



CASO CLÍNICO
CLINICAL CASE



Recibido: 17/03/2024. Aceptado: 16/04/2024

TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMIENTO DE LA SIALORREA SEVERA INDUCIDA POR CLOZAPINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

BOTULINUM TOXIN FOR THE TREATMENT OF SEVERE SIALORRHEA INDUCED BY CLOZAPINE: A CASE REPORT

L. Alonso-Álvarez¹, R. Lopez-Escribano², M.J. Álvarez³, M. Cavalleria-Verdaguer⁴

¹Médico residente en psiquiatría. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Consorci Hospitalari de Vic. ²Médico residente en psiquiatría. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Consorci Hospitalari de Vic. ³Psiquiatra adjunta. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Consorci Hospitalari de Vic. Servicio de Psiquiatría, Psicología y Medicina Psicosomática. Hospital Universitario Dexeus ⁴Psiquiatra adjunto. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Consorci Hospitalari de Vic.

Correspondencia: Luis Alonso-Álvarez, lalonso@chv.cat



RESUMEN

Se presente el caso clínico de un paciente con diagnóstico de esquizofrenia paranoide resistente de larga evolución, institucionalizado, que ingresa en hospitalización por síntomas catatónicos causados por tratamiento con antipsicóticos a altas dosis. Estos se pautaron y aumentaron progresivamente por clínica psicótica y agresividad que dificultaban el manejo en residencia. El paciente había agotado todos los recursos terapéuticos para la clínica psicótica. Se observó que años antes había respondido a clozapina que abandonó por sialorrea que le invalidaba socialmente. En el ingreso actual debido a la catatonía se retiraron los antipsicóticos y se introdujo una pauta descendiente de lorazepam con lo que se observó una reducción progresiva de la clínica catatónica. No obstante, reapareció la clínica psicótica y agresividad con lo que se decide introducir de nuevo clozapina valorando el balance beneficio/riesgo. Mostró una reducción muy marcada de la agresividad, y de los síntomas psicóticos positivos y negativos, y no desarrolló rigidez ni hipocinesia significativas. Como contrapartida apareció de nuevo una marcada sialorrea que obligó al paciente a llevar empapador que requería hasta 8 cambios al día. Por ello realizamos una revisión de las estrategias a seguir en caso de sialorrea producida por clozapina, incluyendo el uso de toxina botulínica. Aunque los resultados en este caso clínico han sido parcialmente positivos, creemos que la toxina botulínica es una herramienta útil en el manejo de la sialorrea inducida por clozapina.

Palabras clave: Esquizofrenia resistente; Tratamiento antipsicótico; Clozapina; Catatonía; Sialorrea.

INTRODUCCIÓN

El estudio seminal doble ciego de Kane et al. en 1988 demostró la mayor efectividad de la clozapina hasta 900 mg al día frente a la clorpromazina hasta 1800 mg al día en casos de esquizofrenia resistente. Desde entonces, se han realizado numerosos estudios sobre la efectividad de la clozapina en la esquizofrenia. Un metaanálisis que incluye 1379 pacientes demuestra la superioridad de la clozapina en los síntomas positivos y negativos frente a los antipsicóticos de primera y segunda generación (Siskind et al., 2016).

La agranulocitosis ha sido el efecto secundario más temido, inicialmente descubierto al provocar 9 muertes en Finlandia (Idänpään-Heikkilä et al., 1975). El fármaco se retiró

ABSTRACT

We present a clinical case of a long-standing institutionalized patient diagnosed with treatment-resistant paranoid schizophrenia. The patient was admitted to the hospital due to catatonic symptoms caused by high-dose antipsychotic treatment. These antipsychotics were progressively escalated in response to psychotic symptoms and aggression, which posed challenges in the residential setting. Exhausting all therapeutic options for psychotic symptoms, we noted that the patient had previously responded to clozapine but discontinued it due to socially debilitating sialorrhea. During the current admission for catatonia, antipsychotics were discontinued, and a tapering regimen of lorazepam was initiated, resulting in a gradual reduction of catatonic symptoms. However, psychotic symptoms and aggression resurfaced, leading us to reintroduce clozapine after carefully weighing the benefit-risk balance. The patient exhibited a marked reduction in aggression and both positive and negative psychotic symptoms, without significant rigidity or hypokinesia. Unfortunately, a notable recurrence of severe sialorrhea necessitated the use of adult bibs, requiring up to 8 changes per day. Consequently, we reviewed strategies for managing clozapine-induced sialorrhea, including the potential use of botulinum toxin. Although the results in this clinical case were partially positive, we believe that botulinum toxin represents a valuable tool in addressing clozapine-induced sialorrhea.

Keywords: Treatment-resistant schizophrenia; Antipsychotic medication; Clozapine; Catatonia; Sialorrhea.

hasta la década de los 90, cuándo se admitió para casos de esquizofrenia resistente con monitorización muy estrecha de la fórmula leucocitaria. No obstante, un reciente metaanálisis detectó agranulocitosis solo en un 0,5% de los pacientes y muerte en un 0,05% (Li et al., 2020).

La clozapina tiene otros molestos y a veces severos efectos adversos. Los más prevalentes y que provocan el abandono de la medicación son la sedación, las náuseas y en tercer lugar la sialorrea. (Legge et al., 2016).

La sialorrea puede ser un efecto secundario muy molesto y estigmatizante, a la vez que en ocasiones tiene también consecuencias médicas. En un estudio observacional con 98 pacientes se constató una prevalencia de sialorrea del



92% (85% nocturna y 48% diurna). El 18% fue considerada grave, y en el 15% de casos cursó con un impacto moderado en la calidad de vida. No solo afecta a la calidad de vida de los pacientes, sino que puede cursar con complicaciones potencialmente graves, sobre todo neumonía por broncoaspiración. Los pacientes que toman clozapina tienen un riesgo relativo entre 1,99-2,18 superior en comparación con el resto de antipsicóticos de presentar esta entidad clínica. (Maher et al., 2016).

A continuación, exponemos un caso con sialorrea severa por clozapina y revisamos las estrategias terapéuticas, centrándonos especialmente en las inyecciones de toxina botulínica.

CASO CLÍNICO

Presentamos un caso clínico de un varón de 64 años diagnosticado de esquizofrenia paranoide crónica que ingresa en la unidad de psiquiatría por síndrome catatónico, hipocinesia, mutismo y rigidez de 4 días de evolución.

La enfermedad debuta a los 24 años con clínica psicótica en forma de delirios persecutorios y desorganización de la conducta, por lo que recibió tratamiento neuroléptico con haloperidol. El primer ingreso fue a los 27 años por recaída. Fue tratado con flufenazina inyectable de liberación prolongada durante diversos años en los que se mantuvo relativamente estable.

En el segundo ingreso, a los 45 años, ante la falta de respuesta a flufenazina y olanzapina se inicia clozapina hasta 300 mg al día con buena respuesta, pero aparición inicial de sialorrea. Se mantiene 5 años en tratamiento ambulatorio con relativa estabilidad clínica. A causa de la sialorrea severa se reduce clozapina progresivamente, cambiando a quetiapina, con malos resultados y una recaída a los 2 meses que requiere ingreso.

En el tercer ingreso demuestra la resistencia a olanzapina, quetiapina, risperidona y paliperidona a dosis máximas. Por lo que se realiza tratamiento con polifarmacia antipsicótica y mejoría muy parcial.

En el cuarto ingreso, ante la resistencia de los síntomas y los trastornos conductuales del paciente se vuelve a pautar clozapina, hasta 200 mg al día. Vuelve a mejorar y reaparece la sialorrea severa. El paciente abandona la medicación.

En los sucesivos ingresos se baja la dosis de clozapina, añadiendo politerapia con otros antipsicóticos: olanzapina y aripiprazol, sucesivamente.

En el octavo ingreso se añade a la clozapina tratamiento electroconvulsivo (TEC). Dada la dificultad de seguir manteniéndose en su domicilio, se deriva a una residencia. Desde la residencia se vuelve a retirar la clozapina por sialorrea y se pautan antipsicóticos de primera generación.

Ingresa por novena vez en 2018 por síndrome de rigidez e hipocinesia secundario a tratamiento antipsicótico. Se realizan TEC de nuevo con mejoría de los síntomas catatónicos. Se da de alta con flufenazina.

Se mantuvo en residencia hasta ingreso actual, con persistencia de sintomatología psicótica delirante e impulsos agresivos hacia otros residentes y personal sanitario, que dificultaban su manejo.

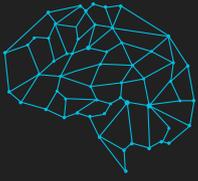
En el actual ingreso, ante el síndrome catatónico, se descarta un síndrome neuroléptico maligno, y se pauta lorazepam hasta 8 mg al día, retirando los antipsicóticos. Desaparece progresivamente la clínica catatoniforme. Sin embargo, aparece disartria, lenguaje incoherente e inestabilidad de la marcha por lo que se retira progresivamente lorazepam. Asimismo, también comienzan ideas delirantes de perjuicio poco estructuradas. Añadimos amisulpride 200 mg al día sin respuesta.

Ante la falta de mejoría se opta por reinstaurar clozapina a dosis crecientes. Progresivamente está más orientado y presenta un habla más fluida. Persisten delirios de perjuicio poco estructurados, de poca intensidad. Hay episodios autolimitados repentinos de agresividad poco previsible con enfermería, en forma de empujones o patadas.

A medida que subimos dosis de clozapina se reducen los episodios de agresividad. Persisten ideas delirantes de perjuicio en menor medida, pero el discurso se hace más coherente y presenta una percepción de la realidad mayormente conservada.

Aparece sialorrea muy aparatosa, que incomoda y preocupa al paciente y pone en riesgo adherencia terapéutica, aunque el paciente al reconocer mejoría a nivel psíquico acepta a esperar y a probar estrategias terapéuticas.

Se prueba inicialmente bromuro de ipratropio inhalado por vía bucal y atropina tópica bucal sin éxito. Aparecen episodios confusionales por la noche y despertares frecuentes, que se pueden atribuir al tratamiento anticolinérgico. Finalmente se decide consultar con el equipo de neurología para iniciar tratamiento con toxina botulínica. Se inyecta toxina botulínica en las dos glándulas submaxilares 20 UI bilateral, con baja respuesta inicial. Neurología opta, por precaución y latencia



de respuesta al tratamiento, esperar hasta la siguiente visita en 3 meses para volver a inyectar más dosis o también inyectar a las glándulas parótidas.

Al cabo de 3 semanas aparece mejora de la sialorrea diurna, pese a que es muy fluctuante. Según refiere enfermería, el cambio de empapador oscilaba entre 2 y 8 veces en un día, y era muy fluctuante sin ningún patrón concreto. Sí que se pudo observar más claramente una mejora en la sialorrea nocturna. La almohada estaba seca muchos días al despertarse, y el paciente no refiere despertares por aspiración.

Al alta no hay sintomatología de rigidez ni hipocinesia, y sin alteraciones de la marcha. La conducta es correcta y adaptada, con episodios agresivos poco frecuente y autolimitados, pero persistentes. El lenguaje en general más coherente, aunque persisten ideas desorganizadas. Persisten delirios de perjuicio encapsulados. La sialorrea persiste y le preocupa, pero de momento acepta el tratamiento. Hay una clara mejora en la sialorrea nocturna. La sialorrea diurna persiste, con plan de seguimiento de administración de toxina botulínica y seguimiento ambulatorio por psiquiatría.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente que sufre de esquizofrenia paranoide de larga evolución, con deterioro funcional importante, que dificulta su manejo en residencia, del que se han agotado prácticamente todas las estrategias farmacológicas. Con todo, es de notar que con el tratamiento con clozapina ha conseguido periodos largos, aunque no de remisión, sí de estabilidad clínica y facilidad de manejo. Sin embargo, este tratamiento fue retirado o abandonado en múltiples ocasiones por efectos adversos, entre ellos el más importante una sialorrea que le producía malestar social importante, y estigmatización. En los dos últimos años además sufrió de efectos secundarios más graves y potencialmente fatales de catatonía debido al uso de antipsicóticos a dosis muy altas que se requerían para el control conductual en la residencia.

La fisiología de la salivación es compleja. Está controlada a nivel del sistema nervioso central por el hipotálamo, córtex frontal y amígdala, así como aferencias sensitivas. Éstas se relacionan con los núcleos salivales de la médula oblongata. A nivel simplificado, la inervación parasimpática con los receptores acetilcolínicos muscarínicos M3 es estimuladora y la inervación noradrenérgica alfa 2 es inhibitoria. Paradójicamente la clozapina es un antagonista muscarínico, por lo que debería causar disminución de la salivación. Sin embargo, el

metabolito norclozapina es un agonista muscarínico que es el causante de la hipersalivación. (Proctor & Carpenter, 2014)

El algoritmo terapéutico está poco establecido. Publicaciones monográficas sobre el tratamiento con clozapina proponen, según la evidencia existente, el uso primero indistintamente de fármacos antimuscarínicos a nivel local: atropina (solución 1%) y bromuro de ipratropio (0.06%). A pesar de su administración sencilla, su acción es modesta y presenta efectos secundarios anticolinérgicos como empeoramiento cognitivo, estados confusionales o estreñimiento. A continuación, se recomienda el uso de toxina botulínica. Existe evidencia muy positiva del uso de esta toxina en sialorrea de enfermedades neurológicas, principalmente en la enfermedad de Parkinson. Posteriormente y con menos evidencia están los agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina y guanfacina), con riesgo concomitante de ostostatismo, pero pueden resultar útiles en casos donde hay hipertensión arterial concomitante. También con amisulpride se ha evidenciado una mejora discreta, pero estadísticamente significativa de la hipersalivación, lo cual puede resultar conveniente como tratamiento potenciador para la esquizofrenia; sin embargo, en nuestro caso supuso un empeoramiento de la sialorrea. Como último recurso se encuentran los anticolinérgicos sistémicos como el glicopirrolato, sin embargo, se deberían evitar ya que pueden provocar estados confusionales e incrementa notablemente el riesgo de íleo paralítico junto al uso de Clozapina. (Meyer & Stahl, 2019)

El uso de toxina botulínica está mostrando resultados prometedores para el tratamiento de otras causas de sialorrea, sin embargo, no existen estudios realizados específicamente para sialorrea inducida por clozapina. (Kahl et al., 2005)

La toxina botulínica impide de forma irreversible la liberación de acetilcolina en los nervios motores y en el sistema parasimpáticos. Su efecto dura unos 3 o 4 meses hasta que la toxina ha sido eliminada del axón (Jost et al., 2022). En Europa la neurotoxina A esta en fase III de investigación farmacológica para el tratamiento de la sialorrea. Hay una revisión sistemática de ensayos clínicos sobre el uso de toxina botulínica en sialorrea en patología neurológicas y otorrinolaringológicas (Parkinson, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, tumores otorrinolaringológicos o daño cerebral neonatal). Se midió la producción de saliva de forma objetiva con almohadillas de algodón, así como la percepción de los pacientes o de familiares y/o cuidadores. Las inyecciones tuvieron lugar de for-



ma transcutánea en glándulas parótidas y submandibulares (o en uno solo de los grupos de glándulas), dependiendo del estudio. Todos los estudios mostraron una mejora clara en la hipersalivación. La revisión concluye una recomendación fuerte del uso de toxina botulínica en el caso de hipersalivación grave, independientemente de la causa, de 100 UI de toxina A repartidas en las 4 glándulas salivales. (Jost et al., 2022)

En cuanto al número de glándulas a tratar, en un estudio aleatorizado de pacientes con sialorrea por diversas causas en la que eran comparados los pacientes que fueron inyectados en 2 (parótidas o submandibulares), 3 o 4 glándulas salivales. Se midió objetivamente la producción de saliva con almohadilla de algodón 2 semanas después de la inyección. Un 91% de los pacientes respondieron al tratamiento. Se obtuvieron mejores resultados en 4 glándulas que en 3, y estos a su vez mejor que en 2. Esto no se tradujo en un aumento de los efectos secundarios. Por lo que los autores concluyen que, con cierta seguridad, la inyección de 4 glándulas es un método seguro, sencillo y altamente eficaz. En cuanto a la dosis a utilizar comparando 50, 100 y 200 UI de toxina botulínica A, se mostró una mejora significativa con las dosis de 200 unidades. (Marchese-Ragona et al., 2018)

CONCLUSIONES

La sialorrea por clozapina es un factor limitante para el uso de este fármaco, que en muchas ocasiones es la mejor opción terapéutica.

En nuestro medio, está poco establecido el uso de toxina botulínica para la sialorrea por clozapina, normalmente limitándonos al uso de bromuro de ipratropio y atropina a nivel local, con éxito normalmente discreto. El cambio a otros antipsicóticos en casos como el descrito puede ser una opción problemática.

Según la evidencia expuesta la toxina botulínica es un tratamiento eficaz, seguro y con buena adherencia terapéutica, que requiere una administración cada 3 meses, lo cual es asumible, sobre todo para casos graves. (Mazlan et al., 2015)

En nuestro caso los resultados en el uso de toxina botulínica para la sialorrea han sido positivos, aunque parciales. La necesidad de inicio terapéutico con bajas dosis, para evitar efectos secundarios como disfagia, han sido una limitación en nuestro caso. No obstante, según la evidencia, el uso a dosis terapéuticas de toxina botulínica en las 4 glándulas salivales se asocia a una disminución significativa de la salivación. Nuestros resultados positivos muestran que la

toxina botulínica puede ser una herramienta prometedora en la sialorrea inducida por clozapina.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA, BUENAS PRÁCTICAS Y CESIÓN DE DERECHOS

Financiación: no ha habido financiación de ninguna institución o persona.

Contribución: Luis Alonso-Álvarez ha participado en la recogida de datos, la búsqueda bibliográfica y la escritura del manuscrito. Miquel Cavalleria-Verdaguer ha participado en la recogida de datos y en la búsqueda bibliográfica. Helena Bejr-Kasem ha participado en la recogida de datos y en la revisión del manuscrito. Ricardo Lopez-Escribano y María-José Álvarez han participado en la revisión del manuscrito.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFIA

1. Jost, W. H., Bäumer, T., Berweck, S., Laskawi, R., Spittau, B., Steffen, A., & Winterholler, M. (2022). Therapie der Sialorrhoe mit Botulinumtoxin – ein Update [Therapy of Sialorrhoea with Botulinum Toxin - An Update]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 90(5), 222–232. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-1802-3867>
2. Idänpään-Heikkilä, J., Alhava, E., Olkinuora, M., & Palva, I. (1975). Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet (London, England)*, 2(7935), 611. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)90206-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)90206-8)
3. Kahl, K. G., Trillenber, P., Kordon, A., Lencer, R., Klein, C., & Hagenah, J. (2005). Therapie der Clozapin-induzierten Hypersalivation mit Botulinum-Toxin B [Pharmacological strategies for clozapine-induced hypersalivation: treatment with botulinum toxin B in one patient and review of the literature]. *Der Nervenarzt*, 76(2), 205–208. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1800-x>
4. Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*, 45(9), 789–796. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
5. Legge, S. E., Hamshire, M., Hayes, R. D., Downs, J., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Walters, J. T. R., & MacCabe, J. H. (2016). Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment. *Schizophrenia research*, 174(1–3), 113–119. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.002>
6. Li, X. H., Zhong, X. M., Lu, L., Zheng, W., Wang, S. B., Rao, W. W., Wang, S., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Wang, G., & Xiang, Y. T. (2020). The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychological medicine*, 50(4), 583–594. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>
7. Maher, S., Cunningham, A., O'Callaghan, N., Byrne, F., Mc Donald, C., McInerney, S., & Hallahan, B. (2016). Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 6(3), 178–184. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2045125316641019>



Toxina botulínica para tratamiento de la sialorrea severa inducida por clozapina: a propósito de un caso

L. Alonso-Álvarez y cols.

8. Mazlan, M., Rajasegaran, S., Engkasan, J. P., Nawawi, O., Goh, K. J., & Freddy, S. J. (2015). A Double-Blind Randomized Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhea Treatment in Asian Adults with Neurological Diseases. *Toxins*, 7(9), 3758–3770. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins7093758>
9. Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2019). *The Clozapine Handbook: Stahl's Handbooks*. Cambridge: Cambridge University Press. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/9781108553575>
10. Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2014). Salivary secretion: mechanism and neural regulation. *Monographs in oral science*, 24, 14–29. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000358781>
11. Restivo, D. A., Panebianco, M., Casabona, A., Lanza, S., Marchese-Ragona, R., Patti, F., Masiero, S., Biondi, A., & Quartarone, A. (2018). Botulinum Toxin A for Sialorrhoea Associated with Neurological Disorders: Evaluation of the Relationship between Effect of Treatment and the Number of Glands Treated. *Toxins*, 10(2), 55. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins10020055>
12. Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., & Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 209(5), 385–392. Disponible en: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>