambulatorios, incluyendo la comorbilidad de los trastornos mentales graves con los trastornos relacionados con sustancias y con los trastornos de la personalidad. La función de la clozapina como agente antiagresivo queda bien establecida, especialmente en los pacientes hospitalizados. También se presenta evidencia de la eficacia de la risperidona, la olanzapina, la quetiapina y el aripiprazol. Los antiepilépticos y el litio se utilizan con frecuencia para controlar la agresión, pero su eficacia no está fundamentada en pruebas sólidas. Las benzodiazepinas tienen cierta utilidad en el control de la agitación aguda, pero no se recomienda su administración a largo plazo en cuadros de agresión persistente. Hay pruebas que demuestran los efectos antiagresivos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de diversos agentes hormonales con acción antiandrogénica. Los bloqueadores betaadrenérgicos y el tratamiento electroconvulsivo no se suelen utilizar en la práctica clínica para el control de la agresión, aunque pueden ser abordajes terapéuticos eficaces. La heterogeneidad del comportamiento agresivo representa una dificultad para el desarrollo de tratamientos con eficacia razonable. Los nuevos hallazgos genéticos son prometedores respecto a la posibilidad de desarrollar tratamientos futuros frente al comportamiento agresivo en función del genotipo individual de cada paciente.

Palabras clave:
Agresión. Violencia. Tratamiento biológico. Tratamiento hormonal.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(2):123-135

Correspondencia:
David Huertas
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario de Guadalajara
Donantes de Sangre, s/n
19002 Guadalajara
Correo electrónico: davhuertas@inicia.es

Update on the biological treatment of aggression

This review is focused on aggressive behavior in adult patients with major mental disorders. Aggression, agitation, and hostility are defined. The roles of intramuscular forms of ziprasidone and olanzapine in the treatment of acute agitation and aggression are discussed. We review general considerations pertaining to persistent aggression in inpatients and outpatients, including comorbidity of major mental disorders with substance use disorders and personality disorders. The role of clozapine as an antiaggressive agent is well established, particularly in inpatients. Evidence also exists for the efficacy of risperidone, olanzapine, quetiapine, and aripiprazole. Anticonvulsants and lithium are widely used with the intent to control aggression, but their efficacy lacks strong evidential support. Benzodiazepines have a role in controlling acute agitation, but their long-term use for persistent aggression is not recommended. There is evidence for antiaggressive effects of SSRIs and hormonal agents with antiandrogenic properties. Beta-adrenergic blockers and electroconvulsive treatment are rarely used in clinical practice to control aggression, but they may be effective. The heterogeneity of aggressive behavior is a challenge for developing rational treatments. Emerging genetic findings hold a promise of future treatments of aggressive behavior developed on the basis of individual patients' genotypes.

Key words:
Aggression. Violence. Biological treatment. Hormonal treatment.

INTRODUCCIÓN

La agresión nos rodea por todas partes y la historia demuestra que siempre ha sido así. La mayor parte del comportamiento agresivo que tiene lugar en el mundo actual se refiere a personas que no presentan ningún trastorno mental diagnosticable y que están motivadas por factores como la ideología, los deseos de venganza, la codicia o los celos. La psiquiatría biológica no puede ofrecer una explicación respecto a las personas que ponen bombas en los trenes,

que realizan secuestros o que «matan por honor». Sin embargo, una parte de los actos de agresión (p. ej., los asesinatos) puede ser atribuida a la presencia de trastornos mentales graves, variando su magnitud en los diferentes grupos sociales y en los distintos momentos del tiempo¹. Probablemente en la mayoría de los países occidentales esta proporción no es superior al 10%. Es a esta población a la que se dirigen los estudios de la psiquiatría biológica.

La bibliografía relativa al tratamiento de la agresión ha sido revisada con detalle a lo largo de los últimos años¹⁻⁵. En este artículo se recogen las características básicas de las revisiones efectuadas con el objetivo de introducir el problema. No obstante, la perspectiva general que se adopta en el mismo está centrada principalmente en los hallazgos más recientes y en los problemas abordados por la investigación presente y futura.

Antes de pasar a la revisión de la bibliografía, debemos definir los conceptos que se van a utilizar en este artículo. El término de *agitación* indica una actividad motora o verbal excesiva. Otros componentes de la agitación pueden ser los cuadros extremos de temor o ansiedad, irritabilidad, tendencia hacia la agresión, dificultad para el control de los impulsos, alteración de la capacidad de juicio, disminución del sueño, fluctuación rápida de los síntomas con el tiempo y dificultades personales.

La *agresión* se define como un comportamiento que tiene la intención manifiesta de causar daños o destrucción. Este término se utiliza para describir el comportamiento tanto en humanos como en animales. El ser humano puede presentar tres subtipos principales de agresión hacia el exterior: la agresión verbal, la agresión física contra otras personas y la agresión física contra los objetos. El término de *violencia* se refiere a la agresión física ejercida sobre otras personas y, por tanto, se puede contemplar como un subtipo de agresión. Este término suele ser utilizado por los medios de comunicación y también por el sistema judicial penal. La definición de *hostilidad* tiene un carácter vago en la bibliografía psiquiátrica. Puede incluir agitación, agresión, irritabilidad, recelo y falta de colaboración. Por tanto, este término puede indicar básicamente una actitud, pero también se puede referir a la expresión física de dicha actitud. En los casos en los que se utiliza la hostilidad al describir los resultados obtenidos en alguna escala de valoración, tal como la *Positive and Negative Syndrome Rating Scale (PANSS)*⁶, la definición de la misma incluye el comportamiento agresivo verbal y físico. La definición de la hostilidad que aplica la PANSS dice lo siguiente: «Expresiones verbales y no verbales de rabia y resentimiento, incluyendo el sarcasmo, el comportamiento pasivo-agresivo, el abuso verbal y la tendencia hacia la agresión.» Las valoraciones de la hostilidad oscilan entre 1 («ausencia de hostilidad») y 7 («hostilidad extrema que incluye una rabia intensa con un nivel extremo de falta de colaboración que impide cualquier otra forma de interacción o bien que da lugar a la aparición de episodios de violencia física hacia otras personas»)⁶.

TRATAMIENTO DE LA AGITACIÓN Y LA AGRESIÓN AGUDAS

Habitualmente, la administración intramuscular de un medicamento hace que éste alcance concentraciones plasmáticas máximas mayores en un período de tiempo inferior que cuando dicho medicamento se administra por vía oral. Estas propiedades farmacocinéticas dan lugar a un inicio de acción más rápido, lo que representa un efecto ventajoso en los pacientes que sufren cuadros agudos de agitación y agresividad.

Hasta hace poco tiempo las posibilidades de utilización de agentes por vía intramuscular en estos cuadros de urgencia comportamental han sido limitadas. En Estados Unidos el tratamiento urgente característico de estos procesos ha sido la administración intramuscular de la combinación de haloperidol (5 mg) y lorazepam (2 mg). La comercialización de formulaciones intramusculares de ziprasidona y de olanzapina ha representado un avance importante en el tratamiento de las formas agudas de agitación y agresión. En comparación con el haloperidol, estos antipsicóticos atípicos muestran una tendencia mucho menor a causar síntomas extrapiramidales (SEP) como distonía aguda. También disminuye el riesgo de acatisia yatrógena (una complicación frecuente del haloperidol), lo que representa un aspecto de gran importancia dado que este trastorno se acompaña de irritabilidad y de un aumento en la agitación. Estas nuevas formulaciones de los antipsicóticos atípicos también ofrecen la oportunidad de una transición sin fisuras al tratamiento por vía oral con el mismo agente farmacológico, eliminando así la necesidad de cambiar a haloperidol en administración intramuscular o a un antipsicótico atípico, que suele ser el fármaco de elección en el tratamiento a largo plazo por vía oral.

Ziprasidona

La dosis recomendada de ziprasidona es de 10 a 20 mg en cada administración según las necesidades, hasta una dosis máxima diaria de 40 mg. Las dosis de 10 mg se pueden administrar cada 2 horas; las dosis de 20 mg cada 4 horas. No se recomienda la administración simultánea de ziprasidona por vía oral e intramuscular.

Los resultados obtenidos en los estudios efectuados sobre voluntarios sanos indican que la absorción de ziprasidona administrada por vía intramuscular es rápida ($T_{\max} < 1$ hora). La semivida ($t_{1/2}$) de eliminación media de la formulación intramuscular es breve (aproximadamente 2,5 horas). La biodisponibilidad media de la administración intramuscular de 5 mg de ziprasidona ha sido cercana al 100%⁷.

En un estudio de 6 semanas de duración realizado mediante la administración de dosis (flexibles) los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo fueron distribuidos aleatoriamente a un grupo de ziprasidona (administrada por

vía intramuscular hasta 3 días; después, administrada por vía oral con una dosis de 40–80 mg dos veces al día) o de haloperidol (administrado por vía intramuscular hasta 3 días; después, administrado por vía oral con una dosis de 5–20 mg/día)⁸. Al final del tratamiento por vía intramuscular los pacientes tratados con ziprasidona (n = 427) mostraron una mejoría significativa en las puntuaciones totales de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) en comparación con los tratados con haloperidol (n = 138). Los pacientes que recibieron haloperidol mostraron un incremento significativamente mayor de la sintomatología extrapiramidal y de la acatisia al final del tratamiento intramuscular⁸. En otro estudio de observación se constató que la administración intramuscular de 20 mg de ziprasidona redujo la agitación en pacientes atendidos en el servicio de urgencia, incluyendo los que presentaban intoxicación por alcohol o por otras sustancias⁹. El inicio del efecto tuvo lugar a los 15 minutos de la inyección.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) asociada a la administración intramuscular de ziprasidona es comparable a la que se observa cuando este medicamento se administra por vía oral. En el momento en el que se realizó la comercialización de la ziprasidona la prolongación del intervalo QT se consideraba un problema relativamente importante. No obstante, la experiencia clínica indica que el riesgo cardíaco no es tan grave como se creía inicialmente¹⁰.

Olanzapina

La eficacia de la administración intramuscular de olanzapina para el control de la agitación en los pacientes con esquizofrenia o con manía bipolar ha quedado demostrada con un rango de dosis de 2,5 a 10 mg. La dosis recomendada en estos pacientes es de 10 mg, con una dosis diaria máxima recomendada de 30 mg (en tres inyecciones separadas por periodos de 2–4 horas). Este fármaco por vía parenteral puede producir hipotensión ortostática.

La olanzapina por vía intramuscular favorece una absorción rápida del medicamento con aparición de las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 15–45 minutos (en comparación con el período de aproximadamente 6 horas correspondiente a la administración por vía oral). Según los resultados obtenidos en estudios farmacocinéticos, una dosis de 5 mg de olanzapina administrada mediante inyección intramuscular alcanza en promedio una concentración plasmática máxima aproximadamente cinco veces mayor que la que se observa tras la administración de una dosis de 5 mg de olanzapina por vía oral.

En diversos ensayos clínicos se ha demostrado la eficacia de la olanzapina para reducir la agitación aguda en los pacientes con esquizofrenia y con trastorno esquizoafectivo^{11–15}. En los pacientes con esquizofrenia el efecto de la olanzapina administrada por vía intramuscular (10 mg) es rápido (aparece a los 15 minutos) y de magnitud superior al obte-

nido mediante la inyección intramuscular de haloperidol (7,5 mg)¹¹. En un estudio de características análogas efectuado sobre pacientes con manía bipolar se obtuvieron resultados similares respecto al inicio del efecto terapéutico (a los 30 minutos) y a la superioridad del mismo en comparación con la administración intramuscular de lorazepam (2 mg)¹⁵. La olanzapina administrada por vía intramuscular mostró menos efectos adversos extrapiramidales que el haloperidol administrado también por vía intramuscular. Ningún efecto adverso fue significativamente más frecuente con olanzapina intramuscular que con haloperidol o lorazepam administrados por vía intramuscular. Se ha publicado una revisión crítica de los estudios en los que se ha utilizado la olanzapina administrada por vía intramuscular¹⁶.

La olanzapina también ha sido utilizada por vía oral en el tratamiento de la agitación mediante un abordaje terapéutico con dosis inicial elevada, en un ensayo clínico multicéntrico y efectuado con control doble ciego sobre pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme o trastorno bipolar I, que fueron distribuidos aleatoriamente a un grupo de tratamiento con administración mínima de 20 mg/día (hasta 40 mg los días 1 y 2 y hasta 30 mg los días 3 y 4) o a un grupo de tratamiento con 10 mg/día (junto con lorazepam, según lo necesario)¹⁷. Aunque ambos grupos presentaron mejoría en los parámetros de excitación, las dosis mayores de olanzapina fueron significativamente más eficaces ya desde la valoración efectuada a las 24 horas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a los efectos adversos asociados al tratamiento ni respecto a las posibles alteraciones analíticas con relevancia clínica. A pesar de que la diferencia no alcanzó significación estadística, los pacientes del grupo de dosis elevada presentaron una probabilidad dos veces superior de sufrir cuadros de cefalea y mareos.

AGRESIÓN PERSISTENTE: CONSIDERACIONES GENERALES

Cuadros de agresión en pacientes hospitalizados

Una vez que se controla el episodio agudo de agitación la mayor parte de los pacientes se calma y se interrumpe su comportamiento agresivo. No obstante, hay un subgrupo de pacientes en los que la tendencia hacia la agresión se mantiene. En uno de los primeros estudios realizados al respecto se observó que el 5% de los pacientes ingresados a largo plazo en un hospital psiquiátrico era el responsable de más del 50% de los incidentes de agresión¹⁸. El tratamiento de estos pacientes persistentemente agresivos conlleva dificultades importantes.

Una de las razones de esta dificultad es el hecho de que, aunque se acepta generalmente que el comportamiento agresivo tiene un origen heterogéneo, hay muy poca información respecto a dicha heterogeneidad en lo relativo a los mecanismos subyacentes en los pacientes psiquiátricos. De manera intuitiva los clínicos reconocen que los pacientes

que atacan a otra persona debido a que escuchan voces que les dicen que lo hagan (alucinaciones imperativas) no presentan el mismo mecanismo subyacente de agresión que otros pacientes que atacan a otra persona en venganza por un desacuerdo respecto a un cigarrillo prestado. Por otra parte, los brotes de agresión no planificados e impulsivos contra un profesional sanitario que da instrucciones a un paciente parecen tener un mecanismo subyacente distinto.

Según estas percepciones de carácter intuitivo nuestro grupo ha intentado clasificar formalmente los cuadros de violencia física que presentan los pacientes atendidos en hospitales psiquiátricos¹⁹. Nuestra hipótesis es que la psicosis, el trastorno en el control de los impulsos y la psicopatía contribuyen a la violencia. Para esta clasificación se ha utilizado una entrevista semiestructurada con objeto de determinar las razones señaladas por los agresores para atacar a sus víctimas, con evaluación de los pacientes en una sala hospitalaria de investigación. La grabación en video de la entrevista aportó información complementaria. En este estudio se observó que aproximadamente el 20% de los actos violentos cometidos por este grupo de pacientes estaba relacionado directamente con la sintomatología psicótica positiva. En el análisis factorial se determinaron dos factores relacionados con la psicosis (uno con los síntomas psicóticos positivos y otro con los cuadros psicóticos de confusión y desorganización), así como un tercer factor que diferencia las agresiones de carácter impulsivo de las de origen psicopático. Desde la publicación de este estudio¹⁹ los resultados del mismo han sido reproducidos por nuestro grupo en una muestra diferente de pacientes (Nolan et al., 2005, en preparación).

Esta información podría ser útil para la selección de estrategias terapéuticas razonables en el control de la agresión. Es posible considerar que el comportamiento agresivo psicótico puede responder a un mejor tratamiento antipsicótico, que la agresión de carácter impulsivo podría mejorar mediante la administración complementaria de estabilizadores del estado de ánimo y que la agresión que ejercen los pacientes con esquizofrenia y que se debe a alguna forma de psicopatía comórbida podría no responder especialmente bien al tratamiento psicofarmacológico. Sin embargo, no se ha publicado ningún estudio de investigación para comprobar esta hipótesis.

Según lo definido por Hare et al.^{20,21}, la psicopatía muestra una gran prevalencia en los pacientes con agresión persistente y en los que se ha establecido el diagnóstico de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo²². Es cada vez más evidente que el comportamiento agresivo en un paciente con psicopatía comórbida requiere un abordaje terapéutico no farmacológico considerable. Los programas convencionales de tratamiento psiquiátrico tienen un resultado limitado respecto a la disminución de la recidiva del comportamiento agresivo y de carácter criminal en los pacientes que sufren una enfermedad mental persistente. Para estos pacientes se ha desarrollado un programa terapéutico cognitivo-conductual especializado²³. Es un programa de aplicación a largo plazo en pacientes hospitalizados; los datos

preliminares obtenidos indican que este programa puede reducir la recidiva tras el alta hospitalaria²⁴.

Cuadros de agresión en pacientes ambulatorios

El contexto ambulatorio es más complejo que el entorno estructurado correspondiente a una planta hospitalaria. Hay dos factores que incrementan de manera sustancial el riesgo de comportamiento agresivo en los pacientes psiquiátricos que han recibido el alta en un hospital psiquiátrico y que después son atendidos ambulatoriamente: el consumo de sustancias y la falta de cumplimiento del tratamiento antipsicótico. La combinación de incumplimiento terapéutico y abuso de sustancias es un potente factor predictivo de la aparición de actos agresivos graves. Los pacientes con cuadros de abuso del alcohol y de drogas parecen presentar un riesgo especialmente elevado de comportamiento agresivo²⁵. La evidencia de este incremento del riesgo en los pacientes con trastornos mentales graves asociados a cuadros de abuso del alcohol es abrumadora²⁶⁻²⁸. Se ha señalado incluso que los pacientes que presentan trastornos mentales graves y que reciben el alta no muestran una elevación en el riesgo de presentar comportamiento agresivo a menos que consuman alcohol o drogas²⁹. Sin embargo, este estudio ha recibido críticas desde el punto de vista metodológico³⁰ y en estudios de cohortes con pacientes equiparados en cuanto a la fecha de nacimiento se ha establecido de manera concluyente que el riesgo de comportamiento agresivo en la esquizofrenia está aumentado incluso en los pacientes que no presentan comorbilidad con trastornos relacionados con sustancias^{31,32}. No obstante, existe clara evidencia de que la disminución del riesgo de agresión en los pacientes con trastornos mentales graves requiere la integración de los abordajes terapéuticos del problema mental y del abuso de sustancias, así como un abordaje sistemático para incrementar el grado de cumplimiento del tratamiento antipsicótico por parte de estos pacientes.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO DE LOS CUADROS DE AGRESIÓN PERSISTENTE

Idealmente deberían existir pruebas diagnósticas que permitieran identificar la causa o las causas del comportamiento agresivo que presenta cada paciente que sufre una enfermedad mental con objeto de diseñar un tratamiento individualizado para cada caso específico. Una de las vías posibles para alcanzar este objetivo último ya ha sido comentada¹⁹. No obstante, estas pruebas todavía no existen y, por tanto, es difícil individualizar el tratamiento de los cuadros persistentes de agresión. En general la medicación se debe dirigir al diagnóstico basal. No obstante, los pacientes con cuadros de agresión persistente tienden a presentar múltiples trastornos psiquiátricos; de hecho, el riesgo de comportamiento agresivo aumenta en función del número de diagnósticos psiquiátricos cuyos criterios cumple el paciente³³. Además, los cuadros de agresión persistente pare-

cen asociarse a la resistencia frente al tratamiento de la esquizofrenia³⁴. Por ello, la monoterapia no permite en muchos casos aliviar el comportamiento agresivo.

En resumen, el tratamiento de los cuadros persistentes de agresión en los pacientes con trastornos mentales graves conlleva dificultades importantes. Es difícil anticipar su eficacia en los pacientes individuales. No obstante, los tratamientos farmacológicos que se recogen a continuación podrían ser útiles en pacientes con diversos diagnósticos, tal como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la demencia.

Antipsicóticos atípicos

Además de su aplicación en los pacientes que sufren esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar, los antipsicóticos atípicos también se han utilizado en el tratamiento de la agresión y el descontrol comportamental en pacientes con demencia y en adolescentes.

Clozapina

En los primeros estudios no controlados se observó una disminución en el número de incidentes violentos; una reducción en el uso de medidas de aislamiento o restricción, o ambas tendencias, en los pacientes hospitalizados que eran tratados con clozapina. Estos estudios han sido revisados en otras publicaciones¹⁻³. Se han publicado otros estudios abiertos adicionales en los que se ha demostrado la eficacia antiagresiva de la clozapina en adultos, adolescentes y niños^{35,36}. Las disminuciones de la hostilidad³⁷ y de la agresión³⁸ tras la administración de clozapina tuvieron un carácter *selectivo* en el sentido de que fueron estadísticamente independientes de los efectos antipsicóticos generales de la clozapina.

En estos estudios no controlados se señaló la eficacia de la clozapina en el tratamiento del comportamiento agresivo persistente. En un ensayo clínico efectuado con asignación aleatoria y control doble ciego³⁹ también se apoyó esta conclusión. En este estudio la hostilidad fue evaluada mediante la PANSS (v. lo ya señalado), mientras que la agresión física evidente se registró a través de la *Overt Aggression Scale* (OAS)^{40,41}. En este estudio de 14 semanas de duración se compararon los efectos antihostilidad y antiagresivos específicos de la clozapina, olanzapina, risperidona y haloperidol en 157 pacientes hospitalizados por cuadros de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo.

La clozapina mostró un efecto antihostilidad significativamente mayor que el haloperidol o la risperidona⁴². Este efecto sobre la hostilidad fue específico, es decir, fue independiente del efecto antipsicótico sobre el razonamiento delirante, los trastornos formales del pensamiento o las alucinaciones, así como también fue independiente del efecto de sedación. En análisis adicionales de los datos obtenidos en este estudio mediante la aplicación de la OAS⁴³ se de-

mostró que los pacientes que presentaban una agresión manifiesta mostraron una mejoría global inferior en su psicopatología, pero que la eficacia antipsicótica de la clozapina fue mayor en los pacientes con cuadros de agresión; al contrario de lo que ocurría con la risperidona o la olanzapina. Un hallazgo clave de este estudio fue la demostración de que era necesario alcanzar una dosis terapéutica de clozapina para conseguir los efectos más intensos sobre el control de la probabilidad y la gravedad de la agresión manifiesta. Dado que pueden pasar muchos días hasta que se alcanza la dosis terapéutica de clozapina por la necesidad de incremento progresivo de la dosis, es importante no interrumpir prematuramente los ciclos de tratamiento con este fármaco⁴³.

La superioridad de la clozapina sobre la olanzapina y el haloperidol respecto a la disminución de la frecuencia en la gravedad de las agresiones físicas y verbales también ha quedado demostrada en un ensayo clínico de 12 semanas de duración efectuado con asignación aleatoria sobre 101 pacientes con esquizofrenia que fueron seleccionados específicamente en función de su comportamiento agresivo previo y que recibieron tratamiento con clozapina, olanzapina o haloperidol⁴⁴. Este efecto antiagresivo fue independiente de cualquier otra acción sobre los síntomas psicóticos.

Sin embargo, se ha publicado al menos un estudio de gran envergadura en el que no se demostró la superioridad de la clozapina como agente antiagresivo. En el estudio Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) se comparó la eficacia de los tratamientos antipsicóticos en el contexto asistencial a través de un diseño observacional sin aplicar ninguna forma de intervención. La presencia o ausencia de hostilidad/agresión verbal o física fue evaluada de manera retrospectiva durante el período de 6 meses anterior al inicio del estudio, y de manera prospectiva durante el período de 6 meses posterior a dicho inicio. Los pacientes fueron asignados a cinco grupos de tratamiento con monoterapia (N combinado: 3.135): clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona o haloperidol. El comportamiento de hostilidad/agresividad se redujo tras el inicio del estudio. En la forma de monoterapia tanto la olanzapina como la risperidona fueron superiores al haloperidol y la clozapina en la reducción de la agresividad. La ausencia relativa de eficacia de la clozapina fue un resultado sorprendente; es posible que este efecto haya sido específico de la población evaluada⁴⁵.

Risperidona

En un análisis efectuado *a posteriori* de los resultados obtenidos en un ensayo clínico realizado con asignación aleatoria y control doble ciego sobre pacientes con esquizofrenia se demostró que la risperidona indujo un efecto selectivo sobre la hostilidad que fue superior al inducido por haloperidol⁴⁶. En varios estudios no controlados sobre los efectos antiagresivos de la risperidona en la esquizofrenia se han obtenido resultados variables. La efectividad antiagresiva de la risperidona en el estudio IC-SOHO ya ha sido menciona-

da⁴⁵. La risperidona administrada en dosis bajas ha mostrado resultados prometedores en el control del comportamiento agresivo en pacientes con demencia⁴⁷⁻⁴⁹ y en niños con trastorno negativista desafiante o trastorno de comportamiento perturbador⁵⁰.

Olanzapina

Tal como ya se ha mencionado, en el estudio IC-SOHO la olanzapina ha presentado una eficacia antiagresiva superior a la de lo clozapina y el haloperidol⁴⁵. En este estudio la olanzapina y la risperidona presentaron un efecto antiagresivo muy similar.

Sin embargo, en otro estudio observacional⁵¹ la olanzapina demostró un efecto antiagresivo superior al de la risperidona. En este estudio se evaluó prospectivamente la eficacia de la olanzapina y de la risperidona en la reducción del comportamiento agresivo de 124 pacientes con esquizofrenia atendidos ambulatoriamente. El seguimiento de los pacientes se realizó durante 3 años, con entrevistas a intervalos de 6 meses, con objeto de evaluar el comportamiento agresivo. En este estudio se observó que la permanencia en el grupo de olanzapina durante 1 año o más redujo significativamente la agresividad, pero no se observó un efecto antiagresivo significativo en los pacientes que permanecieron en el grupo de risperidona durante 1 año o más. Así, el tratamiento a largo plazo con olanzapina parece ofrecer ventajas sobre la administración crónica de risperidona respecto a la disminución de la agresividad. La asociación entre el tratamiento con olanzapina y la disminución del comportamiento agresivo estuvo mediada por el grado de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes⁵¹.

Quetiapina

En un análisis realizado *a posteriori* de los resultados obtenidos en un ensayo clínico aleatorizado de fase III utilizado para el registro del medicamento, la quetiapina fue superior al placebo en los parámetros de agresión y hostilidad determinados⁵². Esta superioridad ha quedado apoyada en la publicación de un caso en el que se observó una respuesta espectacular frente a la monoterapia con quetiapina en un paciente con agresividad persistente que sufría esquizofrenia y que no había respondido a la administración previa de numerosos medicamentos⁵³. Es posible que las dosis superiores a las del rango recomendado puedan dar lugar a efectos antiagresivos superiores. En este momento el Nathan Kline Institute está efectuando un ensayo clínico en el que se evalúan la eficacia y la seguridad de las dosis de 600 y 1.200 mg/día de quetiapina.

Aripiprazol

Se han efectuado análisis *a posteriori* de los resultados obtenidos en varios ensayos clínicos efectuados con asigna-

ción aleatoria y control doble ciego en los que se ha comparado la eficacia del aripiprazol con la del placebo y con la del haloperidol mediante el uso de las puntuaciones PANSS y del ítem «hostilidad» de la PANSS. En estos análisis se demostró la superioridad significativa del aripiprazol en comparación con el placebo; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre aripiprazol y haloperidol⁵⁴. Dado que en estos mismos estudios el aripiprazol presentó un perfil de seguridad mejor que el haloperidol¹²⁵, el aripiprazol parece ser una mejor opción para controlar la hostilidad.

Antiepilépticos y litio

Los estabilizadores del estado de ánimo como el litio y los antiepilépticos se utilizan en casi el 50% de los pacientes hospitalizados (incluyendo los que sufren esquizofrenia) en instituciones psiquiátricas del estado de New York⁵⁶, así como en aproximadamente el 30% de los pacientes atendidos en un hospital psiquiátrico británico⁵⁷. El objetivo principal de estos tratamientos complementarios es el comportamiento de agresión impulsiva^{1,57}. Las directrices establecidas a través del consenso de expertos recomiendan el uso complementario de estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con esquizofrenia acompañada de agitación, excitación, agresión o violencia⁵⁸, pero la evidencia sobre la que está fundamentada esta recomendación procede casi exclusivamente de estudios no controlados y de publicaciones de casos aislados. En un reciente ensayo clínico de pequeña envergadura efectuado con controles doble ciego y placebo se han sugerido los efectos antiagresivos del valproato y de la carbamazepina⁵⁹.

Valproato

El estabilizador del estado de ánimo utilizado con mayor frecuencia es el valproato⁵⁶; sin embargo, son pocos los ensayos clínicos controlados en los que se hayan evaluado los efectos antiagresivos del tratamiento complementario con este fármaco. En un estudio reciente se compararon los efectos de la monoterapia con antipsicóticos (olanzapina o risperidona) con los del tratamiento de combinación con antipsicóticos y valproato sódico en pacientes con esquizofrenia que presentaban un episodio psicótico agudo⁶⁰. En este estudio, efectuado con control doble ciego a lo largo de 28 días, un grupo de pacientes hospitalizados con esquizofrenia (n = 249) fue distribuido de manera aleatoria para recibir olanzapina más placebo, olanzapina más valproato sódico, risperidona más placebo o risperidona más valproato sódico. El criterio principal de valoración fue el ítem «hostilidad» de la PANSS. Las covariables fueron los elementos de la PANSS que reflejan los síntomas positivos de la esquizofrenia. En comparación con la monoterapia, el tratamiento de combinación dio lugar a un efecto antihostilidad significativamente mayor a los 3 y a los 7 días; sin embargo, este resultado no se mantuvo más allá de la primera semana. El efecto sobre la hostilidad pareció ser estadísticamente independiente del efecto antipsicótico inducido sobre otros ele-

mentos de sintomatología positiva recogidos en la PANSS, tal como los relacionados con el razonamiento delirante, los trastornos formales del pensamiento o las alucinaciones. Así, el valproato sódico puede ser un agente complementario útil para reducir específicamente la hostilidad durante la primera semana de tratamiento con risperidona u olanzapina en pacientes con esquizofrenia que sufren un episodio psicótico agudo⁶⁰. En un estudio reciente efectuado con control doble ciego a lo largo de 12 semanas, 52 pacientes con trastorno límite de la personalidad (criterios DSM-IV) tratados de manera ambulatoria fueron distribuidos aleatoriamente a un grupo de tratamiento con valproato sódico (n = 20) o a un grupo de administración de placebo (n = 32)⁶¹. La sintomatología del rasgo de impulsividad fue determinada mediante la Escala de Impulsividad de Barratt (*Barratt Impulsiveness Scale*), mientras que la sintomatología de agresión se determinó a través de la OAS. El valproato se mostró superior al placebo en la reducción de la agresión impulsiva. En el conjunto de los pacientes con niveles iniciales mayores de sintomatología de impulsividad y de agresividad, los que recibieron valproato semisódico presentaron una respuesta mejor que los que recibieron placebo⁶¹.

Carbamazepina

La frecuencia en el uso de la carbamazepina como tratamiento complementario en la esquizofrenia ha disminuido progresivamente, quizá debido a que se han introducido alternativas como el valproato, cuyo uso es más sencillo, y quizá debido también a que la carbamazepina induce su propio metabolismo. La evidencia de su eficacia antipsicótica no es convincente⁶². No obstante, en una declaración de consenso de expertos se recomienda la carbamazepina como tratamiento complementario de segunda línea en el tratamiento del comportamiento agresivo persistente en los pacientes psicóticos⁵⁸. En un estudio reciente efectuado con control doble ciego se demostraron los efectos beneficiosos de este fármaco en siete pacientes con agresión impulsiva⁵⁹. Hay otras pruebas de la eficacia de la carbamazepina que proceden de ensayos clínicos antiguos y de pequeña envergadura o bien de la publicación de casos aislados. En la mayoría de estos estudios no se determinaron las concentraciones plasmáticas de antipsicóticos administrados de forma concomitante, lo que deja abierta la posibilidad de que hubiera interacciones farmacocinéticas no detectadas.

Lamotrigina

En la publicación correspondiente a un ensayo clínico efectuado con diseño cruzado y controles doble ciego y placebo sobre la administración complementaria de la lamotrigina en el tratamiento de pacientes que no habían presentado respuesta previamente a la monoterapia con clozapina (n = 34) se señaló la mejoría de la sintomatología positiva de la esquizofrenia⁶³. Los resultados de este estudio suscitaron esperanzas respecto a los posibles efectos antiagresivos de la lamotrigina.

Sin embargo, en un ensayo clínico multicéntrico y de gran envergadura que ha finalizado recientemente nuestro grupo en pacientes con esquizofrenia no se han reproducido los resultados obtenidos en el estudio de Tiihonen et al.⁶³ (publicación en fase de preparación). En otro ensayo clínico de pequeña envergadura efectuado con asignación aleatoria y controles doble ciego y placebo, se ha mostrado que la lamotrigina disminuye la irritabilidad en mujeres con trastorno límite de la personalidad⁶⁴.

Litio

El litio puede reducir la sintomatología maníaca, incluyendo el comportamiento agresivo, en los pacientes con trastorno bipolar o con trastorno esquizoafectivo. En una declaración de consenso efectuada por un grupo de expertos se recomienda el litio como tratamiento complementario de segunda línea frente a la persistencia del comportamiento agresivo en los pacientes psicóticos⁵⁸. En un estudio reciente efectuado con control doble ciego se demostraron los efectos antiagresivos del litio en adolescentes con manía⁶⁵. Hay pruebas de carácter muy limitado que apoyan la eficacia antiagresiva del litio en pacientes que no presentan manía.

OTROS TRATAMIENTOS

Benzodiazepinas

Los expertos que participaron en una conferencia de consenso⁵⁸ no se pusieron de acuerdo respecto al uso a largo plazo de las benzodiazepinas como tratamiento antiagresivo complementario en los pacientes psicóticos. Esta forma de tratamiento crónico puede dar lugar a tolerancia fisiológica. La interrupción súbita de la administración de una benzodiazepina (p. ej., por el olvido de una de las dosis programadas) puede causar sintomatología de abstinencia con aparición de comportamiento agresivo. Hay pocas pruebas que demuestren la seguridad y la eficacia de la administración a largo plazo de benzodiazepinas para el control de la agresión. Por el contrario, en un ensayo clínico efectuado con controles doble ciego y placebo para evaluar el efecto de la administración complementaria de clonazepam en 13 pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos no se detectaron efectos terapéuticos adicionales y, además, 4 pacientes desarrollaron comportamiento agresivo a lo largo del tratamiento con este fármaco⁶⁶.

Antidepresivos

En la patogenia de la agresión impulsiva está implicada la disfunción serotoninérgica central. A pesar de que la existencia de la relación entre esta disfunción y el comportamiento agresivo no ha sido confirmada en todos los grupos de pacientes evaluados, la evidencia al respecto es bastante convincente¹. Por tanto, los inhibidores selectivos de la re-

captación de serotonina (ISRS) son candidatos para el tratamiento del comportamiento de agresión impulsiva. El citalopram, un ISRS, ha sido evaluado respecto a sus efectos antiagresivos en 15 pacientes esquizofrénicos hospitalizados y con comportamiento violento crónico⁶⁷. El estudio se realizó con controles doble ciego y placebo, y con diseño cruzado durante un período de 48 semanas (24 semanas en tratamiento activo con citalopram 20-60 mg/día y 24 semanas con administración de un placebo de citalopram). El citalopram se administró de forma complementaria al tratamiento antipsicótico de los pacientes. La frecuencia de los incidentes de agresión disminuyó durante la fase de tratamiento activo con citalopram. Este resultado es congruente con la disminución del comportamiento agresivo observada en un estudio realizado con diseño abierto sobre la administración de citalopram a pacientes con trastorno de la personalidad del grupo B del DSM-IV o con trastorno explosivo intermitente⁶⁸. En varios estudios antiguos en los que se administró fluoxetina a pacientes con esquizofrenia o con trastornos de la personalidad también se detectaron efectos antiagresivos. Por tanto, los antidepresivos pueden desempeñar una función en la disminución del comportamiento agresivo en pacientes con diagnósticos diversos.

En varias noticias aparecidas en los medios de comunicación se ha señalado que los antidepresivos pueden ser *causa* de agresión. Se ha señalado también que la fluoxetina puede inducir un comportamiento homicida y en varios procedimientos judiciales se ha utilizado esta circunstancia como defensa legal y como argumento del demandante para solicitar una compensación económica por daños. La bibliografía científica no apoya la existencia de esta relación. No obstante, hay datos recientes que parecen indicar la relación entre los ISRS y el comportamiento suicida en niños y adolescentes. En Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) obliga a la inclusión en el folleto informativo que acompaña al medicamento de un recuadro destacado de advertencia respecto a este efecto adverso; las autoridades canadienses han adoptado una postura similar⁶⁹. En Reino Unido se ha prohibido el uso de varios antidepresivos en niños y adolescentes.

Bloqueadores adrenérgicos beta

La reactividad excesiva de carácter general frente al entorno, especialmente en lo que se refiere a la irritabilidad, está mediada a través de mecanismos noradrenérgicos. Por tanto, los bloqueadores adrenérgicos beta son tratamientos posibles frente a la agresión asociada a irritabilidad. El propranolol y el nadolol son los betabloqueantes mejor estudiados en el contexto del control del comportamiento irritable y agresivo persistente, especialmente en los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico. La investigación sobre estos compuestos se inició en el decenio de 1970⁷⁰, alcanzó su nivel máximo a lo largo del decenio de 1980 y se mantuvo de manera más limitada durante el decenio de 1990⁷². Los efectos adversos como la hipotensión

y la bradicardia, así como la gran disponibilidad de los antipsicóticos atípicos han limitado el uso clínico de los bloqueadores beta en el tratamiento de la agresión.

Tratamiento hormonal

La investigación, tanto en animales como en humanos, ha revelado la existencia de una asociación entre andrógenos y agresión⁷³⁻⁷⁹. En nuestra especie los andrógenos modulan la conducta sexual y agresiva. No inducen reacciones comportamentales directas, sino que incrementan la probabilidad de que ocurra una respuesta en presencia de estímulos específicos⁷⁷. La influencia hormonal sobre la agresión es mucho más intensa en los escalones inferiores de la escala evolutiva animal. En los primates y en el hombre los factores socioculturales interaccionan con los biológicos de forma significativa para controlar el comportamiento^{1,80,81}.

La modulación androgénica de la agresión humana parece estar fuertemente relacionada con la expresión genotípica⁸². La sensibilidad frente a las propiedades agresivógenas de la testosterona y de sus metabolitos muestra variaciones en las distintas regiones cerebrales y entre los diferentes individuos, siendo determinada por la densidad y afinidad de los receptores androgénicos citosólicos en cada población de neuronas, lo que a su vez depende del programa de descodificación de los genes que determinan su síntesis. Por tanto, la modulación ambiental de la agresión se podría explicar por cambios genómicos posnatales en respuesta a los acontecimientos vitales y a experiencias de confrontación previas^{73,83-85}.

Diferentes estudios han demostrado que en el ser humano existe una relación significativa entre la elevación de las concentraciones de testosterona en el plasma, la saliva y el líquido cefalorraquídeo y la agresión, tanto en hombres^{76,86-96} como en mujeres⁹⁷⁻⁹⁸. Además, en los niños se ha demostrado una correlación positiva entre las concentraciones elevadas de testosterona en la saliva y la agresión durante el comportamiento de juego social libre⁹⁹.

En otras investigaciones se ha evaluado el efecto de la administración de andrógenos exógenos sobre la agresión. Reinish¹⁰⁰ observó en un grupo de niños que habían sido expuestos a andrógenos sintéticos durante el período prenatal que, tras el nacimiento, ambos sexos mostraban una clara predisposición hacia la violencia. Van Goozen et al.¹⁰ estudiaron el efecto que producían las hormonas sexuales sobre diferentes parámetros psicológicos en poblaciones de transexuales. Cuando se aplicaban andrógenos a mujeres se detectaba un claro aumento en la tendencia hacia la agresión y una disminución en las habilidades de lenguaje, mientras que la privación androgénica en hombres producía el efecto opuesto. Otros autores han constatado una asociación positiva entre la administración de dosis altas de testosterona^{102,103} o anabolizantes¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ y la propensión hacia la violencia extrema, incluido el homicidio.

Algunos estudios emergentes defienden la hipótesis del denominado *vínculo testosterona-serotonina*, según la cual los neuromoduladores androgénicos tienden a inhibir el control serotoninérgico de la agresión en las áreas prefrontales del cerebro^{108,109}.

Los antiandrógenos han sido utilizados principalmente en psiquiatría para controlar la agresión sexual o parafilica¹¹⁰⁻¹¹⁶. Sin embargo, se han publicado pocos estudios sobre la eficacia de estos compuestos en la agresión no sexual o en trastornos psiquiátricos específicos como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)^{117,118}, la bulimia nerviosa¹¹⁹ o el síndrome de Tourette¹²⁰.

Los agentes hormonales con efecto antiandrogénico modifican la afinidad de los receptores androgénicos citoplásmicos por sus ligandos y bloquean sus efectos reguladores sobre la expresión genómica celular¹²¹. También pueden reducir la síntesis y liberación de gonadotropinas (FSH, LH), disminuyendo, por tanto, la producción de testosterona y de 5- α -dihidrotestosterona¹²².

En 1978, Itil propuso que la evidencia de la eficacia antiagresiva del acetato de ciproterona (ACP) en la violencia sexual se podría extrapolar al tratamiento general de la agresión patológica¹²³. Diversas investigaciones apoyan esta hipótesis, y ofrecen resultados prometedores sobre el control del comportamiento violento con antiandrógenos¹²⁴⁻¹²⁹. Thibaut et al. han publicado casos aislados en los que la administración de dosis de 200-300 mg diarios de ciproterona ha demostrado un efecto antiagresivo específico en pacientes con retraso mental y con psicosis^{74,130}.

Orengo et al. observaron que la agresividad física en pacientes varones de edad avanzada con demencia presentaba una fuerte correlación positiva con la elevación de las concentraciones plasmáticas de testosterona libre, mientras que las concentraciones de estrógenos presentaban una correlación negativa significativa con los parámetros de agresión¹³¹. Según estos resultados los autores recomendaron el uso de antiandrógenos (ACP, acetato de leuprolida) en estos pacientes, subrayando su tolerabilidad superior a la de los antipsicóticos, que deberían reservarse para el control de la agresión secundaria a los síntomas paranoides. En otros estudios se ha confirmado la disminución del comportamiento agresivo en los pacientes con demencia tratados con antiandrógenos^{132,133} o con estrógenos¹³⁴⁻¹³⁷.

A lo largo del período 1993-1998 nuestro grupo realizó un ensayo clínico piloto, aleatorizado, triple ciego, comparando *cara a cara* ciproterona y haloperidol en grupos paralelos en el tratamiento de la agresión asociada a la demencia de tipo Alzheimer⁵. La ciproterona demostró una eficacia y una tolerabilidad significativamente superior al haloperidol como tratamiento antiagresivo específico en esta población (publicación en fase de preparación).

El uso de los agentes hormonales para el control de la agresión está limitado por sus posibles efectos adversos. La administración continuada de compuestos estrogénicos indu-

ce feminización en los hombres, alteraciones hepáticas en los pacientes de ambos sexos e incremento del riesgo de carcinoma endometrial en las mujeres. Se han publicado varios casos aislados en los que se ha señalado la posibilidad de que el ACP causara hepatotoxicidad¹³⁸⁻¹⁴⁰, así como genotoxicidad hepática^{141,142}, especialmente cuando se administra a dosis altas o en combinación con estrógenos¹⁴³. No obstante, esta asociación no se ha demostrado de manera concluyente. En varias revisiones sistemáticas de la experiencia clínica obtenida con ciproterona no se han obtenido pruebas definitivas de que este compuesto cause lesiones hepáticas o efectos mutagénicos^{113,144-148}. Los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (como la leuprolida) pueden causar sofocos secundarios a elevaciones agudas en la concentración plasmática de testosterona al principio del tratamiento.

Tratamiento electroconvulsivo (TEC)

A pesar de que el TEC se ha utilizado principalmente en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, su aplicación coadyuvante también podría ser útil en los pacientes con comportamiento agresivo persistente. Un ensayo clínico abierto en el que se evaluó la combinación del TEC con risperidona en varones con esquizofrenia y agresión demostró la reducción del comportamiento agresivo en 9 de los 10 pacientes¹⁴⁹. Esta mejoría se mantuvo durante al menos 6 meses.

LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Es evidente, y se acepta de manera general, que el comportamiento agresivo tiene un origen heterogéneo. Esta heterogeneidad raramente se tiene en cuenta en las investigaciones sobre el tratamiento de la agresión. En los estudios más habituales los incidentes de agresión se consideran como un fenómeno de carácter unitario y en los análisis sobre la eficacia del tratamiento se asume que no existen subgrupos de incidentes o de trastornos que pudieran presentar diferencias en su respuesta al tratamiento. Nuestro grupo ha llevado a cabo una primera iniciativa para clasificar los incidentes de agresión¹⁹, aunque hasta el momento no ha podido utilizar esta clasificación en el contexto de un ensayo clínico terapéutico. Ésta es una de las líneas futuras de investigación.

La farmacogenética puede facilitar el desarrollo de tratamientos individualizados de los cuadros de agresión. El polimorfismo del gen que codifica la catecol-*o*-metiltransferasa (COMT) (especialmente en el alelo MET) parece estar asociado con la agresión en diversos grupos de pacientes con trastornos psiquiátricos¹⁵⁰⁻¹⁵³, y se han obtenido pruebas que indican lo mismo respecto al gen del transportador de serotonina¹⁵³ y respecto al gen de la monoaminoxidasa (MAO)¹⁵⁴. La aplicación de los hallazgos de la farmacogenética a los estudios de investigación futuros sobre el tratamiento de la agresión constituye el próximo reto para este campo. Al revisar re-

trospectivamente los datos originales sobre el uso de propranolol en el control de la agresión, publicados en la década de 1980, resulta muy sorprendente el tipo de variación de la respuesta terapéutica; mientras que algunos pacientes respondieron muy bien, en otros no se detectó ningún efecto en absoluto. ¿Es posible que este tipo de variabilidad sea debida, por ejemplo, a polimorfismos en la COMT?, ¿sería posible que los pacientes que responden a propranolol fueran aquellos cuya actividad enzimática COMT era baja (a consecuencia del alelo MET que confiere una disminución de la actividad enzimática) y que, por tanto, fueran los pacientes en los que el bloqueo adrenérgico beta dio lugar a resultados más intensos? La investigación futura podrá responder a estas y otras preguntas similares. Algunas de estas cuestiones se exponen con mayor detalle en otras publicaciones^{155,156}.

Al igual que ocurre en otras áreas de la psiquiatría, los avances terapéuticos futuros en el control de la agresión dependerán de la individualización de los tratamientos en relación al equipamiento genético de cada paciente, al estado de su enfermedad y a su personalidad. Confiamos en que un mayor conocimiento de los mecanismos neurobiológicos y psicológicos que regulan el comportamiento agresivo en cada individuo permita sustituir el paradigma terapéutico actual de ensayo-error por un abordaje terapéutico más eficaz e individualizado.

La investigación futura también deberá confirmar la acción antiagresiva específica de los agentes hormonales con efecto antiandrogénico y abrir el camino a la síntesis de nuevos preparados no feminizantes y con mejor tolerancia.

BIBLIOGRAFÍA

- Volavka J. *Neurobiology of Violence*, 2.nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2002.
- Citrome L, Nolan KA, Volavka J. Science-based treatment of aggression and agitation in the science, treatment and prevention of antisocial behaviors: evidence-based practice. En: Fishbein D, Kingston NJ, editores. Civic Research Institute, Inc., 2004.
- Citrome L, Volavka J. Treatment of violent behavior in psychiatry. En: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, editores. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- Volavka J. The neurobiology of violence: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:307-14.
- Huertas D, López-Ibor Aliño JJ, Crespo Hervás MD. *Neurobiología de la agresividad humana*. Barcelona: Ars Medica, 2005.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- Miceli JJ, Wilner KD, Swan SK, Tensfeldt TG. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intramuscular ziprasidone in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005;45:620-30.
- Brook S, Walden J, Benattia I, Siu CO, Romano SJ. Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:514-23.
- Preval H, Klotz SG, Southard R, Francis A. Rapid-acting IM ziprasidone in a psychiatric emergency service: a naturalistic study. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:140-4.
- Levy WO, Robichaux-Keene NR, Nunez C. No significant QTc interval changes with high-dose ziprasidone: a case series. *J Psychiatr Pract* 2004;10:227-32.
- Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1149-51.
- Wright P, Meehan K, Birkett M, Lindborg SR, Taylor CC, Morris P, et al. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Clin Ther* 2003;25:1420-8.
- Wright P, Lindborg SR, Birkett M, Meehan K, Jones B, Alaka K, et al. Intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in acute schizophrenia: antipsychotic efficacy and extrapyramidal safety during the first 24 hours of treatment. *Can J Psychiatry* 2003;48:716-21.
- Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:441-8.
- Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:389-97.
- Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003729.
- Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:342-8.
- Convit A, Isay D, Otis D, Volavka J. Characteristics of repeatedly assaultive psychiatric inpatients. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1112-5.
- Nolan KA, Czobor P, Roy BB, Platt MM, Shope CB, Citrome LL, Volavka J. Characteristics of assaultive behavior among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv* 2003;54:1012-6.
- Hare RD. Psychopathy and antisocial personality disorder: a case of diagnostic confusion. *Psychiatric Times* 1996; p. 39-40.
- Hart SD, Hare RD, Forth AE. Psychopathy as a risk marker for violence: development and validation of a screening version of the revised psychopathy checklist in violence and mental disorder. En: Monahan J, Steadman HJ, editores. *Developments in risk assessment*. Chicago: The University of Chicago Press, 1994.
- Nolan KA, Volavka J, Mohr P, Czobor P. Psychopathy and violent behavior among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatric Services* 1999;50:787-92.
- Yates K, Kunz M, Czobor P, Rabinowitz S, Lindenmayer JP, Volavka J. A cognitive, behaviorally based program for patients with persistent mental illness and a history of aggression, crime or both: structure and correlates of completers of the program. *J Am Acad Psychiatry Law* 2005;33:214-22.
- Kunz M, Yates KF, Czobor P, Rabinowitz S, Lindenmayer JP, Volavka J. Course of patients with histories of aggression and crime after discharge from a cognitive-behavioral program. *Psychiatr Serv* 2004;55:654-9.
- Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner R, Burns BJ. Taking the wrong drugs: the role of substance abuse and medication noncompliance in violence among severely mentally ill individuals. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33 (Suppl. 1):S75-80.

26. Lindqvist P, Allebeck P. Schizophrenia and assaultive behaviour: the role of alcohol and drug abuse. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:191-5.
27. Swanson JW. Mental disorder, substance abuse, and community violence: an epidemiological approach in violence and mental disorder. En: Monahan J, Steadman HJ, editores. *Developments in risk assessment*. Chicago: The University of Chicago Press, 1994.
28. Eronen M, Angermeyer MC, Schulze B. The psychiatric epidemiology of violent behaviour. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33(Suppl. 1):S13-23.
29. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, Robbins PC, Appelbaum PS, Grisso T, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:393-401.
30. Czobor P, Volavka J. Violence in mentally ill: questions remain (Letter). *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:193.
31. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:979-86.
32. Brennan PA, Mednick SA, Hodgins S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:494-500.
33. Swanson JW, Holzer CE, Ganju VK, Jono RT. Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the epidemiologic catchment area surveys. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:761-70.
34. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:663-74.
35. Kraus JE, Sheitman BB. Clozapine reduces violent behavior in heterogeneous diagnostic groups. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:36-44.
36. Kranzler H, Roofeh D, Gerbino-Rosen G, Dombrowski C, McMeniman M, DeThomas C, et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:55-63.
37. Volavka J, Zito JM, Vitrai J, Czobor P. Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:287-9.
38. Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, Lee S, Torigoe F, Schulz SC. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995;23:607-11.
39. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy J, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:255-62.
40. Silver JM, Yudofsky SC. The overt aggression scale: overview and guiding principles. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3:S22-9.
41. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. The overt aggression scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 1986;143:35-9.
42. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, McEvoy J, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility in treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatric Serv* 2001;52:1510-4.
43. Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:225-8.
44. Krakowski MI, Czobor P, Citrome LL, Trembeau F, Roy BB, Kline L. Clozapine, olanzapine, and haloperidol treatment of violent patients with schizophrenia. Proceedings of the 158th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta, Georgia, May 21-26, 2005, 89. 2005.
45. Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry* 2005;20:403-8.
46. Czobor P, Volavka J, Meibach RC. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:243-9.
47. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134-43.
48. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:497-508.
49. Arriola E, Ignacio DJ, Antonio BJ, Gallego R. Open-label, observational study of the effects of risperidone on the behavioral and psychological symptoms of dementia and caregiver stress in the community setting. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:8-16.
50. Leblanc JC, Binder CE, Armenteros JL, Aman MG, Wang JS, Hew H, et al. Risperidone reduces aggression in boys with a disruptive behaviour disorder and below average intelligence quotient: analysis of two placebo-controlled randomized trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:275-83.
51. Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB, Van Dorn RA. Reducing violence risk in persons with schizophrenia: olanzapine versus risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1666-73.
52. Chengappa KN, Goldstein JM, Greenwood M, John V, Levine J. A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2003;25:530-41.
53. Citrome L, Krakowski M, Greenberg WM, Andrade E, Volavka J. Antiaggressive effect of quetiapine in a patient with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:901.
54. Volavka J, Czobor P, Citrome L, McQuade RD, Carson WH, Kostic D, et al. Efficacy of aripiprazole against hostility in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006.
55. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123-36.
56. Citrome L, Jaffe A, Levine J. Datapoints-mood stabilizers: utilization trends in patients diagnosed with schizophrenia 1994-2001. *Psychiatric Serv* 2002;53:1212.
57. Haw C, Stubbs J. A survey of the off-label use of mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2005; 19:402-7.
58. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl. 12):1-100.
59. Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Greve KW, Adams D, et al. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2005;13:72-7.
60. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 2004;55:290-4.
61. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:621-4.

62. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry* 2002;63:218-24.
63. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1241-8.
64. Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, Nickel MK. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2005;19:287-91.
65. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:984-93.
66. Karson CN, Weinberger DR, Bigelow L, Wyatt RJ. Clonazepam treatment of chronic schizophrenia: negative results in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1982;139:1627-8.
67. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, Koponen H, Virkkunen M, Hakola P, et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:348-51.
68. Reist C, Nakamura K, Sagart E, Sokolski KN, Fujimoto KA. Impulsive aggressive behavior: open-label treatment with citalopram. *J Clin Psychiatry* 2003;64:81-5.
69. Kondro W. UK bans, Health Canada warns about antidepressants. *CMAJ* 2004;171:23.
70. Elliott FA. Propranolol for the control of belligerent behavior following acute brain damage. *Ann Neurol* 1977;1:489-91.
71. Yudofsky S, Williams D, Gorman J. Propranolol in the treatment of rage and violent behavior in patients with chronic brain syndrome. *Am J Psychiatry* 1981;138:218-20.
72. Silver JM, Yudofsky SC, Slater JA, Gold RK, Stryer BLK, Williams DT, et al. Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:328-35.
73. Mazur A, Lamb TH. Testosterone, status and mood in human males. *Horm Behav* 1980;14:236-46.
74. Thibaut F, Colonna L. Cyproterone acetate in the treatment of aggression. *Am J Psychiatry* 1992;149:3.
75. Rubinow DR, Schmidt PJ. Androgens, brain and behavior. *Am J Psychiatry* 1996;153:974-83.
76. Rasanen P, Hakko H, Visuri S, Paanila J, Kapanen P, Suomela T, et al. Serum testosterone levels, mental disorders and criminal behavior. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:348-52.
77. Christiansen K. Behavioural effects of androgen in men and women. *J Endocrinol* 2001;170:39-48.
78. Orengo CA, Kunik ME, Molinari V, Wristers K, Yudofsky SC. Do testosterone levels relate to aggression in elderly men with dementia? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:161-6.
79. Swann AC. Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 4):26-35.
80. Bandura A. *Aggression: a social learning analysis*. New Jersey: Prentice-Hall International, 1973.
81. Montagu A. *La naturaleza de la agresividad humana*. Madrid: Alianza Universidad, 1978.
82. Simon NG, McKenna SE, Lu SF, Cologer-Clifford A. Development and expression of hormonal systems regulating aggression. *Ann N Y Acad Sci* 1996;794:8-17.
83. McCaul KD, Gladue BA, Joppa M. Winning, losing, mood and testosterone. *Horm Behav* 1992;26:486-504.
84. Mazur A, Booth A. Testosterone and dominance in men. *Behav Brain Sci* 1998;21:353-63.
85. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs. *Eur J Endocrinol* 2001;144:183-97.
86. Persky H, Smith KD, Basu GK. Relation of psychologic measures of aggression and hostility to testosterone production in man. *Psychosom Med* 1971;33:265-77.
87. Kreuz LE, Rose RM. Assessment of aggressive behavior and plasma testosterone in a young criminal population. *Psychosom Med* 1972;34:321-31.
88. Ehrenkranz J, Bliss E, Sheard MH. Plasma testosterone: correlation with aggressive behavior and social dominance in man. *Psychosom Med* 1974;36:469-75.
89. Olweus D, Mattsson A, Schalling D, Low H. Circulating testosterone levels and aggression in adolescent males: a causal analysis. *Psychosom Med* 1988;50:261-72.
90. Dabbs JM Jr, Jurkovic GJ, Frady RL. Salivary testosterone and cortisol among late adolescent male offenders. *J Abnorm Child Psychol* 1991;19:469-78.
91. Christiansen K, Winkler EM. Hormonal, anthropometrical and behavioral correlates of physical aggression in pKung San men of Namibia. *Aggress Behav* 1992;18:271-80.
92. Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Folli F, Maestri D, Tessoni A, et al. Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: relationship to aggressive behavior. *Life Sci* 1998;62:617-25.
93. Salvador A, Simon V, Suay F, Llorens L. Testosterone and cortisol responses to competitive fighting in human males: a pilot study. *Aggress Behav* 1987;13:9-13.
94. George DT, Umhau JC, Phillips MJ, Emmela D, Ragan PW, Shoaf SE, et al. Serotonin, testosterone and alcohol in the etiology of domestic violence. *Psychiatry Res* 2001;104:27-37.
95. Lindberg N, Tani P, Appelberg B, Naukkarinen H, Rimon R, Porkka-Heiskanen T, et al. Human impulsive aggression: a sleep research perspective. *J Psychiatr Res* 2003;37:313-24.
96. Maras A, Laucht M, Lewicka S, Haack D, Malisova L, Schmidt MH. Role of androgens in externalizing behavior problems in adolescents. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2003;31:7-15.
97. Dabbs JM Jr, Hargrove MF. Age, testosterone, and behavior among female prison inmates. *Psychosom Med* 1997;59:477-80.
98. Grant VJ, France JT. Dominance and testosterone in women. *Biol Psychol* 2001;58:41-7.
99. Sanchez-Martin JR, Fano E, Ahedo L, Cardas J, Brain PF, Azpiroz A. Relating testosterone levels and free play social behavior in male and female preschool children. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:773-83.
100. Reinish J. Prenatal exposure to synthetic progestins increases potential for aggression in humans. *Science* 1981;211:1171-3.
101. Van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda NH, Van de Poll NE. Gender differences in behaviour: activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:343-63.
102. Kouri EM, Lukas SE, Pope HG Jr, Oliva PS. Increased aggressive responding in male volunteers following the administration of gradually increasing doses of testosterone cypionate. *Drug Alcohol Dependence* 1995;40:73-9.
103. Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:133-40.
104. Pope HG Jr, Katz DL. Homicide and near-homicide by anabolic steroid users. *J Clin Psychiatry* 1990;51:28-31.
105. Corrigan B. Anabolic steroids and the mind. *Med J Aust* 1996; 165:222-6.
106. Midgley SJ, Heather N, Davies JB. Levels of aggression among a group of anabolic-androgenic steroid users. *Med Sci Law* 2001;41:309-14.
107. Thiblin I, Parkkio T. Anabolic androgenic steroids and violence. *Acta Psychiatr Scand* 2002;(Suppl 412):125-8.
108. Birger M, Swartz M, Cohen D, Alesh Y, Grishpan C, Kotelr M. Aggression: the testosterone-serotonin link. *Isr Med Assoc J* 2003;5:653-8.

109. Mong JA, Pfaff DW. Hormonal and genetic influences underlying arousal as it drives sex and aggression in animal and human brains. *Neurobiol Aging* 2003;24(Suppl. 1):S83-8.
110. Laschet U, Laschet L, Fetzner HR, Glaesel HU, Mall G, Naab M. Results in the treatment of hyper- or abnormal sexuality of men with antiandrogens. *Acta Endocrinológica* 1967;119(Suppl.):54.
111. Jeffcoate WJ, Matthews RW, Edwards CR, Field LH, Besser GM. The effect of cyproterone acetate on serum testosterone, LH, FSH and prolactin in male sexual offenders. *Clin Endocrinol* 1980;13:189-95.
112. Cooper AJ. Progestogens in the treatment of male sex offenders: a review. *Can J Psychiatry* 1986;31:73-9.
113. Neumann F, Kalmus J. Cyproterone acetate in the treatment of sexual disorders: pharmacological base and clinical experience. *Exp Clin Endocrinol* 1991;98:71-80.
114. Krueger RB, Kaplan MS. Depot-leuprolide acetate for treatment of paraphilias: a report of twelve cases. *Arch Sex Behav* 2001;30:409-22.
115. Briken P, Nika E, Berner W. Treatment of paraphilia with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *J Sex Marital Ther* 2001;27:45-55.
116. Czerny JP, Briken P, Berner W. Antihormonal treatment of paraphilic patients in German forensic psychiatric clinics. *Eur Psychiatry* 2002;17:104-6.
117. Casas M, Álvarez E, Duro P, García-Ribera C, Udina C, Velat A, et al. Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 3:221-2.
118. Eriksson T. Antiandrogenic treatment for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:483.
119. Ruiz ME, Rodado J, Salorio P, Pagan G, Barcia D. Tratamiento con antiandrógenos de la bulimia nerviosa. Estudio preliminar. *Ann Psiquiatría* 1997;13:192-9.
120. Izmir M, Dursun SM. Cyproterone acetate treatment of Tourette's syndrome. *Can J Psychiatry* 1999;44:710-1.
121. Jänne OA, Bardoin CW. Androgen and antiandrogen receptor binding. *Ann Rev Physiol* 1984;46:107-18.
122. Neri RO. Antiandrogens. *Adv Sex Horm Res* 1976;2:233-62.
123. Itil TM. Pharmacological treatment of syndromes of aggressivity. *Quad Criminol Clin* 1978;20:155-74.
124. Cooper AJ, Ismail AA, Phanjo AL, Love DL. Antiandrogen (cyproterone acetate) therapy in deviant hypersexuality. *Br J Psychiatry* 1972;120:59-63.
125. Blumer D, Migeon C. Hormone and hormonal agents in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis* 1975;160:127-37.
126. Arnold SE. Estrogen for refractory aggression after traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 1993;150:1564-5.
127. Britton KR. Medroxyprogesterone in the treatment of aggressive hypersexual behavior in traumatic brain injury. *Brain Inj* 1998;12:703-7.
128. Hier DB, Ahluwalia S, Melyn M, Hoganson GE Jr. Estrogens control aggressive behavior in some patients with Sanfilippo syndrome. *Neurol Res* 1999;21:611-2.
129. Wolf SS. Violent behavior and traumatic brain injury. *Trauma* 2001;43:337-26.
130. Thibaut F, Kuhn JM, Colonna L. A possible antiaggressive effect of cyproterone acetate. *Br J Psychiatry* 1991;159:298-9.
131. Orengo CA, Kunik ME, Ghush H, Yudofsky SC. Correlation of testosterone with aggression in demented elderly men. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:349-51.
132. Amadeo M. Antiandrogen treatment of aggressivity in men suffering from dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9:142-5.
133. Flynn BL. Pharmacologic management of Alzheimer disease. Part I: hormonal and emerging investigational drug therapies. *Ann Pharmacother* 1999;33:178-87.
134. Kyomen HH, Nobel KW, Wei JY. The use of estrogen to decrease aggressive physical behavior in elderly men with dementia. *JAGS* 1991;39:1110-2.
135. Kyomen HH, Hennen J, Gottlieb GL, Wei JY. Estrogen therapy and noncognitive psychiatric signs and symptoms in elderly patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1225-7.
136. Kay P, Yurkow J, Forman L, Chopra A, Cavalieri T. Transdermal estradiol in the management of aggressive behaviors in male patients with dementia. *Clin Gerontol* 1995;15:54-8.
137. Shelton PS, Brooks VG. Estrogen for dementia-related aggression in elderly men. *Ann Pharmacother* 1999;33:808-12.
138. Hassler P, Duchene R. Hepatotoxicity of cyproterone acetate. *Rev Med Interne* 1992;13:245.
139. Murphy BJ, Collins BJ. Severe hepatitis and liver failure induced by cyproterone acetate. *Aust N Z J Med* 1996;26:724.
140. Giordano N, Nardi P, Santacroce C, Geraci S, Gennari C. Acute hepatitis induced by cyproterone acetate. *Ann Pharmacother* 2001;35:1053-5.
141. Ohri SK, Gaer JAR, Keane PF. Hepatocellular carcinoma and treatment with cyproterone acetate. *Br J Psychiatry* 1991;67:213-21.
142. Watanabe S, Yamasaki S, Tanae A, Hibi I, Honna T. Three cases of hepatocellular carcinoma among cyproterone users. *Lancet* 1994;344:1567-8.
143. Rüdiger T, Beckmann J, Queiber W. Hepatocellular carcinoma after treatment with cyproterone acetate combined with ethinylestradiol. *Lancet* 1995;345:452-3.
144. Kaiser E, Gruner HS. Liver structure and function during long-term treatment with cyproterone acetate. *Arch Gynecol* 1987; 240:217-23.
145. Lewis S. Warning on cyproterone. *Lancet* 1995;345:247.
146. Rabe T, Feldmann K, Heinemann L, Runnebaum B. Cyproterone acetate: is it hepato or genotoxic? *Drug Saf* 1996;14:25-38.
147. Regidor PA, Speer K, Regidor M, Schindler EM. Long-term side-effects following cyproterone acetate containing therapy in gynecology. *Zentralbl Gynakol* 2000;122:268-73.
148. Kasper P. Cyproterone acetate: a genotoxic carcinogen? *Pharmacol Toxicol* 2001;88:223-31.
149. Hirose S, Ashby CR Jr, Mills MJ. Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia. *J ECT* 2001;17:22-6.
150. Volavka J, Kennedy JL, Ni X, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, et al. COMT158 polymorphism and hostility. *Am J Med Genet* 2004;127B:28-9.
151. Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet* 2003;120B:29-34.
152. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:835-7.
153. Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS. Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res* 2004; 129:29-37.
154. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851-4.
155. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1943-61.
156. 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.