

Mar Carceller-Sindreu¹
Maria J. Portella¹
Cristina Carmona¹
Giuseppina Rametti¹
Dolors Puigdemont¹
Maria Figueras¹
Aina Fernández-Vidal¹
Laia Villalta¹
Enric Álvarez¹

Efectos neuropsicológicos del tratamiento de mantenimiento con Clozapina en el Trastorno Psicótico Resistente

¹Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut d'Investigació Biomèdica- Sant Pau (IIB-Sant Pau). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) Barcelona, Spain.

Introducción. La Clozapina es un antipsicótico de segunda generación, indicado en casos de trastorno psicótico resistente al tratamiento convencional. Presenta varios efectos secundarios, entre ellos, las quejas sobre la función cognitiva como la memoria o la atención. El objetivo es estudiar si la reducción de la dosis dentro de los márgenes terapéuticos podría mejorar el rendimiento cognitivo de los pacientes tratados con clozapina. Para ello se estudia la relación entre la concentración plasmática de Clozapina y el rendimiento cognitivo en pacientes en monoterapia con Clozapina.

Material y Métodos. El estudio es un diseño simple-ciego de correlación entre niveles plasmáticos de Clozapina y rendimiento neuropsicológico en una muestra de 19 pacientes con trastorno psicótico resistente en monoterapia con Clozapina. Se realizaron correlaciones de Spearman entre variables neuropsicológicas y niveles plasmáticos. Adicionalmente, la muestra se dividió entre pacientes con niveles plasmáticos altos (Clz pl \geq 300 μ g/L) y bajos (Clz pl $<$ 300 μ g/L) de Clozapina. Se llevó a cabo una MANOVA para determinar diferencias entre grupos. Se realizó un análisis de regresión lineal para predecir el rendimiento neuropsicológico.

Resultados. No se halló ninguna correlación significativa entre las pruebas neuropsicológicas y los niveles plasmáticos de Clozapina ($p>0.1$). La MANOVA no mostró diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las pruebas administradas, aunque sí se observó una tendencia a la significación en los análisis univariantes donde en el número de intentos del Test de Clasificación de Tarjetas (WCST) los sujetos con niveles altos de Clozapina mostraron un peor rendimiento ($F=3.86$; $gl=1.17$; $p=0.07$). El modelo de regresión

lineal mostró que el único factor significativo fueron los niveles plasmáticos, explicando un 31% de la varianza ($F=3.62$; $gl=2.16$; $p=0.05$).

Conclusiones. No se evidencia relación entre los niveles plasmáticos de Clozapina y el rendimiento cognitivo. Este resultado sugiere que no es conveniente reducir de forma relevante la dosis de Clozapina en pacientes que se quejan de disfunciones cognitivas.

Palabras clave: Trastorno Psicótico Resistente, Clozapina, Rendimiento neuropsicológico, Funciones ejecutivas

Actas Esp Psiquiatr 2014;42(2):68-73

Neuropsychological effects of maintenance treatment with Clozapine in Treatment-Resistant Psychotic Disorder

Introduction. Clozapine is a second-generation antipsychotic drug that is mainly prescribed for treatment-resistant psychotic disorder. It is known to have several undesirable side effects, including cognitive functional complaints, such as memory or attention. The aim of this work is to study if reduction of the dosage within the therapeutic margins could improve cognitive performance of Clozapine treated patients. To do so, a study was made of the relationship between Clozapine plasma levels and neuropsychological performance in patients undergoing Clozapine monotherapy.

Material and Methods. This is a single-blind design study of the correlation between Clozapine plasma levels and neuropsychological testing in a sample of 19 patients with treatment-resistant psychotic disorder in whom Clozapine was the only psychotropic drug. Spearman correlations were carried out between neuropsychological variables and Clozapine plasma levels. Additionally, the sample was divided into two groups between patients with high Clozapine plasma drug levels (Clz pl \geq 300 μ g/L) and low ones (Clz pl $<$ 300 μ g/L). MANOVA was performed to determine

Correspondencia:
Mar Carceller Sindreu
Departamento de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (UAB, CIBERSAM)
Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau).
Sant Antoni Ma. Claret, 167
08025 Barcelona (España)
Tel: 935537840
FAX: 935537842
Correo electrónico: mcarceller@santpau.cat

neuropsychological differences between the two groups. Subsequently, a linear regression model was carried out to predict neuropsychological performance.

Results. There was no significant Spearman correlation between neuropsychological scores and Clozapine plasma levels ($p>0.1$). MANOVA showed no significant differences between the two groups in any of the tests administered, although there was a trend towards significance in the number on attempts of the Card Sorting Test (WCST), where subjects with high levels of Clozapine showed worse performance ($F=3.86$; $df=1.17$; $p=0.07$). The linear regression model showed that only plasma levels significantly predicted executive performance, explaining 31% of the variance ($F=3.62$; $df=2.16$; $p=0.05$).

Conclusion. No relationship between plasma levels of Clozapine and cognitive performance has been found. This result suggests that it is not desirable to reduce a relevant dose of Clozapine in patients with cognitive complaints.

Key words: Resistant Psychotic Disorder, Clozapine, Neuropsychological performance, Executive functions

INTRODUCCIÓN

La Esquizofrenia es sin duda el conjunto de trastornos más complejo que afecta al ser humano. Con una prevalencia a lo largo de la vida que oscila ligeramente por debajo del 1%, constituye un problema sanitario de primera magnitud. Clínicamente se caracteriza por la afectación de todas las áreas implicadas en la vida de relación como la percepción, la ideación, la afectividad y la función cognitiva.

A pesar que la introducción de los primeros fármacos antipsicóticos modificaron positivamente la evolución de esta enfermedad se estima que entre un 20 y un 50% de pacientes son resistentes y muestran una respuesta terapéutica insuficiente^{1,2}.

La Clozapina es un fármaco indicado en casos de Esquizofrenia resistente al tratamiento convencional desde que Kane demostró en 1988 su eficacia en esta población de pacientes³. Esta resistencia ha sido definida por varios autores como ausencia de respuesta clínica a más de un antipsicótico a dosis y tiempo adecuados^{3,4}. Los criterios de resistencia al tratamiento se definen en función de: a) una evidencia de tratamientos adecuados (un mínimo de tres ensayos de 6 semanas de duración en los últimos 5 años con al menos dos antipsicóticos típicos de clases químicas diferentes, en dosis equivalentes a por lo menos 1g/día de clorpromazina) sin alivio significativo de los síntomas, b) persistencia de síntomas psicóticos positivos, con puntuación moderada-elevada en al menos dos de los cuatro ítems de síntomas positivos en la Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS), c) presencia de enfermedad moderada o severa, definida como un

mínimo de 45 puntos en la BPRS y una puntuación de "moderada" o superior en la Escala de Impresión Global, y d) no existencia de un período de buen ajuste social o laboral en los últimos 5 años.

En 1984 la Clozapina fue retirada del mercado debido al riesgo de agranulocitosis observado en población finlandesa. Algunos centros asistenciales siguieron usándola como "uso compasivo" constatando mejorías clínicas francas hasta en un 60% de los pacientes resistentes a otros fármacos⁵.

En 1988 se publica el mencionado estudio de Kane y colaboradores en el que se demuestra la eficacia de la clozapina en sujetos resistentes a antipsicóticos convencionales³ y se generaliza rápidamente el uso de este fármaco en esta subpoblación de pacientes.

Por otra parte, la superioridad de la clozapina en pacientes resistentes también ha sido constatada en relación a los fármacos antipsicóticos de segunda generación. Especialmente relevantes son los resultados de la 2ª fase del estudio pragmático CATIE⁶. Los pacientes discontinuados de la primera fase y considerados resistentes a la opción terapéutica ensayada, fueron aleatorizados a tomar Clozapina u otro antipsicótico de 2ª generación distinto al que habían recibido en la fase 1. Los resultados muestran una superioridad altamente significativa de la Clozapina en relación a los demás antipsicóticos estudiados (olanzapina, quetiapina y risperidona). Estos datos sugieren que la Clozapina puede ser la primera opción terapéutica en pacientes psicóticos resistentes a un solo ensayo con cualquier antipsicótico sea de 1ª o de 2ª generación.

La reintroducción de la Clozapina estimuló el desarrollo de otros fármacos de perfil farmacodinámico atípico constituyendo la segunda generación de antipsicóticos.

Sin embargo, algunos efectos secundarios de la Clozapina son motivo de preocupación ya que pueden condicionar el cumplimiento terapéutico en un colectivo con pocas otras opciones terapéuticas. Entre los factores que provocan la retirada o disminución de dosis del fármaco se encuentran, entre otras, las quejas en relación al rendimiento cognitivo. Es bien conocido que los trastornos psicóticos por sí mismos afectan a la neurocognición, especialmente la atención, funciones ejecutivas, fluencia verbal y memoria⁷. Los estudios previos que han investigado la relación entre la Clozapina y el déficit cognitivo de pacientes con trastorno psicótico hallan resultados contradictorios. Algunos grupos señalan una mejoría de la atención, de las funciones ejecutivas, de la fluencia verbal y de la memoria con dicho antipsicótico⁸. En este aspecto, se ha propuesto que la Clozapina aumentaría la liberación de dopamina en áreas prefrontales, a través de su agonismo parcial sobre los receptores 5-HT_{1A}. Esta propiedad farmacodinámica podría contribuir a su acción frente a los síntomas cognitivos de la esquizofrenia^{9,10}. Por otra parte, la acción de su principal metabolito, la N-desmetilclozapina

(NDMC), como modulador alostérico positivo de los receptores M1 y M4 a nivel hipocampal sugerido en estudios preclínicos, también podría explicar sus propiedades sobre la función cognitiva a través de la modificación de la actividad colinérgica¹¹.

Así pues, la mejoría en la cognición podría deberse en parte a la estabilización clínica lograda en este tipo de pacientes, cuyos antecedentes de pobre respuesta a otros fármacos habían comportado una mala evolución del trastorno psicótico con una consecuente mayor disfunción cognitiva. Adicionalmente al efecto sedativo inducido por el bloqueo de los receptores H₁¹², la Clozapina actuaría, antagonizando los receptores muscarínicos, afectando negativamente la función cognitiva¹³.

La disminución de la dosis o la supresión de la Clozapina pueden poner en riesgo la estabilidad clínica de estos pacientes¹⁴. La decisión de hacer cambios en la dosificación del fármaco debería basarse en evidencias de la utilidad e inocuidad de dichos cambios y no sólo a las quejas subjetivas del paciente sobre su rendimiento cognitivo.

El objetivo de este estudio es determinar si existe relación entre los niveles plasmáticos de Clozapina y la función cognitiva en pacientes psicóticos crónicos tratados con dosis terapéuticas de Clozapina. De confirmarse esta relación, la reducción moderada de la dosis sería razonable. Si por el contrario no se hallara una correlación entre estas dos variables la reducción de dosis implicaría un riesgo poco útil y difícilmente asumible.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es un diseño simple-ciego de correlación entre niveles plasmáticos de Clozapina y rendimiento neuropsicológico en pacientes con trastorno psicótico resistente tratados en monoterapia con Clozapina. Los pacientes fueron reclutados de las Consultas Externas del servicio de Psiquiatría del Hospital de Sant Pau, en Barcelona.

En este dispositivo se atienden pacientes que han ingresado en la unidad de agudos del centro y pacientes con resistencia a diferentes tratamientos y de difícil manejo derivados desde Centros de Salud Mental (asistencia primaria especializada) del área de influencia (algo menos de medio millón de habitantes). Del total de pacientes tratados con Clozapina (106 pacientes), se incluyeron 19 pacientes (11 hombres y 8 mujeres) que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: presentar un diagnóstico de Trastorno Esquizofrénico o Esquizoafectivo resistente (DSM-IVTR¹⁶), estar en tratamiento con Clozapina un mínimo de 5 años, mantenerse en monoterapia con dicho fármaco y estar estable clínicamente durante este periodo (i.e., con una puntuación menor a 21 en la *Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS)¹⁵. Los criterios de exclusión fueron: presencia de enfermedades neu-

rodegenerativas concomitantes y recibir tratamiento con otros fármacos antipsicóticos, eutimizantes o antidepresivos con el fin de evitar que la posible disfunción cognitiva fuera atribuible al uso combinado con otros fármacos psicotropos. Del resto de pacientes de la muestra inicial, 36 fueron descartados por reagudización de síntomas positivos durante los últimos cinco años, 12 por tratamiento adicional con litio, 16 por tratamiento asociado a antidepresivos y 23 por haberse indicado una combinación con un 2º antipsicótico.

Adicionalmente, la muestra se dividió en función de los niveles plasmáticos en altos (Clz pl ≥ 300 µg/L) y bajos (Clz pl < 300 µg/L)¹⁷ para la comparación de grupos de mayor y menor riesgo respectivamente de posible afectación cognitiva.

Como instrumentos de evaluación clínica se usaron: Examen del Estado Mental (MMSE)¹⁸ para screening de deterioro cognitivo y BPRS para medir la estabilidad clínica. La evaluación cognitiva incluyó el Test de Aprendizaje de Rey (AVLT)¹⁹ para evaluar memoria verbal; el Test de Dígitos del WAIS-III²⁰ para la atención; y el Test de Clasificación de Tarjetas (WCST)²¹ y el PMR²² de fluencia verbal para la evaluación de la función ejecutiva. Las pruebas fueron administradas por dos psicólogos entrenados, que eran ciegos en relación a la variable farmacocinética y a la asignación de grupo. Todas las evaluaciones fueron realizadas por la tarde para minimizar el efecto sedativo producido por el fármaco ya que todos los pacientes lo tomaban en monodosis nocturna.

Para la determinación de los niveles plasmáticos de Clozapina (Clz pl), se realizó una extracción sanguínea entre las 08:00h y las 10:00h de la mañana. Se utilizó la técnica HPLC para la medición de los niveles plasmáticos del fármaco cuyo rango terapéutico se encuentra entre 200-600 µg/L.

Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS (v.18). El análisis de los datos clínicos y demográficos se realizó mediante t-tests y Chi cuadrado, para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Para la hipótesis principal se llevaron a cabo correlaciones de Spearman entre las variables neuropsicológicas y los niveles plasmáticos de Clozapina. Además se realizó un análisis de la varianza multivariante (MANOVA) en el que se compararon las medias de las pruebas neuropsicológicas entre los grupos de niveles altos y niveles bajos de Clozapina. Finalmente, se realizó un análisis de regresión lineal para determinar el rendimiento neuropsicológico en función de los niveles plasmáticos de Clozapina y otras variables clínicas.

RESULTADOS

Todos los pacientes incluidos estaban clínicamente estables con una media global en la BPRS de 11.9 puntos. Las correlaciones de Spearman no mostraron ninguna relación

Tabla 1	Variables descriptivas de los dos grupos de estudio			
		Niveles bajos de Clz pl (n=9)	Niveles altos de Clz pl (n=10)	F/t/ χ^2
Edad (años)		45 (10.3)	47.2 (7.5)	0.300
Género (H/M)		5/4	6/4	0.040
Educación (años)		13.1(3.2)	11.4(2.4)	1.800
Lateralidad (D/I)		9/0	9/1	1.300
Diagnóstico DSM-IVTR (EPC/TEA)		6/3	9/1	1.600
BPRS		12(8.2)	11.8 (7.4)	0.003

H: hombres; M: mujeres; D: derecha; I: izquierda; EPC: Esquizofrenia Paranoide Crónica; TEA: Trastorno esquizoafectivo. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 2	Correlaciones de Spearman entre las variables neuropsicológicas y los niveles plasmáticos de Clozapina	
	r Spearman	Significación (p)
Memoria Verbal- RAVLT		
Aprendizaje Total	-0.15	0.5
Recuerdo Diferido	0.01	0.9
Tasa de Olvido*	-0.17	0.5
Atención-Dígitos	0.21	0.4
Fluencia Verbal- PMR	-0.03	0.9
Función Ejecutiva-WCST		
Núm. de Categorías	-0.23	0.4
Núm. de Intentos	0.39	0.1
Núm. de Errores perseverativos	0.35	0.1

*Tasa de olvido: diferencia en % entre el recuerdo total y el recuerdo diferido.

significativa entre las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas y los niveles plasmáticos de Clozapina (ver Tabla 2).

Para el análisis de comparación de medias, la muestra quedó finalmente dividida en dos grupos: uno compuesto por 10 pacientes con niveles plasmáticos de Clozapina altos (Clz pl $\geq 300 \mu\text{g/L}$) y un segundo grupo compuesto por 9 pacientes con niveles bajos (Clz pl $< 300 \mu\text{g/L}$). Los datos demográficos y clínicos de los dos grupos se detallan en la Tabla 1 sin que muestren diferencias significativas entre ambos. Los resultados de la MANOVA no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en ninguna de las pruebas neuropsicológicas administradas (ver Tabla 2), aunque sí se observó una tendencia a la significación en el contraste univariado del número de intentos del WCST donde los sujetos con niveles altos de Clozapina mostraron un peor rendimiento en esta prueba ejecutiva ($F=3.86$; $gI=1.17$; $p=0.07$). Las variables predictoras que se incluyeron en el modelo de regresión lineal fueron los niveles plasmáticos, la gravedad psicopatológica, la edad del paciente y el nivel educacional. El rendimiento en el número de intentos en

la prueba de WCST se definió como variable dependiente. El modelo de regresión lineal finalmente predijo significativamente el rendimiento en la prueba de WCST ($F=3.62$; $gI=2.16$; $p=0.05$), explicando un 31% de la varianza en los resultados del test de número de intentos en el WCST por los niveles de Clozapina. Las dos variables incluidas en el modelo fueron los niveles plasmáticos y la puntuación en la BPRS, aunque sólo la primera tenía un peso significativo en el modelo ($\beta=0.5$; $p=0.03$).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron que el rendimiento neuropsicológico de pacientes en tratamiento con Clozapina no correlacionaba con los niveles plasmáticos de las dosis terapéuticas del fármaco. Tampoco variaba significativamente en función de si los niveles plasmáticos eran altos o bajos, exceptuando la tendencia observada en la prueba de categorización en que los pacientes con niveles plasmáticos altos tenían un peor rendimiento. Este resultado se vio confirmado con el modelo de regresión en el que, únicamente en la prueba ejecutiva, el treinta por ciento del rendimiento se explicaba por los niveles plasmáticos del fármaco. El resto de funciones cognitivas no mostraron ninguna diferencia atribuible a los niveles plasmáticos de Clozapina, incluyendo el test PMR de medición de la fluencia verbal, que también se incluye, junto con el número de intentos del WCST entre las pruebas de función ejecutiva.

Así pues, las posibles disfunciones cognitivas de los pacientes tratados con Clozapina no serían razón suficiente para correr el riesgo de recaída asociado a una disminución de la dosis ya que reducciones de los niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico²³ no implicarían una mejoría significativa de la función cognitiva. Estos resultados sugieren asimismo que el factor más importante en las disfunciones cognitivas que surgen durante el tratamiento con Clozapina es la tolerabilidad individual más que un factor farmacocinético generalizable.

Tabla 3 Resultados de las pruebas neuropsicológicas administradas en los dos grupos de estudio

	Niveles bajos de Clozapina (n=9)	Niveles altos de Clozapina (n=10)	F	ρ
Memoria				
Aprendizaje total	38 (11.96)	33.5 (10.01)	0.796	0.4
Recuerdo diferido	7.88 (3.4)	7.8 (3.2)	0.003	0.9
Tasa de Olvido	23.79 (21.1)	17.65 (14.9)	0.550	0.5
Memoria de Trabajo				
Dígitos Directos	8.2 (1.85)	8.9 (1.6)	0.700	0.4
Dígitos Inversos	5.6 (1.3)	5.5 (1.43)	0.069	0.8
Fluencia fonética				
P	16.55 (4.3)	14.1 (5.2)	1.250	0.3
M	13.5 (3.2)	10.6 (4.9)	2.300	0.2
R	10.88 (2.97)	11 (4.1)	0.005	0.9
Función Ejecutiva (WCST)				
Núm. de Intentos	114.8 (20.7)	127.7 (0.9)	3.859	0.07
Núm. de Errores Perseverativos	69.6 (13.9)	68 (11)	0.085	0.8
Núm. de Categorías	3.1 (2.4)	1.9 (1.7)	1.650	0.2

Los resultados de este estudio abogarían por la no disminución de la dosis del fármaco ante las posibles quejas sobre la función cognitiva por parte de los pacientes. Del total de las pruebas neuropsicológicas administradas únicamente un 31% del "rendimiento ejecutivo" podría atribuirse a los niveles plasmáticos de mismo. Además no había diferencias en ninguna de las pruebas neuropsicológicas entre los grupos de niveles altos y bajos de Clozapina. Así pues, estos resultados junto con los hallazgos de otros estudios que objetivan el riesgo de recaída clínica con disminución de dosis o retirada de la Clozapina, indicarían que las quejas sobre la función cognitiva no deberían ser razón suficiente para modificar las dosis del fármaco. Por otra parte se pueden sugerir medidas de higiene del sueño, activación física o consumo moderado de cafeína como medidas que pueden paliar la sensación del paciente de no sentirse suficientemente "despierto" o alerta cuando su vida cotidiana le demanda un rendimiento cognitivo determinado.

Por otra parte, cabe destacar que la "atención" no mostraba diferencias significativas entre niveles plasmáticos altos y bajos, lo cual es indicativo que el funcionamiento cognitivo de estos pacientes no estaría mediado por los efectos sedativos inducidos por la actividad antihistamínica de la Clozapina.

Entre las limitaciones de este estudio cabe comentar que no se ha empleado un grupo control en el estudio neuropsicológico, lo que supone una limitación para la generalización de los resultados aunque las evaluaciones neuropsicológicas

siempre fueron ciegas en relación a los niveles plasmáticos de Clozapina. Además, no se tuvieron en cuenta variables relacionadas con la enfermedad como los años de evolución o el número de ingresos previos. En posteriores estudios se debería ampliar la muestra, así como obtener un grupo control y realizar un seguimiento prospectivo del rendimiento neuropsicológico en pacientes que inician el tratamiento con Clozapina, lo cual permitirá objetivar el efecto de la instauración y mantenimiento del fármaco sobre la función cognitiva.

AGRADECIMIENTOS

La Dra. Portella recibe financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno español y por el Instituto de Investigación Carlos III a través de un contrato "Miguel Servet" de investigación (CP10-00393), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (2007-2013). Este estudio fue premiado en la reunión anual de 2012 organizada por la Sociedad Catalana de Psiquiatría (Primer premio).

BIBLIOGRAFÍA

1. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull.* 1996;22(1):15-25.
2. Taylor DM, Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol.* 2000;14(4):409-18.
3. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison

- with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
4. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16(4):551-61.
 5. Alvarez E, Baron F, Perez-Blanco J, Puigdemont J, Soriano D, Masip C, et al. Ten years' experience with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients: Factors indicating the therapeutic response. *Eur Psychiatry*. 1997;12(Suppl 5):343s-6s.
 6. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al.; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):600-10.
 7. Kalkstein S, Hurford I, Gur RC. Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:373-90.
 8. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry*. 1993;34:702-12.
 9. Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;37:1-11.
 10. Wittorf A, Sickinger S, Wiedemann G, Klingberg S. Neurocognitive effects of atypical and conventional antipsychotic drugs in schizophrenia: A naturalistic 6-month follow-up study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23:271-82.
 11. Wiebelhaus JM, Vunck SA, Meltzer HY, Porter JH. Discriminative stimulus properties of N-desmethylclozapine, the major active metabolite of the atypical antipsychotic clozapine, in C57BL/6 mice. *Behav Pharmacol*. 2012 Jun;23(3):262-70.
 12. Meltzer HY, Huang M. In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Brain Res*. 2008;172:177-97.
 13. Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT, et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacol*. 2004;177:207-16.
 14. Atkinson JM, Douglas-Hall P, Fischetti C, Sparshatt A, Taylor DM. Outcome following clozapine discontinuation: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jul;68(7):1027-30.
 15. Overall LE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep J*. 1962;10:799-812.
 16. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
 17. Liu HC, Chang WH, Wei FC, Lin SK, Lin SK, Jann MW. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*. 1996 Apr;18(2):200-7.
 18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
 19. Rey A. L 'examen clinique en psychologie [Clinical tests in psychology]. Presses Universitaires de France, Paris 1964.
 20. Seisedos N, Corral S. La representatividad de la muestra normativa (Datos de la adaptación española del WAIS-III). Póster presentado en el Sexto Congreso de Metodología de las Ciencias Sociales y de la Salud, Oviedo (España) 1999.
 21. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test. Manual Psychological Assessment Resources, Odessa (FL), 1981.
 22. Artiola i Fortuny L, Hermosillo RD, Heaton RK, Pardee RE. III Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en Español. Tucson (AZ), 1999.
 23. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Jun;123(6):411-22.