

Evaluación de la respuesta al Haloperidol solo, haloperidol Combinado con Diazepam y Olanzapina; en el Tratamiento de Pacientes con síndrome de agitación durante su etapa aguda en el Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza

Archaga F*, Aguilar M**, Chirinos A***

Resumen

Introducción: El paciente con agitación psicomotriz representa el 5-37% del total de pacientes atendidos en las emergencias psiquiátricas, su manejo requiere del empleo precoz de medidas de contención física y farmacológica con el objeto de prevenir la progresión de la agitación.

Objetivo: Comparar la Eficacia y Seguridad de 3 esquemas terapéuticos (haloperidol solo, haloperidol más diazepam y olanzapina) en el tratamiento de pacientes agitados.

Método: Estudio clínico-experimental no pareado, de validez interna a ciego simple, llevado a cabo en 60 pacientes atendidos por episodio agudo de agitación psicomotriz por causa psiquiátrica en el Hospital Psiquiátrico Dr. "Mario Mendoza" durante el período de Noviembre-Diciembre del año 2007.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes, 49 mujeres (81.7%) y 11 hombres (18.3%), predominando los mayores de 30 años (58.3%), y los de la raza mestiza (96.6%).

Se dividieron en tres grupos de 20 casos cada uno, no se encontró diferencia estadística en lo referente a variables sociodemográficas, ni respecto al diagnóstico. Se verificó que el efecto terapéutico fue similar a los 45 ($p=0.855$) y 60 minutos de acuerdo a la escala de BARS ($p=0.000$; *Wilcoxon Rank Test*). Se identificó mayor prevalencia de extrapiramidalismo entre los casos tratados con haloperidol sólo (20%) comparado con haloperidol+diazepam (10%) y olanzapina con ningún caso; con una diferencia estadística límite entre el grupo de olanzapina y haloperidol ($p=0.047$; *Fisher*).

Conclusión: Los tres esquemas fueron eficaces, encontrándose solamente diferencia límite a favor de la combinación de haloperidol más diazepam; pero al evaluar la seguridad podemos concluir que olanzapina es el más seguro con menor incidencia de extrapiramidalismo.

Palabras clave (DECS): Agitación Psicomotriz, Neurolépticos, Intervención en la Crisis.

Abstract

Introduction: The patient with psychomotor agitation represents 5-37% of all the patients attended in the Psychiatric emergency, their management requires physical and pharmacological immobilization, in order to prevent this agitation can be progress.

Objective: Compare the efficacy and safety of three therapeutic schemes (haloperidol alone, haloperidol with diazepam and olanzapine alone) in the treatment of the agitated patients.

Method: Clinical and experimental not paired study single blind, of internal validity, that included 60 patients attended for an acute psychomotor agitation episode of psychiatric origin in the "Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza" during the period of November to December, 2007.

Results: It included 60 patients, 49 were female (81.7%) and 11 were male (18.33%), prevailing those older 30 years (58.3%) and mixed race (96.6%).

The sample was divided in 3 groups of 20 cases, not finding any statistical difference between socio demographic variables, nor with regard to diagnostic. Therapeutic effect was verified, it was similar at 45 ($p=0.855$) and 60 minutes according to the BARS scale ($p=0.000$ *Wilcoxon Rank Test*). A higher prevalence of extrapyramidal symptoms was observed among the haloperidol alone (20%) therapeutic scheme compared with haloperidol plus diazepam(10%) and none in the olanzapine group; identifying a borderline statistical difference between the olanzapine and haloperidol group ($p=0.047$; *Fisher*),

Conclusion: The 3 therapeutic schemes was effective, finding a borderline difference a favors the combination of haloperidol plus diazepam; but when evaluating the safety, olanzapine has a higher safety with less incidence of extrapyramidal symptoms.

Keywords (DECS): Psychomotor Agitation, Neuroleptics, Crisis Intervention.

Introducción

La agitación psicomotriz es un síndrome caracterizado por aumento significativo de la actividad motora acompañado por alteración de la esfera emocional (ansiedad severa, miedo, pánico, cólera, euforia, etc) de intensidad variable, puede presentarse de una mínima inquietud psicomotriz hasta movimientos totalmente

incoordinados y sin finalidad alguna, se han propuesto diversas escalas como la escala de BARS diseñadas para medir el grado de actividad motora desde la etapa clínica de sedación hasta el estado de agitación.

El paciente con extrema agitación, es un problema de evaluación frecuente en la sala de urgencias de los hospitales psiquiátricos representando el 5-37% del total de pacientes atendidos, es una urgencia, de consecuencias potencialmente graves e incluso fatales (1,2).

Su manejo presenta algunas dificultades, ya que generalmente se trata de un paciente escasamente colaborador y que puede presentar conductas agresivas o

*Postgrado de Psiquiatría. Médico Residente II. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. UNAH, Tegucigalpa, M.D.C., Honduras, C.A.

**Psiquiatría. Hospital Psiquiátrico "Dr. Mario Mendoza".

***Psiquiatría. Hospital Psiquiátrico Nacional "Santa Rosita".

violentas, lo que entorpece mucho la labor médica habitual y en especial en el área de urgencias hospitalaria (3).

El tratamiento de la agitación, agresión y/o violencia empieza con el abordaje exitoso del episodio agudo, interviniendo precozmente con objeto de prevenir la progresión de la agitación a agresión y violencia; esto mediante el empleo de medidas de contención física y farmacológica con las cuales los profesionales implicados deben estar bien familiarizados, ya que la mayoría no están exentas de complicaciones (2,3). La elección apropiada de los fármacos para cada etiología y de la vía de administración es importante (3,4) siendo los más conocidos:

El Haloperidol es una butirofenona que sigue siendo considerada la droga de primera elección en el tratamiento de agitación aguda, la mayoría de los estudios controlados realizados con antipsicóticos clásicos han utilizado haloperidol. Hay que tener presente los posibles efectos extrapiramidales del fármaco, por lo que es recomendable administrarlo de forma conjunta con un anticolinérgico. Diversos estudios han demostrado que la combinación de haloperidol con lorazepam proporciona mejores resultados que cualquiera de las dos administradas en solitario aunque se encontró una mayor prevalencia de sedación(5, 6).

La Olanzapina es una dibenzodiazepina con acciones combinadas de antagonismos serotonina-dopamina y un amplio espectro de afinidades por otros sitios de unión de neurotransmisores. Es también más potente para inhibir las respuestas de evitación que para inducir catalepsia y causa despolarización selectiva de las células límbicas dopaminérgicas, lo que sugiere baja propensión a síntomas extrapiramidales (SEP) sin embargo, la olanzapina produce reacciones de distonías (sugestivas de SEP) pero clínicamente causa menos SEP que el haloperidol, existen ensayos comparativos en agitación debida a esquizofrenia (3,4), manía bipolar (6) y demencia(7).

Pero es muy previsible que estas pautas aún vigentes, con sus importantes temidos efectos secundarios, se vean en breve relevadas por el uso de los *nuevos antipsicóticos atípicos*, cuyo perfil de efectos secundarios, relativamente benigno, apoya su empleo, ya generalizado, en los tratamientos de mantenimiento. Algunos de estos, como la olanzapina y la ziprasidona, que disponen ya de formulación para vía intramuscular, constituyen, según nuevas guías, la primera elección en la crisis de agitación de adultos, con eficacia semejante a la de los antipsicóticos clásicos, pero con un mejor perfil de tolerabilidad e incidencia mucho menor de efectos extrapiramidales (6,7).

En virtud de que a nivel local existen escasos registros y estudios sobre la eficacia de olanzapina comparada con haloperidol solo y en combinación con una benzodiazepina en el manejo de pacientes agitados se realizó la siguiente investigación con el fin de determinar la eficacia de los mismos en pacientes agitados que acuden a la emergencia y salas de internamiento del Hospital Psiquiátrico “Dr. Mario Mendoza”.

Materiales y Métodos

Estudio clínico-experimental no pareado, de validez interna a ciego simple, llevado a cabo en 60 pacientes atendidos por episodio agudo de agitación por causa psiquiátrica en el Hospital Psiquiátrico “Dr. Mario Mendoza” durante el período de Noviembre-Diciembre del año 2007. Se seleccionaron los casos a estudiar de forma aleatoria de conveniencia y asignándose de forma sistemática; se incluyeron sólo los casos en que los familiares y/o responsables del paciente una vez explicada la utilidad y propósito del mismo aceptaron la inclusión de estos, y firmaron el consentimiento informado. Los casos a cada grupo de tratamiento se asignaron en forma aleatoria sistemática de conveniencia hasta completar 20 casos por grupo (haloperidol, haloperidol+diazepam, y olanzapina).

El estudio constó de 2 etapas:

1. **Captación:** Se captaba en emergencia el paciente y se le asignaba de forma aleatoria a uno de los 3 grupos de tratamiento, tomando y anotando signos vitales y grado de agitación al momento del ingreso. Luego de la aplicación del esquema seleccionado, se vigiló signos vitales (PA, FC, FR), grado de agitación con escala de BARS (Tabla 1) y efectos adversos cada 15 minutos hasta completar 1 hora. La dosificación según esquema en la emergencia fue la siguiente:

- *Haloperidol solo: haloperidol 5 mg 2 ampollas IM stat.*
- *Haloperidol más diazepam: haloperidol 5 mg 1 ampolla más diazepam 10 mg 1 ampolla IM stat*
- *Olanzapina: olanzapina 10 mg 1 ampolla IM stat*

2. **Seguimiento:** Completada la primera hora los pacientes se trasladaban a salas de hospitalización donde continuaban con el esquema asignado por 2 días (48 hrs); evaluando signos vitales, grado de agitación y efectos adversos 3 veces al día (10 hrs, 15 hrs, 20 hrs); esto por médico residente asignado a la sala y por médico residente de guardia durante las noches. Los esquemas de dosificación por grupo en la sala fueron:

- *Haloperidol solo: haloperidol 5 mg 2 ampollas IM cada 8 hrs.*
- *Haloperidol más diazepam: haloperidol 5 mg 1 ampolla más diazepam 10 mg 1 ampolla IM cada 12 hrs.*
- *Olanzapina: olanzapina 10 mg 1 ampolla IM cada 12 hrs.*

En caso de que el grado de agitación no disminuyera, se aplicaba 1 ampolla de diazepam de 10 mg evaluando cada hora el grado de agitación hasta llegar a 4 ampollas (40 mg) en 4 horas, si la agitación persistía el paciente era excluido del estudio. Si se presentaban síntomas extrapiramidales se aplicó una ampolla de diazepam de 10 mg/stat y se valoraba persistencia e intensidad de los mismos durante 4 horas, excluyéndolos en el caso de que por criterio médico fuera considerado que estos representaban un peligro para el/la paciente.

Se consideró como **eficacia total** si el paciente puede estar tranquilo y despierto (calificación 4 en la Escala de BARS) en el intervalo de los 60 minutos iniciales luego de la administración del fármaco, **eficacia parcial**, si presenta signos de actividad evidente pero puede ser

calmado (calificación 5 en la Escala de BARS) en el intervalo de los 60 minutos iniciales y **ninguna eficacia** si en la valoración continua extremada o continuamente activo, violento, requiriendo contención (calificación 6-7 Escala de BARS).

Tabla 1
Escala de BARS

Criterio	Calificación
Difícil o imposible de despertar	1
Dormido pero responde normalmente	2
Somnoliento, parece pesado	3
Tranquilo y Despierto (normal)	4
Signo de actividad evidente, puede ser calmado	5
Extremada o continuamente activo	6
Violento, requiere contención	7

Fuente: Byerly, P. Nakonezny, A. Rush Schizophrenia Research, 2008

El instrumento aplicado incluyó datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, historia completa y examen físico, evaluaciones clínicas cada 15 minutos durante la primera hora y en las siguientes 48 horas.

Procesamiento de datos: La información obtenida se procesó con el módulo *Enter* y *Analysis* parte del programa *Epi-Info* v. 2000 (*Epi-Info 2000, Center for Disease Control, CDC, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América, 2001*),

generándose frecuencias y cruce de variables, así como medidas de tendencia central; para determinar diferencias entre grupos de tratamiento se aplicaron pruebas no paramétricas para 2 y 3 muestras independientes y dependientes para muestras extraídas de universo desconocido (*Kruskal-Wallis, Wilcoxon Sign-Test, Wilcoxon Rank Test, Mann-Whitney*), para determinar nivel de asociación se utilizó la Razón de Ventajas (*Odds Ratio*) [OR] y para comparación de categorías en grupos pequeños se determinó el valor de *p* con Tablas 2x2 (NC:95%) con el método de Fisher. Se calcularon los Intervalos de Confianza de la OR (IC95%) con el programa *StatCalc* v. 1.0 (*Epi-Info 2000, Center for Disease Control, CDC, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América, 2001*) (NC 95%).

Resultados

Se incluyeron 60 pacientes, 49 mujeres (81.7%) y 11 hombres (18.3%), con predominio del grupo de edad de mayores de 30 años con 58.3%, de raza mestiza en 96.7% y negra 3.3%, 55% tiene ocupación como amas de casa, obrero/albañil 13.3%, ninguna ocupación 15.0% y otros 16.7% (Tabla 2). Se dividieron en tres grupos de 20 casos cada uno; no se encontró diferencia estadística en lo referente a variables sociodemográficas (edad, sexo, ocupación) ni respecto al diagnóstico CIE-10 realizado en los mismos (Tabla 2).

Tabla 2
Presentación de Variables Sociodemográficas y Generales de los Tres Grupos de Tratamiento
(Grupo 1 = haloperidol; Grupo 2 = haloperidol + diazepam, Grupo 3: olanzapina)

Característica	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=20)	Grupo 3 (n=20)	Valor de p
Edad	X1=31.65(+/-7.471)	x2=31.5(+/-9.627)	x3=32.7(+/-9.376)	0.610*
Sexo				
Masculino	4	5	2	0.459*
Femenino	16	15	18	
Procedencia				
Rural	11	13	12	0.812*
Urbana	9	7	8	
Ocupación				
Ninguna	2	4	3	0.438*
Ama de casa	10	13	10	
Estudiante	1	0	1	
Maestro	0	0	3	
Manualidades	0	0	1	
Comerciante	2	0	1	
Obrero	3	2	1	
Albañil	1	1	0	
Trabajadora del sexo	1	0	0	
Diagnóstico CIE-10				
F20.0	1	2	1	0.910*
F20.3	0	0	1	
F23.0	0	1	0	
F23.1	1	1	0	
F25.0	3	2	4	
F30.2	2	1	1	
F31.1	0	0	1	
F31.2	11	9	8	
F31.6	1	3	2	
F32.3	1	1	1	
F33.3	0	0	1	

Tabla 3

Comparación de eficacia terapéutica durante la primera hora y efectos adversos en las siguientes 48 horas

Característica	Olanzapina(n=20)	Haldol+Diazepam(n=20)	Haldol(n=20)	p
Eficacia 1ª hora(%) ^a				
Total	5	10	6	
Parcial	11	10	11	0.216
Ninguna	4	0	3	
Prevalencia de EA ^c 1ª hora (n, %) ^b				
Sedación/Somnolencia	9 (45%)	9 (35%)	8/20 (40%)	
Extrapyramidalismo		1(5%)	4(20%)	
Hipertensión			1(5%)	0.91*
Hipercapnia		1(5%)		
Taquicardia	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	
Prevalencia EA 48 hrs(%)	1(5%)	2(10%)	5(25%)	
Sedación	1	0	0	
Extrapyramidalismo	0	1	4	
Sedación y Extrapyramidalismo	0	1	1	

^aEA: Efectos Adversos ^bSólo se presentó Somnolencia como EA ^cMétodo de Pearson para más de 1 grado de libertad ^{**}Comparación de Proporciones ^{***}Método de Fisher ^{****}Corrección de Yates [¥] Wilcoxon Sign-test [¥] Wilcoxon Rank Test ^λ Eficacia Total: Llegar Violento/Extremadamente activo y tranquilo/normal/que puede ser calmado a los 60 minutos. Eficacia Parcial llegar Violento/Extremadamente activo y terminar Sedado/Puede ser calmado pero somnoliento. Ninguna Eficacia: Continuar agitado/violento/difícil de controlar o tranquilizar a los 60 minutos post-tratamiento inicial. = Necesidad de otro fármaco = Dosis adicional de Diazepam

Eficacia y Seguridad en la Primera Hora de Atención

Globalmente se verificó que hay efecto terapéutico al final de la primera hora de acuerdo a la escala de BARS ($p=0.000$; *Wilcoxon Rank Test*), encontrándose una diferencia límite entre grupos a los 30 minutos cuando haloperidol más diazepam fue más eficaz que el resto de los grupos evaluados ($p=0.048$), efecto que desaparece posteriormente en la evaluación a los 45 ($p=0.855$) y 60 minutos ($p=0.082$). Al comparar la eficacia terapéutica percibida al final de la primera hora de ingreso no se identificó diferencia estadística entre grupos ($p=0.216$), tampoco entre proporción de fracasos entre grupos ($p=0.12$; Comparación de proporciones).

Efectos adversos y seguridad primera hora

La incidencia de reacciones extrapiramidales fue mayor entre los casos tratados con haloperidol solo, con 4 casos (20%) comparado con haloperidol+diazepam, con 2 casos (10%) y olanzapina con ninguno. La incidencia de sedación y somnolencia (grados en la Escala de BARS menores de 3) fue ligeramente mayor para el grupo tratado con haloperidol+diazepam 9(45%) comparado con olanzapina con 8(40%) y haloperidol solo 7(35%), no se observó diferencia, en cuanto a incidencia de hipotensión y taquicardia (Gráfico 2).

Eficacia y Seguridad durante el seguimiento

No hubo diferencia estadística significativa en cuanto a eficacia entre los 3 grupos terapéuticos durante el seguimiento. Con respecto a los efectos adversos se halló mayor número de casos de extrapyramidalismo en el grupo de haloperidol; en el grupo tratado con haloperidol+diazepam encontramos 2 casos (10%) con índices menores de 3 en la Escala de BARS (somnolencia y sedación) en comparación a ningún caso reportado en los otros grupos evaluados (Gráfico 3).

Discusión

La prevalencia de agitación en las emergencias psiquiátricas a nivel general varía de 5-37% (1), particularmente en nuestro medio es muy difícil de determinar ya que no se hace

diagnóstico de agitación psicomotriz como síndrome y sólo se incluye como un síntoma en el examen mental.

Gráfico 1

Eficacia al final de la primera hora según grupo de tratamiento

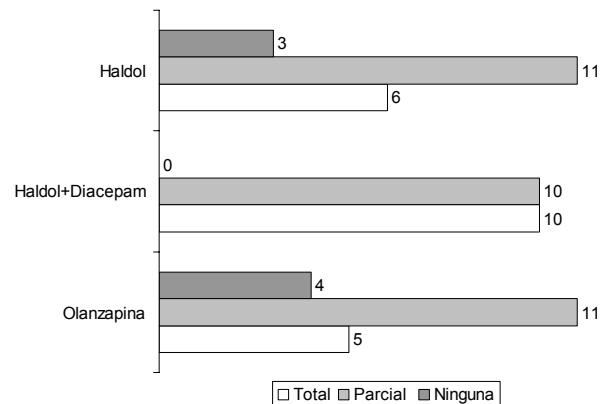
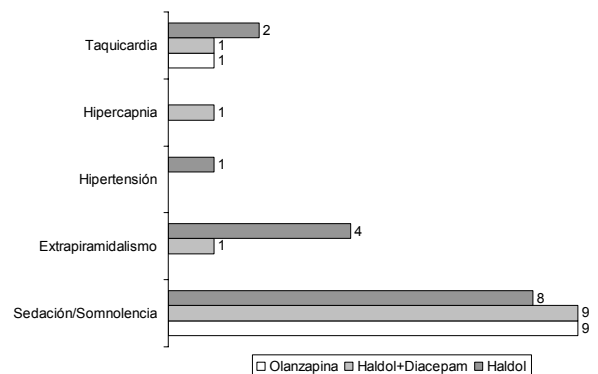


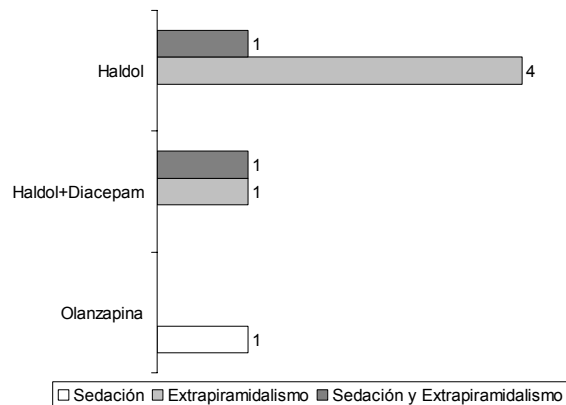
Gráfico 2

Efectos Adversos al final de la primera hora según grupo de tratamiento



Las causas más frecuentes de cuadros severos de agitación son las intoxicaciones por drogas o alcohol, así como los síndromes de abstinencia de opiáceos, hipnóticos o sedantes, los que fueron excluidos en este estudio (3).

Gráfico 3
Frecuencia de Efectos Adversos durante la hospitalización



Del total de pacientes incluidos, 81.7% pertenecían al sexo femenino, lo que podría dejar ver que la agitación por causas psiquiátricas es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, siendo más propensos estos a las intoxicaciones por drogas o alcohol.

Los trastornos afectivos graves con síntomas psicóticos se asocian con mayor frecuencia a la agitación (8, 14, 15), esto coincide con lo encontrado en este estudio donde los trastornos afectivos (71.6%) fueron los diagnósticos más frecuentemente relacionado con agitación sobre todo el trastorno bipolar episodio maníaco (58%) en comparación con la esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo (23.3%).

Cuando evaluamos la eficacia de los esquemas el 50% de los pacientes tratados con haloperidol + diazepam presentaron una eficacia total, en comparación a un 30% de los pacientes tratados con haloperidol solo y un 25% de los tratados con Olanzapina (Gráfico 1).

Hay muy poca diferencia entre los 3 esquemas pero sobre todo entre Haloperidol solo y Olanzapina, esto es similar a la encontrado en otro estudio (10) donde no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que requirieron al menos una segunda dosis de Olanzapina o Haloperidol (24 y 25% respectivamente) (10) y se encontró superioridad de la combinación de haloperidol con benzodiazepina(35%)(10).

En el tratamiento agudo de la agitación, es preferible calmar al sujeto que sedarlo, ya que este factor puede interferir con su valoración clínica (13). En este estudio tampoco encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos en la primera hora ni durante la evaluación en sala con respecto a la sedación (Grado <3 en Escala de BARS) lo que coincide con otro estudio donde la incidencia de sedación encontrada fue similar para olanzapina, haloperidol y lorazepam (13).

El uso de olanzapina en vez de 7.5 mg de haloperidol, en estudios similares evitó, por cada 100 pacientes, 7 distonías agudas, 5 síndromes extrapiramidales y 16 tratamientos anticolinérgicos(10), en este estudio se encontró menor incidencia de extrapiramidalismo (0%) entre los pacientes en tratamiento con olanzapina en comparación con los otros grupos terapéuticos evaluados.

Conclusión

Los tres esquemas fueron eficaces, encontrándose solamente diferencia límite a favor de la combinación de haloperidol más diazepam; pero al evaluar la seguridad podemos concluir que olanzapina es el más seguro con menor incidencia de extrapiramidalismo.

Los autores agradecen la colaboración de Laboratorios Eli Lilly™ por la donación de Olanzapina Intramuscular

Procesamiento de Datos y Generación de Informes Estadísticos
Infomédica S. de R.L. de C.V. ©
(504)239-6267

Bibliografía

- Allen MH. J Clin Psychiatry.2000;61(suppl.14):11-20.
- Currier GW et al. In:Allen MH, ed. Emergency Psychiatry. Washington, D.C.: American Psychiatry Publishing; 2002.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Supplement to The American Journal of Psychiatry, February 2004, 25: 56-61.
- Wikinski, J. "Tratamiento de la excitación psicomotriz capitulo 11 el tratamiento farmacológico en psiquiatría. 1ra edición. Buenos Aires, Argentina, Editorial Panamericana. 2004 pp: 239- 245
- Jiménez MA, Sartorius N. Agitación. En: Valoración y tratamiento del enfermo psiquiátrico. Manual de Urgencias Médicas. Hospital 12 de Octubre. 2.ª ed. Madrid, Editorial Diaz de Santos; 1998. pp: 261-5.
- Sorrentino A. Chemical restraints for the agitated, violent, or psychotic patient in the emergency department: Controversies and recommendations. Curr Opin Pediatr. 2004;16: 201-5.
- Gonzalez MT, Arango C, Lyketsos CG. Tratamiento de la agitación en pacientes con demencia. Med Clin (Barc) 1999, 113: 592-597.
- Forster PL, Buckley R, Phelps MA. Phenomenology and Treatment of Psychotic Disorders in the Psychiatric Emergency Service. Psychiat Clin North America 1999; 22, 4: 735-754.
- Wright P, Birkett M, David S, 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, et al. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine vrs haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. Clin Ther 2003;25:1420-8.
- Eehan K, Zhang F, David S, 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 2002;21:389-97.
- Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: A double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacol 2002;26:494-504.
- Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, Meehan K, Wright P. Calming vrs sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. Am J Emerg Med 2003;21:192-8.
- Lagomasino I, Daly R, Stoudemire A. Medical assessment of patients presenting with psychiatric symptoms in the emergency setting. Psychiat Clin North America 1999;22, 4:819-850.
- Byerly, P. Naconezmy, A. Rush the brief adherence rating scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoafective disorder. Schizophrenia Research, 2008 Volume 100, Issue 1-3, Pages 60-69 M.