

IX. Tratamiento en la esquizofrenia

ESTHER JUÁREZ CORTES*

MARÍA EVELINA TORRES GARCÍA**

JULIO CÉSAR MORALES MEDINA***

JOSÉ VICENTE NEGRETE DÍAZ****

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.09>

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental para la cual se requiere de un tratamiento farmacológico, pero también de un complemento no farmacológico como terapias cognitivas conductuales, cuyo objetivo es conocer las conductas y creencias sobre la enfermedad, así como apoyar para que no se abandone el tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico empleado dependerá de la eficacia de los fármacos, así como de la dosis empleada, que esta influenciada por la farmacodinamia y farmacocinética de cada fármaco. Estos fármacos tienen efectos secundarios que afectan la salud de los pacientes. Todo este conjunto de proceso toma importancia en el paciente, pues puede influir en la continuidad del tratamiento o en el abandono de este.

Palabras clave: *Esquizofrenia, antipsicóticos, terapia cognitivo conductual.*

* Candidata a Doctora en Investigación en Medicina. Profesora de tiempo parcial definitivo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0408-4531>

** Doctora en Ciencias, jefatura de laboratorios, Coordinación de Investigación, Universidad de la Salud del Estado de Puebla <https://orcid.org/0000-0002-8487-9168>

*** Doctor en Ciencias, Especialidad en Neurociencias. Profesor Investigador en el Departamento de Fisiología del Cinvestav y en el Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, México: <https://orcid.org/0000-0002-8712-2400>

**** Doctor en Ciencias Fisiológicas y Doctor en Neurociencia y Biología del Comportamiento. Profesor de Tiempo Completo Titular en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3891-8493> ; correspondencia: jv.negrete@ugto.mx

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo y crónico que afecta a millones de personas en todo el mundo. Su tratamiento, debido a la naturaleza multifacética de la enfermedad, requiere un enfoque integral que abarque aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Las estrategias terapéuticas empleadas buscan no solo el control de los síntomas psicóticos, sino también la prevención de recaídas y la mejora del funcionamiento adaptativo del paciente, favoreciendo su integración en la comunidad. Estas estrategias incluyen tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos, siendo el uso combinado de ambos, junto con la orientación y el apoyo familiar, crucial para el manejo eficaz de la esquizofrenia. En este contexto, se exploran diferentes tratamientos farmacológicos, como los antipsicóticos de primera y segunda generación, y enfoques terapéuticos no farmacológicos, como la terapia cognitivo-conductual, que pueden ofrecer resultados significativos en el bienestar del paciente. Este trabajo revisa las principales estrategias utilizadas en el tratamiento de la esquizofrenia, evaluando su efectividad y los desafíos asociados con su implementación.

Estrategias terapéuticas

El tratamiento de la esquizofrenia implica un enfoque biológico, psicológico y social. Inevitablemente, todos estos aspectos tendrán que ser abordados en alguna medida en alguno de los momentos evolutivos de la enfermedad. Con frecuencia se consulta al médico en las primeras fases del trastorno, antes de que los pacientes sean remitidos al psiquiatra. Su tratamiento requiere una aproximación multidisciplinaria y coordinada. Una vez establecido el diagnóstico, es importante proporcionar información al paciente y a sus familiares en cuanto a la etiología, curso esperado y tratamientos disponibles (American Psychiatric Association, 1998). Las estrategias terapéuticas pueden ser farmacológicas y no farmacológicas. El objetivo de las estrategias terapéuticas, además de detectar los síntomas, es prevenir recaídas y aumentar el funcionamiento adaptativo y la integración del paciente a la comunidad (Dellazizzo *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2014).

Tratamiento no farmacológico

Dadas las características del trastorno, se aconseja que la farmacoterapia se acompañe con tratamiento no farmacológico, como la psicoterapia. Se recomienda o se emplea la terapia cognitivo-conductual esta comúnmente es individual, debe existir una relación empática y no amenazante. La terapia cognitivo-conductual consiste en conocer las creencias del paciente sobre los síntomas y su mecanismo natural de afrontarlos. El terapeuta puede guiar al paciente para que afronte y desarrolle perspectivas cognitivas racionales. Con la terapia se busca modificar sus creencias sobre los síntomas y el enfoque/retribución. El enfoque/retribución es una estrategia para las alucinaciones auditivas persistentes que consiste en que el terapeuta alienta al paciente a elaborar en detalle la experiencia con la alucinación con el objetivo de que se atribuya a una fuente interna. La finalidad del terapeuta es que los síntomas o experiencias psicóticas se vean como una respuesta al estrés de la vida (Dickerson & Lehman, 2011; Stevović *et al.*, 2022).

Tratamiento farmacológico

A principios del siglo xx, las terapias utilizadas consistían básicamente en las denominadas *terapias estimulantes*, como la piretoterapia mediante paludización, la aplicación de tuberculina o la inducción de abscesos con tremen-tina; o las *terapias de choque*, como las duchas con agua helada, comas insulínicos o cardiazólicos y, principalmente, electroshock. Algunos tratamientos farmacológicos fueron utilizados desde finales del siglo xix, pero no eran específicos y no resolvían el problema; así pues, se utilizaban el opio, la morfina, la cocaína, el hachís, la codeína, el hidrato de cloral y los bromuros (Álamo *et al.*, 2000; Escamilla *et al.*, 2021).

En la esquizofrenia es indispensable el uso de antipsicóticos para los síntomas psicóticos, y este tratamiento es de largo plazo; para mantener la estabilidad, es importante tomar en cuenta los predictores de un mal diagnóstico, como las anfetaminas, estimulantes del sistema nervioso central, abuso del alcohol (Patel *et al.*, 2014; Takeuchi *et al.*, 2011). Para un diagnós-

tico diferencial se recomienda realizar algunas pruebas de laboratorio, como tomografías, resonancias, electroencefalogramas, etc. (Hasan *et al.*, 2017; Shoeibi *et al.*, 2021). Es importante considerar algunos aspectos generales, como crear un plan de tratamiento de acuerdo con el paciente y que involucre a familiares y otras personas cercanas al paciente; la medicación debe ser gradual e iniciar desde la dosis efectiva más baja; en pacientes con episodios múltiples puede ajustarse la dosis tan rápido como se tolere; se debe seleccionar el antipsicótico en función de la salud mental y estado somático del paciente tomando en cuenta los efectos secundarios (motores, metabólicos, cardiovasculares); de ser posible, el antipsicótico administrado en la fase aguda también podría emplearse en la fase de mantenimiento, entre otros aspectos para la elección de tratamiento (Hasan *et al.*, 2017). Los algoritmos son un consenso basado en la experiencia clínica de un grupo de expertos, sin embargo, las guías protocolizadas podrían ser más optimas en el empleo de los antipsicóticos. Las guías y estudios resaltan qué medicamentos elegir, dosis, tiempo de espera antes de cambiar de fármaco, la elección de la dosis en los primeros episodios y en caso de resistencia, por lo que destaca su apego científico (Heimann, 2015; Takeuchi *et al.*, 2021). El proyecto de algoritmo de medicamentos de Texas plantea 6 pasos para estructurar el plan terapéutico del paciente, aquí se propone lo siguiente:

- Fase 1: Dadas las características del trastorno se recomienda que la farmacoterapia se acompañe con tratamiento no farmacológico; por ejemplo, usando terapia cognitivo-conductual, que bien puede ser individual o grupal, y donde siempre debe existir una relación empática y no amenazante.
- Fase 2: si en la fase 1 no hay efecto entonces pasamos a esta fase, que consiste en emplear otro antipsicótico de primera generación (APG) o antipsicótico de segunda generación (ASG).
- Fase 3: si continuamos sin efecto se opta por esta fase, que consiste en monoterapia con clozapina con monitoreo de glóbulos sanguíneos; si se produce agranulocitosis se debe suspender la clozapina.
- Fase 4: si aún no hay efecto, en esta etapa se sugiere que se combine la clozapina con un antipsicótico de primera generación, o con uno de segunda generación o con terapia electroconvulsiva.

Fase 5: en esta etapa se recomienda probar un antipsicótico de primera o segunda generación no empleado.

Fase 6: si a pesar de haber probado las demás etapas seguimos sin cambio, entonces se recomienda combinación de la terapia en la siguiente nomenclatura: antipsicóticos de primera y segunda generación, terapia electroconvulsiva con antipsicótico de primera generación, estabilizantes del humor con antipsicóticos de primera o segunda generación.

Estudios sobre efectividad

Diversas revisiones comparan la efectividad de los antipsicóticos de primera y segunda generación. Los antipsicóticos de segunda generación presentan mayor eficacia que los de primera generación; dentro del grupo de fármacos de segunda generación la clozapina es la que actúa con amplio espectro sobre los síntomas de la esquizofrenia. La desventaja de los antipsicóticos de segunda generación sobre los de primera generación son los efectos secundarios, como los desórdenes metabólicos: incremento en el peso, elevación del colesterol y glucosa entre otros (Gómez-Revuelta *et al.*, 2020; Krause *et al.*, 2018; Rummel-Kluge *et al.*, 2010). En la tabla 1 se muestran los síntomas y el fármaco antipsicótico empleado en los tratamientos de pacientes esquizofrénicos y que se han recaudado en los metaanálisis.

Aunque la elección del fármaco depende de la eficacia, también se deben considerar la elección de la dosis y la fase en que se inicia la farmacoterapia. En las guías y algoritmos, en la fase inicial de la esquizofrenia se recomienda usar fármacos de baja potencia y dosis menores; para la fase aguda la elección del fármaco es indistinta, pero no se emplea la clozapina y la dosis es variante dependiendo del fármaco empleado, y va de 10 mg a 1g al día. El amplio espectro de las dosis depende mucho de su farmacodinamia y de la farmacocinética de cada fármaco, en los estudios sobre las dosis se muestra que el haloperidol responde a dosis bajas (Davis & Chen, 2004; Heimann, 2015, Lähteenvuo *et al.*, 2021).

Tabla 1. Comparación de la eficacia de los antipsicóticos sobre los síntomas de la esquizofrenia

	Efectividad del fármaco (+)			
	Primera generación		Segunda generación	
Síntomas psicóticos	Perfenazina	+	Amisulprida	++
	Haloperidol	+	Aripiprazol	++
			Clozapina	++
			Olanzapina	++
			Quetiapina	++
Síntomas negativos	Haloperidol	+	Amisulprida	++
			Clozapina	++
			Olanzapina	++
			Risperidona	++
Cognición	Haloperidol	+	Clozapina	++
	Perfanizina	+	Olanzapina	++
			Quetiapina	++
			Risperidona	++
Síntomas del estado de ánimo	Haloperidol	+	Amisulprida	++
			Aripiprazol	++
			Clozapina	++
			Olanzapina	++
			Quetiapina	++
Complicaciones relacionadas con la enfermedad y disturbios del comportamiento			Clozapina	++
			Olanzapina	+
Tratamiento y resistencia farmacológico	Clorpromazina	+	Clozapina	+

Nota: Se presenta la efectividad de los fármacos antipsicóticos de primera generación contra segunda generación estudiados en ensayos clínicos. Adaptada de "Pharmacological treatment schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents", por S. Miyamoto, N. Miyake, L. Larskog, W. W. Fleischhackey, y J. A. Lieberman, 2012, *Molecular Psychiatry*, 17, 1206-1227.

Mecanismo de acción

Modulación por receptores dopaminérgicos. El mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos se basa en la hipótesis de desregulación de la neurotransmisión en el circuito dopaminérgico, con un exceso de actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica y una disminución en la señalización dopaminérgica en la vía mesocortical. El receptor dopaminérgico D2 es el blanco terapéutico para los efectos antipsicóticos. El bloqueo total o parcial del receptor es con dosis nanomolares de los fármacos antipsicóticos (Miyamoto *et al.*, 2012). Se sugiere que los antipsicóticos de primer y segundo orden comparten el mecanismo molecular de bloqueo en los receptores dopaminérgicos D2.

Los antipsicóticos de segunda generación tienen baja incidencia de los síntomas extrapiramidales a dosis terapéuticas, como la clozapina y quetiapina.

Modulación de los receptores serotoninérgicos. El bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} aumentan la transmisión dopaminérgica en la vía nigroestriatal, lo que reduce el riesgo de los efectos extrapiramidales, mejora los síntomas negativos del deterioro cognitivo a través de la liberación de dopamina, acetilcolina o ambos en la corteza prefrontal; esta hipótesis se aplica a clozapina, risperidona, quetiapina (Grinchii & Dremencov, 2020; Miyamoto *et al.*, 2012).

Modulación del receptor NMDA. Los antipsicóticos de primera y segunda generación antagonizan las consecuencias de la hipofunción del receptor de NMDA, principalmente olanzapina y clozapina.

Afinidad a receptores

La estructura química de los antipsicóticos contribuye a la afinidad y potencia. Las fenotiacidas (clorpromazina, prometazina) y tioxiantenos (flupentixol) son clasificados como antipsicóticos de primera generación y bloquean los receptores dopaminérgicos D₂ en las vías mesocorticales y mesolímbicas. La estructura del haloperidol es una butirofenona, produce un mínimo de sedación; algunos pacientes pueden ser más propensos a desarrollar Síndrome extrapiramidal (SEP), sin embargo, en la práctica los pacientes esquizofrénicos son frecuentemente tratados con butirofenonas por su selectividad dopaminérgica y efectos colaterales tardíos. La clozapina es una dibenzodiazepinas, que presenta mayor selectividad por los receptores 5HT y muscarínicos, y aunque puede unirse al receptor D₂ lo hace con menor afinidad, lo que podría explicar la casi ausencia de síntomas extrapiramidales; las bezosiazoles (risperidona, iloperidona y paliperidona) y los indoles (ziprasidona y sertindol) son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, pero la risperidona tiene mayor afinidad por receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}. La dibenzodiazepina y tianobenzodiazepina tienen afinidad por receptores de dopamina mesolímbicos que por los receptores presentes en la vía nigroestriatal y mesocortical. La característica de la clozapina es que tiene afinidad mesolímbica, sin riesgo a desarrollar sín-

Tabla 2. *Fármacos antipsicóticos*

Antipsicótico	Clase química	Clase farmacológica	Ki (nM)					
			D2	5 HT2A	H1	5 HT2C	M1	$\alpha 1$
Clorpromazina	Fenotiazinas	Típico	1.2	8	6	25	NA	0.28
Haloperidol	Butirofenonas	Típico	0.7	45	440	10000	1500	6
Tiotixeno	Tioxantenos	Típico	0.15	50	4	1400	NA	11
Pimozide	Difenilbutilpiperidinas	Típico	1.4	19	692	3350	NA	19.7
Clozapina	Dibenzodiazepina	Atípico	125	12	6	8	1.9	7
Olanzapina	Tianobenzodiazepina	Atípico	11	4	7	11	2	19
Quetiapina	Dibenzotioazepina	Atípico	160	220	11	615	120	7
Loxapina	Dibenzoxazepina	Típico	9.8	7.7	7	9.5	NA	31
Ziprasidona	Indol	Atípico	5	0.4	50	1	1000	11
Risperidona	Benzisoxazoles	Atípico	3	0.5	20	25	10000	0.7

Nota: En esta tabla se presenta la afinidad de los fármacos expresada como Ki en concentraciones nanomolares en los diferentes receptores. Adaptada de "Structural contribution of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects", por S. Jafari, F. Fernandez-Enright, y F. Huang, 2012, *Journal of Neurochemistry*, 120(3), 371-384 (<https://doi.org/10.1111/j1471-4159.2011.07590.x>)

tomas extrapiramidales y la unión a diferentes receptores como los de dopamina D2, D1 serotoninérgicos 5HT2A y 5HT2C, adrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$, muscarínicos M1, e histaminérgicos H1 (Alamri *et al.*, 2022; Jafari *et al.*, 2012). En la tabla 2 se muestra la afinidad de los fármacos típicos (primera generación) y atípicos (segunda generación) a los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos.

Efectos adversos

Los fármacos antipsicóticos generan efectos secundarios en los pacientes esquizofrénicos. Los antipsicóticos de segunda generación ocasionan modificaciones en el sistema endocrino, como hiperprolactinemia en el 87% de los pacientes tratados con risperidona o paliperidona; también se observa disfunción sexual, disminución de la libido, irregularidades menstruales. En el sistema cardiovascular se presenta hipotensión; los pacientes tratados con clozapina, iloperidona y ziprasidona modifican la actividad eléctrica del corazón al observar una prolongación del QTc; se presenta aumento de peso corporal e incremento de los niveles séricos de triglicéridos y coleste-

rol. Los antipsicóticos de primera generación ocasionan efectos adversos en el sistema nervioso, como la distonía, acatisia o disforia, pseudoparkinsonismo, discinesias y falta de regulación de la temperatura corporal (Patel *et al.*, 2014; Rognoni *et al.*, 2021).

Conclusión

Es importante que los pacientes esquizofrénicos combinen la farmacoterapia con la psicoterapia para el éxito de la terapia, aunque es muy recomendable el uso de los fármacos de segunda generación, entre ellos la clozapina. Los efectos secundarios generados por estos medicamentos pueden llevar al paciente a abandonar el tratamiento, por lo que es muy importante seguir trabajando en el desarrollo de fármacos que actúen en la mejora de los síntomas de la esquizofrenia y reduzcan los efectos secundarios para evitar la polifarmacia.

Bibliografía

- Alamo, C., Lopez-Munoz, F., & Cuenca, E. (1996). Antipsicóticos atípicos: perfil receptoral. En C. García Ribera (ed.). *Nuevos antipsicóticos atípicos* (pp. 1-24). Masson S. A.
- Alamri, A. S., Alhomrani, M., Alsanie, W. F., Alyami, H., Shakya, S., Habeeballah, H., Alamri, A., Alzahrani, O., Alzahrani, A. S., Alkhatabi, H. A., Felimban, R. I., Alhabeeb, A. A., Raafat, B. M., Refat, M. S., & Gaber, A. (2022). Enhancement of haloperidol binding affinity to dopamine receptor via forming a charge-transfer complex with picric acid and 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane for improvement of the antipsychotic efficacy. *Molecules*, 27(10), 3295. <https://doi.org/10.3390/molecules27103295>
- American Psychiatric Association. (1998). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM IV* (4.ª ed.). Masson.
- Davis, J. M., & Chen, N. (2004). Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 192-208.
- Dellazizzo, L., Potvin, S., Luigi, M., & Dumais, A. (2020). Evidence on virtual reality-based therapies for psychiatric disorders: meta-review of meta-analyses. *Journal of Medical Internet Research*, 22(8), e20889. <https://doi.org/10.2196/20889>
- Dickerson, F. B., & Lehman, A. F. (2011). Evidence-based psychotherapy for schizophrenia: 2011 update. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(8), 520-526. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318225ee78>
- Escamilla-Orozco, Raúl I., Becerra-Palars, Claudia, Armendáriz-Vázquez, Yolanda, Cor-

- lay-Noriega, Irma SY., Herrera-Estrella, Miguel A., Llamas-Núñez, Rosalba E., Mene- ses-Luna, Óscar, Quijada-Gaytán, Juan M., Reyes-Madrugal, Francisco, Rosado-Fran- co, Arsenio, Rosel-Vales, Mauricio, & Saucedo-Urbe, Erasmo. (2021). Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gaceta Mé- dica de México*, 157(Sup. 4), S1-S12. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000501>
- Gómez-Revuelta, M., Pelayo-Terán, J. M., Juncal-Ruiz, M., Vázquez-Bourgon, J., Suárez- Pinilla, P., Romero-Jiménez, R., Setién Suero, E., Ayesa-Arriola, R., & Crespo-Facorro, B. (2020). Antipsychotic treatment effectiveness in first episode of psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up randomized clinical trials comparing haloperidol, olanzapine, ris- peridone, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(4), 217-229. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa004>
- Grinchii, D., & Dremencov, E. (2020). Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9532. <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H. J., & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2017). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biolo- gical treatment of schizophrenia—a short version for primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21(2), 82-90. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
- Heimann Navarra, C. (2015). Antipsicóticos en esquizofrenia: revisión de guías internacio- nales actuales. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(125), 79-91.
- Jafari, S., Fernandez-Enright, F., & Huang, X. F. (2012). Structural contributions of anti- psychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *Journal of Neurochemistry*, 120(3), 371-384. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07590.x>
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Chaimani, A., & Leucht, S. (2018). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 659-674. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
- Lähteenvuo, M., & Tiihonen, J. (2021). Antipsychotic polypharmacy for the manage- ment of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs*, 81(11), 1273-1284. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L., Fleischhacker, W. W., & Lieberman, J. A. (2012). Pharmacological treatment schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry*, 17, 1206-1227.
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: overview and treatment options. *P&T*, 39(9), 638-645.
- Rognoni, C., Bertolani, A., & Jommi, C. (2021). Second-generation antipsychotic drugs for patients with schizophrenia: systematic literature review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular side effects. *Clinical Drug Investigation*, 41(4), 303-319. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01000-1>
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C. A., Kiss- ling, W., Davis, J. M., & Leucht, S. (2010). Head-to-head comparisons of metabolic

- side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 225-233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
- Shoeibi, A., Sadeghi, D., Moridian, P., Ghassemi, N., Heras, J., Alizadehsani, R., Khadem, A., Kong, Y., Nahavandi, S., Zhang, Y. D., & Gorriz, J. M. (2021). automatic diagnosis of schizophrenia in EEG signals using CNN-LSTM Models. *Frontiers in Neuroinformatics*, 15, 777977. <https://doi.org/10.3389/fninf.2021.777977>
- Stevović, L. I., Repišti, S., Radojičić, T., Sartorius, N., Tomori, S., Džubur Kulenović, A., Popova, A., Kuzman, M. R., Vlachos, I. I., Statovci, S., Bandati, A., Novotni, A., Bajraktarov, S., Panfil, A. L., Maric, N. P., Delić, M., & Jovanović, N. (2022). Non-pharmacological treatments for schizophrenia in southeast Europe: an expert survey. *The International Journal of Social Psychiatry*, 68(5), 1141-1150. <https://doi.org/10.1177/00207640211023072>
- Takeuchi, H., Susuki, T., Uchida, H., Wantabe, K., & Mimura, M. (2011). Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research*, 134; 219-225.
- Takeuchi, H., Takekita, Y., Hori, H., Oya, K., Miura, I., Hashimoto, N., & Yasui-Furukori, N. (2021). Pharmacological treatment algorithms for the acute phase, agitation, and maintenance phase of first-episode schizophrenia: Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology treatment algorithms. *Human Psychopharmacology*, 36(6), e2804. <https://doi.org/10.1002/hup.2804>