



---

**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA  
DESCRIBIR LA EFICACIA, SEGURIDAD Y  
CALIDAD DE VIDA CON DOS DOSIS  
DIFERENTES DE TOXINA BOTULÍNICA  
TIPO A EN HIPERHIDROSIS AXILAR  
PRIMARIA SEVERA**

Presentada por María Jesús Antón Andrés para  
optar al grado de

Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Félix Jesús de Paz Fernández

Dr. Ernesto Candau Pérez

Dra. María del Pilar Bermejo de la Fuente



*A mi madre, ejemplo de bondad y sabiduría, a pesar de tu ausencia tu luz me  
acompaña cada día.*



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud al Dr. Félix de Paz por su profesionalidad e inestimable ayuda para que este proyecto saliera adelante. A mis compañeros y directores, el Dr. Ernesto Candau y la Dra. Pilar Bermejo, a los que admiro profundamente, gracias por creer en mí, por el tiempo dedicado a este proyecto y por darme el apoyo y la orientación necesarios para el desarrollo de este trabajo. Agradecimiento añadido al Dr. Candau por enseñarme todo lo que sé de infiltración con toxina botulínica.

A mi tutor, el Dr. Francisco Javier Agudo, por su colaboración y disponibilidad para que esta tesis sea una realidad.

Al Dr. Manuel González Sagrado, por el magnífico tratamiento estadístico de los datos.

A mis compañeros del Servicio de Rehabilitación del Hospital Río Hortega de Valladolid, por el apoyo recibido y los momentos compartidos.

A mi padre, por inculcar en mí los valores de esfuerzo y trabajo, gracias por tu cariño y por acompañarme en cada uno de los momentos de mi vida, parte de lo que soy te lo debo a tí.

A mi hermana Marta, por creer siempre en mí y apoyarme cada día, por su amor incondicional y por estar siempre a mi lado en los buenos y en los malos momentos.

A mi marido Javier, por su amor y apoyo constante, y a mis hijas, Alba y Lucía, el motor de mi vida, por su paciencia y comprensión, por todo el tiempo que no les he dedicado. Sin su apoyo este trabajo nunca se hubiera escrito.

A mi familia y amigos, y a toda la gente que quiero y forma parte de mi vida.

Por último, a todos los pacientes que voluntariamente han participado en esta investigación.

Gracias



## ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

DE: Desviación estándar

DLQI: DermatologyLifeQualityIndex

EVA: Escala Visual Analógica

FDA: Food and Drug Administration

HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale

HH: Hiperhidrosis

IC: Índice de confianza

ICH: International Conference of Harmonization

ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors

IMC: Índice de Masa Corporal

kDa: Kilodalton

MeSH: Medical Subject Headings

ml: mililitros

NAP: Proteínas asociadas a neurotoxinas

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NIH: National Institutes of Health

NLM: National Library of Medicine

PGI-I: Patients Global Impresión of Improvement

RF: Radiofrecuencia

SNAP-25: Synaptosomal Associated Protein 25

TB: Toxina botulínica

U: Unidades



## RESUMEN

La hiperhidrosis se define como la producción de más sudor del necesario para su función termorreguladora, siendo clínicamente perceptible, imprevisible e involuntaria, afectando negativamente a la calidad de vida de los pacientes, interfiriendo en su vida social, educativa, laboral y familiar.

Aparece en las primeras etapas de la vida, afectando tanto a niños como a adultos, siendo frecuente la existencia de antecedentes familiares. Se clasifica según la etiología en primaria o secundaria, según la localización en focal o generalizada, y según la gravedad en leve, moderada o grave. El diagnóstico de hiperhidrosis focal primaria se basa en la anamnesis y los hallazgos clínicos. En cuanto al tratamiento son varias las opciones disponibles según la localización y la gravedad, utilizando desde tratamientos tópicos hasta infiltraciones de toxina botulínica, terapias sistémicas o intervenciones quirúrgicas. En España hay comercializadas tres preparaciones no intercambiables de toxina botulínica tipo A: onabotulinum, abobotulinum e incobotulinum toxina. En 2004, la FDA aprobó la onabotulinumtoxin A (Botox) para la hiperhidrosis axilar primaria severa.

No existe consenso sobre la dosis de toxina botulínica a infiltrar en cada axila. La ficha técnica de Botox indica una dosis de 50 U/axila, sin embargo diversos estudios han utilizado dosis superiores, con mayor duración de la anhidrosis, por lo que hemos considerado interesante realizar este estudio para intentar proporcionar información sobre la dosis más adecuada para controlar la hiperhidrosis durante el mayor tiempo posible sin aumentar los efectos secundarios.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de dos dosis diferentes de onabotulinumtoxinA, 50 U o 100 U en cada axila, en hiperhidrosis axilar primaria severa. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y postautorización en pacientes mayores de 14 años remitidos al Servicio de Rehabilitación del Hospital Río Hortega de Valladolid. Se incluyeron 31 pacientes, asignados mediante muestreo aleatorio simple a dos grupos de tratamiento en función de la dosis administrada, realizando durante el periodo de seguimiento un total de 82 procedimientos, ya que alguno de los pacientes recibió más de una infiltración al disminuir el efecto de la toxina y comenzar nuevamente con hipersudoración.

Se evaluó la disminución de la severidad de la hiperhidrosis tras el tratamiento mediante la HyperhidrosisDiseaseSeverityScale (HDSS) y la Escala Visual Analógica (EVA), y la calidad de vida mediante el cuestionario DermatologyLifeQualityIndex (DLQI). Al final del estudio los pacientes cumplimentaron la escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGI-I).

La edad media de los pacientes fue de  $33,4 \pm 10,2$ , con predominio del sexo femenino, y antecedentes familiares en el 51,6 % de los pacientes. El número de procedimientos realizados fue similar en ambos grupos, 40 en el grupo de 50 U de toxina y 42 en el grupo de 100 U.

La media basal de HDSS fue de  $3,25 \pm 0,44$  y  $3,19 \pm 0,39$ , respectivamente, observándose una disminución de 2 puntos al mes de tratamiento en ambos grupos, persistiendo una disminución de más de un punto a los 9 meses en el grupo de 50 U y de 0,7 puntos en el grupo de 100 U, sin diferencias significativas. La media basal en la escala DLQI fue de  $11,5 \pm 5,9$  y  $9,4 \pm 3$ , respectivamente, resultados que indican una afectación moderada-severa de la calidad de vida. Al mes de la infiltración, la disminución media fue de más de 10 puntos en el grupo de 50 U y de más de 9 puntos en el de 100 U.

La infiltración de toxina botulínica tipo A disminuyó la severidad de la hiperhidrosis sin diferencias significativas entre ambos grupos, con mejoría de la calidad de vida y sin aparición de efectos secundarios graves.

## **ABSTRACT**

Hyperhidrosis is defined as the production of more sweat than is necessary for its thermoregulatory function, being clinically perceptible, unpredictable and involuntary, negatively affecting the quality of life of patients, interfering with their social, educational, work and family life.

It appears in the early stages of life, affecting both children and adults, with a frequent family history. It is classified according to aetiology as primary or secondary, according to location as focal or generalised, and according to severity as mild, moderate or severe. The diagnosis of primary focal hyperhidrosis is based on anamnesis and clinical findings. Treatment options range from topical treatments to botulinum toxin infiltrations, systemic therapies or surgical interventions, depending on the location and severity. Three non-interchangeable preparations of botulinum toxin type A are marketed in Spain: onabotulinum, abobotulinum and incobotulinum toxin. In 2004, the FDA approved onabotulinum toxin A (Botox) for severe primary axillary hyperhidrosis.

There is no consensus on the dose of botulinum toxin to be injected into each axilla. The technical data sheet for Botox indicates a dose of 50 U/axilla, but several studies have used higher doses, with longer duration of anhidrosis, so we considered it interesting to carry out this study to try to provide information on the most appropriate dose to control hyperhidrosis for as long as possible without increasing side effects.

The aim of the study was to evaluate the efficacy of two different doses of onabotulinumtoxinA, 50 U or 100 U in each axilla, in severe primary axillary hyperhidrosis. A descriptive, observational, cross-sectional and post-authorisation study was carried out in patients over 14 years of age referred to the Rehabilitation Service of the Hospital Rio Hortega in Valladolid. Thirty-one patients were included, assigned by simple random sampling to two treatment groups according to the dose administered. A total of 82 procedures were performed during the follow-up period, as some of the patients received more than one infiltration when the effect of the toxin diminished and they started with hypersweating again.

Post-treatment hyperhidrosis severity was assessed using the Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) and the Analog Visual Scale (VAS), and quality of life was assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI) questionnaire. At the end of the study patients completed the Patient Global Improvement Impression scale (PGI-I).

Mean age of the patients was 33.4±10.2, with female predominance, and family history in 51.6 % of the patients. The number of procedures performed was similar in both groups, 40 in the 50 U toxin group and 42 in the 100 U group.

Mean baseline HDSS was 3.25±0.44 and 3.19±0.39, respectively, with a decrease of 2 points at 1 month of treatment in both groups, with a decrease of more than 1 point persisting at 9 months in the 50 U group and 0.7 points in the 100 U group, with no significant differences. The mean baseline DLQI scores were 11.5±5.9 and 9.4± 3, respectively, indicating moderate-severe impairment of quality of life. One month after infiltration, the mean decrease was more than 10 points in the 50 U group and more than 9 points in the 100 U group.

Botulinum toxin type A infiltration reduced the severity of hyperhidrosis without significant differences between the two groups, with improvement in quality of life and no serious side effects.



# INDICE



<b>INDICE.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>22</b>
1.- DEFINICIÓN Y RESEÑA HISTÓRICA.....	24
2.- ANATOMÍA DE LAS GLANDULAS SUDORÍPARAS .....	25
2.1.- Glándulas ecrinas .....	26
2.2. Glándulas apocrinas.....	28
2.3.- Glándulas apoecrinas.....	28
3.- MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA SUDORACIÓN.....	29
4.- CLASIFICACION .....	31
4.1.- Clasificación en función de la localización.....	31
4.2.- Clasificación en función de la etiología .....	31
4.3.- Clasificación en función de la gravedad.....	34
5.- GENÉTICA.....	35
6.- EPIDEMIOLOGÍA y PREVALENCIA .....	36
6.1.- Epidemiología.....	36
6.2.- Prevalencia.....	37
7.- DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN .....	39
7.1.- Diagnóstico clínico.....	39
7.2.- Pruebas complementarias.....	40
7.2.1.- -Técnicas colorimétricas.....	41
7.2.2.- Técnicas evaporimétricas .....	41
7.2.3.- Técnicas gravimétricas.....	41
8.- ESCALAS DE VALORACIÓN.....	42
8.1.- Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS).....	42
8.2.- Escala Visual Analógica (EVA) .....	43
8.3.- Escalas de Calidad de Vida .....	43
8.3.1.- Short Form-36 (SF 36).....	45
8.3.2.-SKINDEX .....	46
8.3.3.- Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	47
9.- TRATAMIENTO.....	50
9.1.- Tratamientos tópicos.....	52
9.1.1.- Sales de aluminio .....	52
9.1.2.-Oxibutinina tópica .....	53
9.1.3.- Glicopirronio tópico.....	54
9.2.- Tratamientos orales.....	56
9.3.- Iontoforesis.....	57
9.4.- Toxina botulinica.....	61



9.4.1: Reseña histórica. Indicaciones .....	61
9.4.2.-Tipos.....	63
9.4.3.- Mecanismo de acción .....	65
9.4.4.- Contraindicaciones y precauciones especiales.....	66
9.4.5.- Dosis.....	67
9.4.6.- Duración .....	68
9.4.7.- Efectos secundarios .....	68
9.4.8.- Inmunogenicidad.....	68
9.5.- Microondas .....	72
9.6.- Radiofrecuencia .....	75
9.7.- Láser .....	76
9.8.- Tratamiento quirúrgico.....	77
9.8.1.- Curetaje.....	77
9.8.2.- Escisión.....	78
9.8.3.- Legrado por liposucción.....	78
9.8.4.- Simpaticolisis.....	79
9.8.5.- Clipaje del nervio .....	79
9.8.6.-Simpactectomía torácica.....	80
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>84</b>
1.- JUSTIFICACIÓN.....	86
2.- OBJETIVOS.....	87
2.1.- General o genérico .....	87
2.2.- Secundarios .....	87
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>88</b>
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO .....	90
2.- POBLACION DE ESTUDIO.....	90
2.1.- Criterios de inclusión.....	90
2.2.- Criterios de exclusión .....	90
2.3.- Cálculo del tamaño muestral y muestreo.....	91
3.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO .....	92
4.- VARIABLES ANALIZADAS .....	96
4.1.- Demográficas .....	96
4.2.- Escalas.....	97
4.2.1.- Escala HDSS (Anexo 3).....	97
4.2.2.- Escala visual analógica de sudoración (Anexo 4).....	97
4.2.3.- DLQI (Anexo 5) .....	97
4.2.4.- Escala PGI-I (Anexo 6) .....	98

4.3.- Efectos secundarios.....	98
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	98
5.1.- Recogida y tratamiento de datos .....	98
5.2.- Estadística descriptiva .....	99
5.3.- Estadística inferencial .....	99
6.- ASPECTOS ETICOS .....	99
7.- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	100
8.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	101
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>104</b>
1.-VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.....	106
1.1.-EDAD .....	107
1.2.-SEXO.....	107
1.3.-ANTECEDENTES FAMILIARES .....	108
1.4.- BILATERALIDAD .....	109
1.5.- INICIO DE LA CLÍNICA.....	109
1.6.- AFECTACION DE OTRAS LOCALIZACIONES .....	110
1.7.- SINTOMAS ASOCIADOS .....	112
1.8.- FACTORES DESENCADENANTES .....	113
1.9.- TRATAMIENTOS PREVIOS .....	113
1.10.- DOSIS .....	114
1.11.- NÚMERO DE INFILTRACIONES EN CADA PACIENTE .....	115
1.12.- OCUPACION LABORAL .....	115
2.- INFERENCIA POR SEXO, EDAD Y DOSIS.....	117
2.1.-Inferencia por sexo.....	117
2.2.- Inferencia por edad .....	119
2.3.- Inferencia por dosis.....	121
3.- RESULTADOS BASALES EN LAS ESCALAS DE FORMA GLOBAL .....	123
3.1.- Escala HDSS .....	123
3.2.- Escala EVA.....	124
3.3.- Escala DLQI .....	125
4.- RESULTADOS BASALES EN LAS ESCALAS SEGÚN DOSIS INFILTRADA .....	129
4.1.- Medias basales por grupo de tratamiento .....	129
4.2.-HDSS .....	131
4.3.- DLQI .....	132
5.- EVOLUCIÓN DE LAS ESCALAS DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES ...	135
5.1.- Frecuencia y porcentajes globales en la escala HDSS .....	135
5.2.- Frecuencia y porcentajes en la escala HDSS en el grupo de 50 U .....	137

5.3.- Frecuencia y porcentajes en la escala HDSS en el grupo de 100 U.....	139
5.4.- Resultados en la escala HDSS en ambos grupos de tratamiento en las sucesivas consultas de seguimiento.....	141
5.5.- Diferencia media en la escala HDSS en ambos grupos de tratamiento en cada uno de los pares.....	143
5.6.- Resultados globales de la media de la escala EVA en las sucesivas revisiones realizadas.....	145
5.7.- Resultados en la escala EVA en ambos grupos de tratamiento en las sucesivas consultas de seguimiento.....	147
5.8.- Diferencia en la escala EVA entre ambos grupos de tratamiento en cada uno de los pares .....	149
5.9.- Resultados globales de la media de la escala DLQI en las sucesivas revisiones realizadas.....	151
5.10.- Resultados en la escala DLQI en ambos grupos de tratamiento en las revisiones realizadas.....	152
6.- ESCALA DE IMPRESIÓN DE MEJORÍA GLOBAL DEL PACIENTE (PGI-I) .....	155
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>158</b>
1.- DISCUSIÓN SOBRE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS .....	160
1.1.- Discusión sobre la edad.....	161
1.2.- Discusión sobre la distribución por sexo .....	162
1.3.- Discusión sobre la localización de la hiperhidrosis .....	162
1.4.- Discusión sobre los antecedentes familiares.....	163
1.5.- - Discusión sobre la ocupación laboral.....	163
2.- DISCUSIÓN SOBRE MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	164
3.- DISCUSIÓN SOBRE LA DOSIS UTILIZADA .....	165
4.- DISCUSIÓN SOBRE LA DILUCIÓN DE LA TOXINA.....	167
5.- DISCUSIÓN SOBRE LA TÉCNICA DE INFILTRACIÓN .....	168
6.- DISCUSIÓN SOBRE LAS ESCALAS .....	169
6.1.- HDSS .....	169
6.2.- EVA.....	172
6.3.- DLQI.....	173
7.- DISCUSIÓN SOBRE LA DURACIÓN DE LA MEJORÍA.....	175
8.- DISCUSIÓN SOBRE LOS EFECTOS SECUNDARIOS .....	176
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>178</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>182</b>
<b>PUBLICACIÓN.....</b>	<b>211</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>226</b>
1.- Hoja de información al paciente/ consentimiento para participar en el estudio. ....	228

2.- Consentimiento informado sobre el uso de toxina botulínica en hiperhidrosis.....	230
3.- Escala de severidad de hiperhidrosis (HDSS).....	233
4.- Escala analógica visual de sudoración (EVA).....	233
5.- DermatologyLifeQualityIndex –DLQI .....	234
6.- Escala de impresión de mejoría global del Paciente (PGI-I).....	235
7.- Informe del Comité Etico de Investigación clínica.....	236
8.- Resolución de la AEMPS.....	238



# INTRODUCCION



## **1.- DEFINICIÓN Y RESEÑA HISTÓRICA**

La hiperhidrosis es la producción de sudor en cantidad mayor de la necesaria para su función termorreguladora, en una o varias regiones corporales, estando causada por una secreción excesiva de las glándulas sudoríparas, siendo clínicamente perceptible en situaciones en las que no debería serlo. Es imprevisible e involuntaria, pudiendo aparecer cuando la temperatura exterior es fría, no solamente en verano.

Afecta tanto a niños como a adultos, apareciendo, por normal general, en la infancia o en la adolescencia. Cuando aparece antes de los 20 años suele tener antecedentes familiares. La hiperhidrosis axilar es más común después del inicio de la pubertad, cuando se produce un aumento de las glándulas apocrinas<sup>1</sup>.

Aunque no hay estudios de calidad sobre la evolución natural de la enfermedad, se ha hecho referencia a una disminución de la hiperhidrosis a partir de 50 años.

En las axilas la hipersudoración provoca manchas en la ropa haciendo que los pacientes elijan prendas de colores determinados en los que pasen más desapercibidas, así como sensación de frialdad, obligándolos en muchas ocasiones a cambiarse de ropa varias veces al día.

Las palmas de estos pacientes están a menudo húmedas, mojando el papel y todo lo que tocan, limitándoles en actividades de la vida diaria como escribir, conducir, realizar trabajos manuales, así como saludar y relacionarse con otras personas.

Hay que diferenciar entre hiperhidrosis, en la que no debería haber mal olor, de la bromhidrosis u osmidrosisaxilar, caracterizado por un olor desagradable que proviene de la descomposición bacteriana de las secreciones apocrinas axilares.

A pesar de ser una enfermedad benigna, esta sudoración excesiva altera la apariencia personal provocando desde situaciones de vergüenza a nivel social hasta incapacidad para el desarrollo de diferentes actividades, lo que va a afectar a los individuos en sus relaciones sociales, educativas, laborales y familiares, contribuyendo



a una disminución en la calidad de vida y aumentando la susceptibilidad para desarrollar trastornos psicológicos. Muchas personas asocian la sudoración excesiva con situaciones de mala higiene corporal, rechazando a las personas que sudan excesivamente

Por esta razón, uno de los principales objetivos que deben plantearse en el tratamiento de la hiperhidrosis es la mejoría de la calidad de vida, aspecto cada vez más importante en la medicina actual.

## **2.- ANATOMÍA DE LAS GLANDULAS SUDORÍPARAS**

Nuestro cuerpo está rodeado por la piel, que es el órgano principal en el proceso de sudoración, entre cuyas funciones está la protección corporal, la recepción de diversas sensaciones generales, el mantenimiento de la homeostasis del organismo y la termorregulación.

La piel se compone de tres capas que son la epidermis, la dermis con estructuras anexas entre las que se incluyen las glándulas sudoríparas, y el tejido celular subcutáneo.

En la piel se encuentran un total de 2-4 millones de glándulas sudoríparas que se distribuyen en diferentes localizaciones de nuestro cuerpo, no activándose de forma simultánea, sino que de forma general se activan a la vez únicamente el 5% del total.

Se diferencian tres tipos de glándulas sudoríparas: ecrinas, apocrinas y apoecrinas, con características funcionales, morfológicas y de localización diferentes. Las glándulas sudoríparas ecrinas son las más numerosas y están distribuidas por prácticamente toda la superficie corporal, al contrario que las glándulas apocrinas y apoecrinas, con un papel menos importante en la producción del sudor. La proporción de glándulas sudoríparas apocrinas a ecrinas es 1:1 en las axilas y 1:10 en otras áreas<sup>2</sup>. En la figura 1 se muestra la imagen de los diferentes tipos de glándulas sudoríparas<sup>3</sup>.

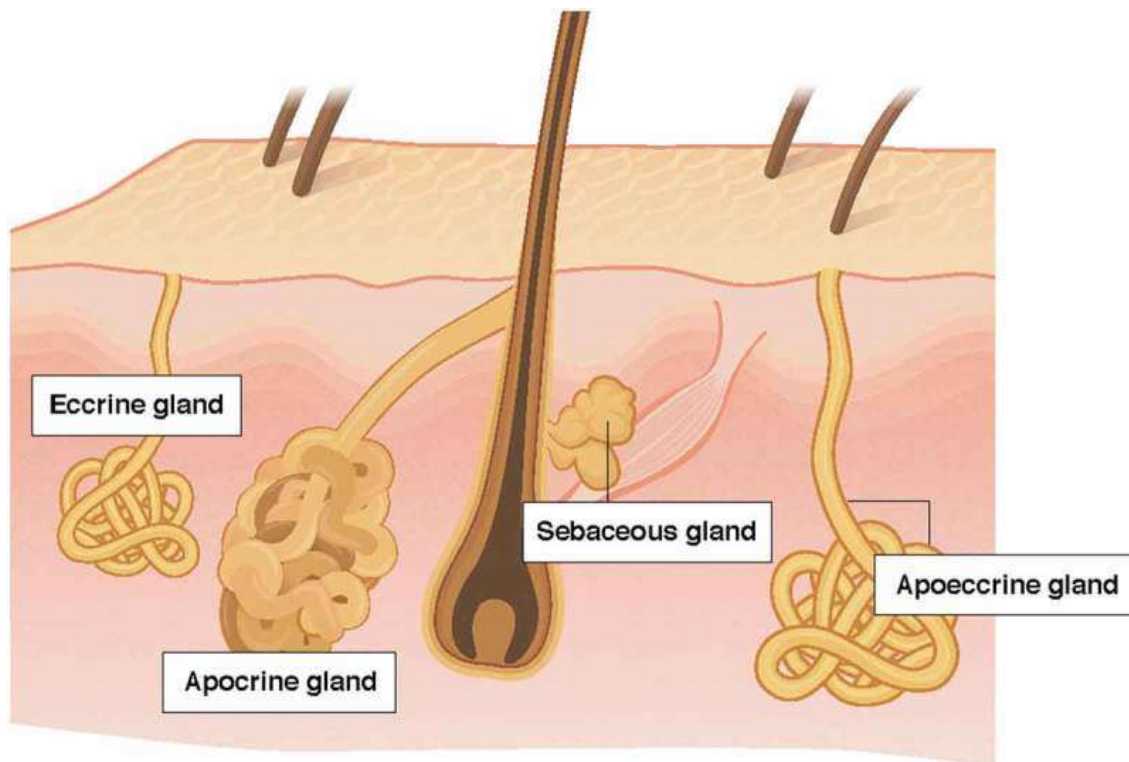


Figura 1: comparación de las glándulas eccrinas, apocrinas y apoecrinas en la axila<sup>3</sup>. Tomado de Baker LB<sup>3</sup>.

## 2.1.- Glándulas eccrinas

Los seres humanos tienen aproximadamente 2-4 millones de glándulas sudoríparas eccrinas distribuidas, no uniformemente, por toda la superficie corporal excepto las mucosas. A partir de los 2-3 años de edad, el número total de glándulas eccrinas es fijo a lo largo de la vida, por lo que la densidad de estas glándulas disminuye progresivamente con el crecimiento del cuerpo, y es inversamente proporcional al área de superficie corporal. La mayor densidad de ellas se encuentra en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y en menor densidad en cara, tronco y extremidades, pero al distribuirse por una superficie mayor su número es también mayor, siendo las principales responsables de la termorregulación<sup>4</sup>. Constituyen el único tipo de glándulas distribuidas en las palmas de las manos. Aparecen de media 100-200 glándulas por

centímetro cuadrado, alcanzando del orden de 600 glándulas/cm<sup>2</sup> en las palmas y las plantas<sup>5</sup>.

Están formadas por una porción secretora o glomérulo en forma de ovillo muy enrollado y un conducto excretor recto que se comunica directamente con la superficie de la piel.

Las células ecrinas están formadas por tres tipos de células: células claras, células oscuras y células mioepiteliales. Las dos primeras son los componentes secretorios de la glándula, habiéndose establecido que son fundamentalmente las células claras las responsables de la producción de sudor<sup>6</sup>, con una función secretora importante, que se extiende a la producción excesiva de sudor en pacientes con hiperhidrosis local<sup>7</sup>.

En contraposición, parece que las células mioepiteliales tienen una función de sostén y contráctil, respondiendo a estímulos colinérgicos, así como de mantenimiento de la propia glándula sudorípara al contener células madre que poseen la capacidad de autorrenovación y de multipotencia para diferenciarse en células luminales<sup>3, 8</sup>.

Se desarrollan durante el periodo embrionario, siendo funcionales desde el nacimiento las localizadas en palmas y plantas, mientras que las axilares lo serán a partir de la pubertad. En la mujer la producción de sudor permanece más o menos estable desde la infancia, sin embargo, en el hombre, a partir de la pubertad, se incrementa aproximadamente un 30%.

Cumplen un papel muy importante en la regulación de la temperatura corporal, debido al enfriamiento que produce la evaporación del sudor, y se ha postulado que el sudor ecrino puede desempeñar un papel en la hidratación de la piel y en la defensa microbiana, pero se necesitan más estudios para afianzar estos resultados<sup>3</sup>.

La actividad secretora de las glándulas ecrinas es intermitente, respondiendo a estímulos adrenérgicos y colinérgicos, y estando influenciadas tanto por la temperatura como por las emociones. Las de palmas y plantas responden más con estímulos emocionales, las de las axilas con estímulos térmicos y emocionales, y las del resto de la superficie corporal sobre todo con estímulos térmicos.

## 2.2. Glándulas apocrinas

Las glándulas apocrinas se encuentran en los seres humanos en menor proporción que las glándulas ecrinas, aproximadamente constituyen el 10% del total de las glándulas sudoríparas, apareciendo fundamentalmente en la axila, la areola mamaria la región perianal, los genitales externos, los párpados (glándulas de Moll) y el conducto auditivo externo (glándulas ceruminosas). Presentan un tamaño mayor que las glándulas ecrinas, con un conducto excretor similar pero que desemboca en un folículo piloso, secretando un líquido viscoso y aceitoso rico en ácidos grasos, proteínas y esteroides<sup>9</sup>.

Aunque están presentes desde el nacimiento, la función secretora de las glándulas apocrinas no comienza hasta la pubertad. Estas glándulas van a estar influenciadas por estímulos hormonales sexuales, de tal manera que se desarrollan en la pubertad, y en el caso de las mujeres, van a sufrir cambios con el ciclo menstrual. La inervación de las glándulas apocrinas es poco conocida, pero se ha encontrado que las glándulas sudoríparas aisladas responden por igual a los estímulos adrenérgicos y colinérgicos<sup>2</sup>.

## 2.3.- Glándulas apoecriinas

Las glándulas apoecriinas son un tipo de glándulas mixto entre las dos anteriores, y se encuentran únicamente distribuidas en las áreas axilar y perianal. Se desarrollan a partir de las glándulas ecrinas entre los 8 y los 14 años aproximadamente, constituyendo aproximadamente el 45% de todas las glándulas axilares a los 16-18 años<sup>2</sup>. Constan de una espiral secretora similar a la de la glándula apocrina, y un tubo excretor conectado directamente a la superficie de la piel como el de las glándulas ecrinas. Están inervadas por el sistema simpático, y responden tanto a estímulos adrenérgicos como colinérgicos. Su función es desconocida. La producción de sudor de estas glándulas puede ser hasta siete veces mayor que la producción de las glándulas ecrinas, pudiendo tener por tanto un papel importante en la hiperhidrosis axilar.

### 3.- MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA SUDORACIÓN

El sistema nervioso simpático va a ser el encargado de la regulación de la sudoración, estando los centros de control de la temperatura en el núcleo preóptico del hipotálamo anterior, y actuando como neurotransmisor la acetilcolina<sup>10</sup>. Los nervios simpáticos que inervan las glándulas sudoríparas de palmas y axilas nacen de los ganglios simpáticos situados entre T1 y T5.

Las glándulas ecrinas están inervadas por el sistema nervioso simpático, estando su respuesta mediada a través del neurotransmisor acetilcolina. Las glándulas apocrinas responden a estímulos emocionales, activándose por inervación o por catecolaminas circulantes. Las glándulas apoequinas, mixtas, muestran una mayor capacidad de respuesta que las glándulas ecrinas, tanto a estímulos colinérgicos como adrenérgicos, por lo que pueden contribuir en gran medida a la sudoración axilar. El control de la sudoración que se produce por estímulos térmicos se produce en el área preóptica del hipotálamo, mientras que la que responde a estímulos emocionales el control está en el córtex cerebral y sistema límbico<sup>11</sup>.

Esta inervación se produce a través de las fibras simpáticas de tipo C postganglionares, actuando como neurotransmisor la acetilcolina, que se une a los receptores muscarínicos de las glándulas sudoríparas con la consiguiente producción de sudor.

El aumento de la temperatura corporal o de la piel, estimula los receptores de calor y frío situados en la piel y en las vísceras, que transmiten los impulsos a través de las fibras C al sistema nervioso central. Las neuronas termosensibles centrales se encuentran en la médula espinal, el tronco del encéfalo y en el núcleo preóptico del hipotálamo que actúa como centro integrador de todas las aferencias termosensibles. Su función es la regular la temperatura corporal, produciéndose temblor muscular y vasoconstricción cutánea en el caso de disminución de temperatura y de sudoración y vasodilatación cutánea cuando lo que se precisa es liberar calor. Esta sudoración térmica afecta muy poco a las glándulas sudoríparas de las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Aunque en la hiperhidrosis primaria la causa es desconocida, parece que podría estar debida a una disfunción compleja del sistema nervioso autónomo, lo que se traduce en la hiperactividad del sistema simpático que inerva las glándulas sudoríparas, produciendo un aumento de la sudoración periférica. Ante un desencadenante se activan los centros de sudoración en el hipotálamo, generando una señal, en ocasiones aumentada, que se transmite por la cadena simpática y a través de los nervios periféricos llega a los órganos efectores que son las glándulas sudoríparas, que finalmente se estimularán liberando acetilcolina en la placa motora y provocando la sudoración, asociada a vasoconstricción y enfriamiento de la piel.

Los procesos emocionales generan un aumento o mantenimiento de la secreción del sudor, lo que conlleva la aparición de un círculo vicioso de sudoración y estrés social, descrito en 2004 por Sonntag y Ruzicka<sup>12</sup>, habiéndose descrito la llamada “sudoración emocional”, regulada en la corteza cerebral y el sistema límbico. Esta sudoración afecta fundamentalmente a las glándulas sudoríparas de la cara, axilas, palmas y plantas, y al contrario que en la termorreguladora en la que se produce vasodilatación, el estrés induce vasoconstricción cutánea.

En las zonas hiperhidróticas no se ha visto un aumento del número de glándulas sudoríparas ni cambios en las características morfológicas de las mismas, sino un aumento en el número de gránulos secretores, que se traduce en una hiperfunción de las mismas, con el resultado de un aumento en la producción de sudor.

Lo que aún no se ha demostrado es si este hiperfuncionamiento es secundario o no a una mayor sensibilidad de las glándulas sudoríparas a estímulos térmicos, emocionales, sensoriales o de otro tipo<sup>13</sup>.

## 4.- CLASIFICACION

La hiperhidrosis se puede clasificar en función de la distribución en focal o generalizada, en función de la etiología en primaria o secundaria o en función de la gravedad<sup>14</sup>.

### 4.1.- Clasificación en función de la localización

Como hemos comentado la hiperhidrosis puede ser focal limitándose a ciertas partes del territorio corporal o generalizada por toda la superficie cutánea. La hiperhidrosis focal generalmente afecta a palmas, plantas, axilas y región craneofacial, pudiendo afectar a otras localizaciones aunque en proporción mucho menor.

### 4.2.- Clasificación en función de la etiología

Aproximadamente el 93% de los pacientes con hiperhidrosis tienen una hiperhidrosis primaria, generalmente localizada, y de estos el 90% presentan una distribución típicamente simétrica, con afectación, por orden según frecuencia, de palmas, plantas, axilas y región craneofacial<sup>15</sup>.

Las formas más frecuentes en la hiperhidrosis primaria son la palmoplantar y axilar, y en la hiperhidrosis secundaria la localización en cabeza y cuello y la generalizada<sup>16</sup>.

Habitualmente la hiperhidrosis secundaria es generalizada y asimétrica, aunque puede haber casos con presentación focal, como es el caso del Síndrome de Frey o síndrome aurículo-temporal, caracterizado por enrojecimiento cutáneo y sudoración en el territorio facial intervado por el nervio aurículo-temporal, desencadenado por la masticación y que presenta buena respuesta al tratamiento con toxina botulínica tipo A<sup>17-20</sup>.

En la HH secundaria focal se incluye también la sudoración compensatoria causada fundamentalmente por la simpatectomía quirúrgica, y otras menos frecuentes como la descrita por Suda en el lado izdo de la cara, cuello, el brazo y la porción superior del tórax de un paciente tras desarrollar una mielitis aguda siete días después de ser diagnosticado de herpes zoster<sup>21</sup>.

Más frecuente es la hiperhidrosis del muñón, descrita en aproximadamente 2/3 de los pacientes que sufren la amputación de alguna extremidad, y que condiciona alteraciones en la piel de la zona y limitaciones funcionales al dificultar la correcta adaptación del encaje protésico<sup>22-26</sup>.

Las causas de la HH secundaria generalizada son múltiples<sup>27-30</sup>, pudiéndose deber a causas infecciosas, tumorales, neurológicas, medicamentosas... tal como se expone en la tabla 1.



<b>Causas de hiperhidrosis secundaria generalizada</b>	
<b>Infeciosas</b>	<p>Infección crónica</p> <p>Tuberculosis</p> <p>VIH</p> <p>Endocarditis</p> <p>Malaria</p>
<b>Endocrinas</b>	<p>Diabetes mellitus</p> <p>Hipertiroidismo</p> <p>Hiperpituitarismo</p> <p>Acromegalia</p> <p>Hipoglucemia</p>
<b>Neurológicas</b>	<p>Infarto cerebral</p> <p>Trastornos degenerativos autonómicos</p> <p>Lesión medular (por encima de la lesión)<sup>21</sup></p> <p>Parkinson</p> <p>Malformación de Arnold-Chiari</p>
<b>Tumorales</b>	<p>Linfoma</p> <p>Síndrome carcinoide</p> <p>Feocromocitoma</p> <p>Síndromes mieloproliferativos</p>
<b>Cardiorespiratorias</b>	<p>Insuficiencia cardíaca congestiva</p> <p>Shock cardiovascular</p> <p>Insuficiencia respiratoria</p> <p>Enfermedad pulmonar crónica</p>
<b>Medicamentosas</b>	<p>Antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: paroxetina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina: venlafaxina)<sup>32</sup></p> <p>Hipoglucemiantes (sulfonilureas, insulina)</p> <p>Triptanes</p> <p>Agonistas colinérgicos (pilocarpina, piridostigmina)</p> <p>Simpaticomiméticos (anfetaminas, cocaína)</p> <p>Opioides<sup>33</sup>.</p> <p>Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos: Raloxifeno, tamoxifeno</p> <p>Otros: infliximab, sildenafil, dupilumab<sup>34</sup></p>
<b>Otras</b>	<p>Embarazo</p> <p>Menopausia<sup>35</sup></p> <p>Alcoholismo</p> <p>Abuso de sustancias</p> <p>Abstinencia de alcohol u otras sustancias</p> <p>Ansiedad generalizada</p> <p>Calor excesivo</p> <p>Estados febriles</p>

Tabla 1: Etiología de la hiperhidrosis secundaria generalizada.

### 4.3.- Clasificación en función de la gravedad

Aunque de forma clásica la hiperhidrosis se ha clasificado en función de los dos puntos antes descritos, Rzany B y colaboradores<sup>36</sup>, establecen una nueva clasificación semicuantitativa de la hiperhidrosis focal primaria axilar y palmo-plantar en función de la gravedad, diferenciando tres grados tal como vemos reflejado en la tabla 2.

<b>Grados de hiperhidrosis según severidad</b>	
<b>Grado I o hiperhidrosis leve</b>	<p><b>Axilar:</b> manchas de sudor en la ropa de 5-10 cm de diámetro.</p> <p><b>Axilar/palmar/plantar:</b> aumento visible de humedad de la piel.</p>
<b>Grado II o hiperhidrosis moderada</b>	<p><b>Axilar:</b> manchas de sudor en la ropa de entre 10-20 cm de diámetro</p> <p><b>Axilar/palmar/plantar:</b> formación de gotas</p> <p><b>Palmar-plantar:</b> sudoración limitada a la piel de esa localización.</p>
<b>Grado III o hiperhidrosis grave</b>	<p><b>Axilar:</b> manchas de sudor en la ropa de más de 20 cm de diámetro</p> <p><b>Axilar/palmar/plantar:</b> chorreando sudor</p> <p><b>Palmar-plantar:</b> la sudoración se extiende a la zona dorsal de los dedos, muñeca y zona lateral de las manos y los pies.</p>

Tabla 2: Grados de hiperhidrosis según la gravedad. Tomado de Rzany B, Bechara FG, Feise K, Heckmann M, Rapprich S, Wörle B<sup>36</sup>.

## 5.- GENÉTICA

Los estudios sobre hiperhidrosis primaria han descrito antecedentes familiares que oscilan entre el 6% y el 65% de los pacientes, lo que sugiere un trastorno genético con fenotipo variable<sup>37,38</sup>.

Diversos autores han descrito una historia familiar de hiperhidrosis, como es el caso de Kyung M Ro y colaboradores<sup>39</sup> que estudiaron a 58 pacientes con hiperhidrosis palmar, plantar o axilar, encontrando en 49 de ellos antecedentes familiares, frente a 20 pacientes del grupo control en el que no había ningún antecedente familiar de hiperhidrosis. Esta asociación familiar parece más frecuente cuando la afectación es predominantemente axilar, frente a la palmar<sup>40</sup>.

Por tanto, se ha sugerido un componente hereditario, de transmisión autosómica dominante, de penetrancia incompleta y sin evidencia de transmisión ligada al sexo<sup>39,41,42</sup>.

Higashimoto I y colaboradores, realizaron un estudio sobre 11 familias con hiperhidrosis, con un total de 42 sujetos afectados de hiperhidrosis y 40 no afectados, encontrando en 3 familias una alteración en el cromosoma 14q11.2-q13<sup>43</sup>. En 2015 Chen J y col<sup>44</sup> analizan a varias generaciones de una familia del sudeste de China con 11 sujetos afectados de hiperhidrosis y 10 no afectados, encontrando alteraciones en dos locos situados en el cromosoma 2, 2q22.1-2q31.1.

Se ha publicado un estudio reciente realizado en Munich y desarrollado para evaluar genéticamente la hiperhidrosis focal primaria, sobre un total de 103 individuos, 50 afectados de hiperhidrosis y 53 no afectados. Realizan una secuenciación de exoma completo en 31 de esos sujetos, 24 con hiperhidrosis y 7 sin hiperhidrosis, identificando cuatro loci significativos en todo el genoma 1q41-1q42.3, 2p14-2p13.3, 2q21.2-2q23.3 y 15q26.3-15q26.3<sup>45</sup>. La región del cromosoma 2 identificado por estos autores se superpone con un locus en el cromosoma 2q22.1-2q31.1 informado anteriormente por Chen J. Por lo tanto, a pesar de que la evidencia es limitada y heterogénea, los resultados sugieren una herencia poligenética<sup>46</sup>.

## 6.- EPIDEMIOLOGÍA y PREVALENCIA

### 6.1.-Epidemiología

Aunque la sudoración excesiva puede aparecer a cualquier edad, habitualmente la hiperhidrosis palmar y plantar comienza en la infancia, la hiperhidrosis axilar comienza más tardíamente en la adolescencia y la craneo facial en la edad adulta<sup>11,47</sup>.

Doolittle y colaboradores<sup>48</sup> describieron una edad media de comienzo de HH palmar de 16 años, y de hiperhidrosis axilar de 19 años. En el mismo año, otros autores concluyeron que la HH es mucho más frecuente en menores de 30 años de edad, y va disminuyendo con la edad sobre todo a nivel palmoplantar. Encuentran también que más del doble de las mujeres buscan tratamiento en comparación con los hombres, quizá determinado por la mayor presión social y estética que sufre el sexo femenino<sup>49</sup>. Otros estudios han establecido prevalencias más altas entre 25 y 64 años, con una edad de comienzo de hiperhidrosis en torno a los 25 años, aunque esto va a depender de la localización, siendo la hiperhidrosis axilar y palmar las de comienzo más temprano, en torno a 19 años en el caso de la primera y de 13 años en la segunda<sup>30</sup>.

En 2003 se publica un estudio sobre la epidemiología de HH en España, registrando datos de 338 pacientes. Describen que el 86 % de los pacientes comenzaron con aumento de sudoración en la infancia, teniendo el 47,9% antecedentes familiares. Por zonas el 96,4 % presentaba hiperhidrosis palmar, el 80,7% plantar y el 71,3 % axilar, y con menos frecuencia en otras partes del cuerpo<sup>50</sup>. Un estudio posterior de los mismos autores, encuentran datos similares en 158 pacientes: afectación palmar en el 93,6% de los pacientes, plantar en el 70,2 %, axilar en el 66,4%, facial en el 12,1%, inguinal en el 8,2%, pectoral en el 5% y abdominal en el 2%<sup>51</sup>.

En 2007 Lear W et al<sup>52</sup>, realizaron una investigación analizando los datos de 508 pacientes, 266 pacientes canadienses y 242 de los EEUU. Observaron que el 62,8 % eran mujeres, siendo la localización más frecuente descrita la axilar, que afectaba al 73% de los pacientes. En la hiperhidrosis craneo facial el sexo predominante era el

masculino, presentando un porcentaje alto de pacientes puntuaciones mayores a 3 en la escala HDSS.

Shayesth y colaboradores<sup>53</sup> encuentran una prevalencia total del 5,5 %, siendo en región axilar del 66% del total, teniendo el 25 % una HH grave con HDSS 3-4. Solo el 5,4 % de los afectados habían solicitado atención médica por su hiperhidrosis. No encontraron una diferencia significativa en cuanto a la predilección por sexo, pero en el caso de la hiperhidrosis axilar primaria severa, el 63% del total eran mujeres, porcentaje que encuentran extraño ya que los hombres producen el doble de sudoración axilar que las mujeres, y que consideran podría estar en relación con el hecho de que las mujeres consultan más dicho problema debido a una mayor preocupación por la estética y las relaciones sociales, resultados en concordancia con otros estudios que también encuentran mayor número de pacientes femeninas afectas de HH axilar que de hombres<sup>49</sup>.

Estudios publicados en 2016<sup>48</sup> y 2019<sup>54</sup>, encuentran mayor prevalencia de HH axilar, seguida de hiperhidrosis palmar y plantar. Sin embargo, se ha descrito que la hiperhidrosis primaria multifocal es más común de lo que se creía anteriormente y más frecuente que la hiperhidrosis localizada en un solo área corporal, con tasas de hasta un 81% de pacientes con afectación de 3 o más localizaciones<sup>55</sup>. Cuando la HH afecta a una sola localización Estevany col también encuentran mayor prevalencia de presentación axilar, si afecta a dos localizaciones la combinación más frecuente sería palmar+axilar, y en aquellos en que la hiperhidrosis se presenta en tres localizaciones la combinación sería palmar+plantar+axilar<sup>47</sup>.

## 6.2.- Prevalencia

La prevalencia de la hiperhidrosis varía de unos estudios a otros, estando aceptado que su frecuencia está infraestimada, bien porque los pacientes tienden a no consultar este problema por vergüenza, porque consideran que se trata de una patología no grave, o porque finalmente no es diagnosticada por los profesionales de la salud. Estudios recientes sugieren tasas más altas que estudios antiguos, lo que indica la

necesidad de una mayor conciencia de esta patología y de sus opciones de tratamiento entre los médicos<sup>48</sup>. Revisando la información se observa mucha variabilidad entre la prevalencia encontrada, posiblemente debido a que algunos estudios no han diferenciado entre HH primaria y secundaria y las diferentes poblaciones estudiadas.

Un estudio de 2004<sup>56</sup> analizó la prevalencia de hiperhidrosis en EEUU, basándose en una encuesta enviada a 150.000 hogares, cifrándola en el 2,8 % de la población, de los cuales el 50,8 % tenían hiperhidrosis axilar, y de ellos una tercera parte consideraban que su calidad de vida estaba gravemente afectada. El estudio mostraba además que una gran parte de los paciente con hiperhidrosis no consultan su problema con un médico, siendo solamente un tercio de los afectados los que habían consultado. Estudios posteriores realizados también en EEUU han establecido esta prevalencia entre el 1.4%-2,5 % de su población<sup>10</sup>.

Un estudio realizado en EEUU de 2016, realizado al enviar más de 275.000 encuestas a través del correo electrónico mostró una prevalencia del 4,8 %, siendo más alta entre los 18-30 años y más baja en niños y mayores de 65 años, habiendo consultado con un médico únicamente el 51% de los pacientes, y de ellos solo el 53% fueron diagnosticados de hiperhidrosis<sup>48</sup>.

En España, se ha estimado una prevalencia de hiperhidrosis primaria del 2,8 %, encontrándose fundamentalmente en adultos jóvenes, sin diferencia de género<sup>57</sup>.

En resumen, los datos de prevalencia de HH primaria muestran una amplia variabilidad, que va del 2,8 % en los EE. UU<sup>56</sup> al 5,5 % en Suecia<sup>53</sup>, al 16,3 % en Alemania<sup>58</sup> y al 10 % en Japón<sup>59</sup>.

Se han realizado varias investigaciones en estudiantes de medicina, concretamente en Brasil y Polonia, para conocer la prevalencia de hiperhidrosis primaria en esta población. En Brasil, los datos varían entre 5,5 % de prevalencia de hiperhidrosis focal primaria en estudios más antiguos al 20,56 % del estudio más reciente realizado en estudiantes de Rio de Janeiro, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres<sup>54</sup>. Otro estudio realizado también en estudiantes brasileños de medicina encontraron una prevalencia del 14,57 %, observando que ésta aumentaba cuando las entrevistas se realizaban de forma presencial e individualizada, y

comprobando que solo el 22.72 % de los pacientes afectados habían sido diagnosticados por un médico<sup>60</sup>.

En Polonia realizan una encuesta en 253 estudiantes de medicina sanos (102 hombres y 151 mujeres) encontrando una prevalencia del 16,7%<sup>61</sup>.

Los estudios realizados en estudiantes de medicina incluyen una población de menor edad que aquellos que incluyen a la población general, con media de edad más elevada, explicando las tasas de prevalencia más altas al tratarse de individuos jóvenes, pues como hemos comentado anteriormente la hiperhidrosis tiende a ser menos frecuente en la población mayor edad.

Estudio muy reciente del año 2021 realizado en cinco hospitales de Jordania con un total de 4500 pacientes, encuentran una prevalencia general del 3,2 % (144 pacientes con hiperhidrosis), siendo la localización más frecuente la axila en el 63% de los casos<sup>62</sup>. Un estudio anterior realizado también en medio hospitalario y publicado en 2016, informa de una prevalencia de HH del 16,7 % en Canadá y del 18,4 % en China<sup>49</sup>.

## **7.- DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN**

### **7.1.- Diagnóstico clínico**

El diagnóstico de hiperhidrosis focal primaria es principalmente clínico, basado en la anamnesis y los hallazgos clínicos, presentando el paciente un aumento de sudoración visible en las localizaciones afectadas. En casos necesarios, se pueden utilizar pruebas complementarias dirigidas a determinar el área afectada y a medir la cantidad de sudor producida, no existiendo una prueba de laboratorio o de imagen específica. Generalmente se trata de una condición médica crónica idiopática, pero en algunos casos va a ser debida a otras causas que debemos conocer y descartar. Antes de catalogar la hiperhidrosis como primaria, se ha de descartar que sea secundaria a otros procesos, siendo esta última generalmente unilateral, asimétrica, de comienzo posterior a los 25 años, sin antecedentes familiares y de aparición tanto diurna como nocturna.

En cuanto a los criterios diagnósticos de la hiperhidrosis primaria se ha establecido un criterio principal:

- la sudoración focal, visible y excesiva de al menos seis meses de duración sin causa aparente.

Y al menos dos de los siguientes criterios secundarios:

- Bilateral y relativamente simétrico
- Daña las actividades diarias
- Al menos un episodio por semana
- Inicio antes de los 25 años
- Antecedentes familiares de hiperhidrosis idiopática
- La sudoración focal se detiene durante el sueño. .

## 7.2.- Pruebas complementarias

Las pruebas de laboratorio generalmente no son necesarias para el diagnóstico de hiperhidrosis primaria localizada, siendo suficiente con la anamnesis y la exploración física.

El volumen de sudor es muy variable de unos individuos a otros, sin que se haya establecido un valor de normalidad, de ahí que sea muy difícil determinar cuando la sudoración es excesiva, estando muy implicado en el diagnóstico la impresión subjetiva que el paciente tiene. Algunos autores han determinado un volumen normal de secreción de sudor de unos 600 ml/h, pudiendo aumentar en personas que realizan mucha actividad física o están sometidos a altas temperaturas hasta 2-3 l/h de sudor.

La tasa de secreción normal de las glándulas sudoríparas ecresas es de 0.5 a 1 mL/minuto<sup>3</sup> y solo alrededor del 5% de ellas están activas al mismo tiempo<sup>63</sup>, lo que indica el enorme potencial para la producción de sudor. En la hiperhidrosis grave, la secreción puede exceder los 40 mL/m<sup>2</sup>/minuto<sup>64</sup>. En el caso de las axilas, las tasas de sudoración normal se han establecido en menos de 20 mg/min, considerándose hiperhidrosis por encima de 50 mg/min, mientras que en la hiperhidrosis palmar tasas superiores a 20 mg/min ya constituyen niveles patológicos<sup>65</sup>. A nivel práctico en la



consulta clínica diaria, cualquier grado de sudoración que interfiere con las actividades de la vida diaria debe considerarse anormal<sup>30</sup>.

Hay diferentes pruebas para evaluar de forma objetiva la cantidad de sudor que produce un individuo, como la evaporimetría y la gravimetría, pero su utilización es limitada en la práctica clínica diaria, por lo que su uso queda prácticamente restringido al ámbito de la investigación. La naturaleza episódica del sudor puede complicar la interpretación de la sudoración medida gravimétricamente, al depender su mayor producción de situaciones como calor, estrés... que en ocasiones no se reproducen en la consulta médica, en el momento de la medición.

#### **7.2.1.- Técnicas colorimétricas**

Test de Minor o prueba de yodo-almidón: prueba semicuantitativa que delimita de forma aproximada la zona en donde se localiza el sudor. Consiste en la aplicación de yodo en la parte del cuerpo con hiperhidrosis que se quiere evaluar, y una vez seco se esparce almidón sobre dicha zona. Las zonas con sudoración adquieren una coloración violácea, permitiendo delimitarlas con mayor exactitud. Su realización tras la aplicación de un tratamiento indica la persistencia o no de zonas de sudor.

#### **7.2.2.- Técnicas evaporimétricas**

Evalúan el volumen de sudoración, midiendo la presión parcial de agua en una cámara cerrada.

#### **7.2.3.- Técnicas gravimétricas**

Son técnicas cuantitativas, generalmente consumen mucho tiempo y no son prácticas para utilización en la actividad clínica diaria<sup>53</sup>. Se realiza colocando un material absorbente en la zona con sudoración que se pesa antes y un minuto después de

colocarlo, de forma que cuanto más pese mayor será la cantidad de sudor producido. Previamente a la medición el paciente debe permanecer a temperatura ambiente de entre 21-25 °C, con el área a explorar desnuda. Valores por encima de 20-30 mg/minuto para palmas y 50 mg/minuto para las axilas se han considerado por encima de la normalidad, diagnosticando al paciente de hiperhidrosis<sup>66</sup>.

Hund et al definieron la hiperhidrosis como una tasa de sudoración axilar superior a 50-100 ml en 5 minutos en cada axila<sup>67</sup>. En 2013, Stefaniak TJ y Prozko M, publican los resultados de la evaluación gravimétrica en 343 pacientes con sospecha de hiperhidrosis, en 229 pacientes con hiperhidrosis primaria tratados mediante simpaticotomía videotoracoscópica y de 220 individuos sanos. Establecen valores de referencia de sudoración en cuatro localizaciones diferentes (facial, palmar, axilar y abdomino-lumbar) siendo el valor bruto medio de sudoración en la prueba de 1 minuto, medido en mg/minuto, de 30 para el área facial, 29 para el palmar, 61 para el axilar y 27 mg/min para el área abdomino-lumbar<sup>68</sup>.

## 8.- ESCALAS DE VALORACIÓN

### 8.1.- Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

La escala de la gravedad de la hiperhidrosis es una escala simple y rápida, muy utilizada en la mayoría de los estudios clínicos y de fácil utilización en la práctica clínica diaria. Ha sido validada y traducida a varios idiomas. Consta de una sola pregunta con cuatro posibles respuestas, en las que el paciente de forma subjetiva evalúa el grado de sudoración y la interferencia con las actividades de la vida diaria. Según la respuesta dada por el paciente, se va a clasificar la hiperhidrosis en 4 grados:

- 1: hiperhidrosis leve
- 2: hiperhidrosis moderada
- 3: hiperhidrosis severa
- 4: hiperhidrosis severa

Tras la aplicación de un tratamiento, el éxito del mismo se define como el cambio en el puntaje en la escala HDSS pasando de 3-4 a una puntuación de 1-2<sup>69</sup>. Se ha aceptado que la reducción de un punto en la escala HDSS se corresponde con una disminución de la producción del sudor de un 50%, y de 2 puntos con una reducción del 80%<sup>70,71</sup>.

## **8.2.- Escala Visual Analógica (EVA)**

La escala visual analógica, EVA, es una escala subjetiva en la que el paciente valora la cantidad/gravedad de su patología clínica. Se trata de una línea recta que va desde 0 hasta 10, en donde 0 significa sin sudoración, y 10 la máxima sudoración posible<sup>72</sup>.

Una de las mayores limitaciones de la escala EVA, utilizada en otros ámbitos de la consulta médica como es la valoración del dolor, es que precisa de un buen estado cognitivo del paciente, de forma que sea capaz de trasladar, en este caso, el estado subjetivo de su sudoración a una línea recta de 10 cm.

## **8.3.- Escalas de Calidad de Vida**

La hiperhidrosis influye profundamente en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, afectando a sus relaciones familiares, sociales y laborales, disminuyendo la autoestima, produciendo miedo a la hora de enfrentarse a situaciones que generalmente condicionan ese aumento de sudoración desproporcionado, llevándolos en ocasiones al aislamiento social y/o a desarrollar cuadros ansiosos y/o depresivos. Esto debe concienciar y sensibilizar a los profesionales sanitarios para determinar el impacto que las enfermedades producen en la vida de las personas.

La OMS define la calidad de vida como la percepción que un individuo tiene de su posición en la vida en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes. Es un concepto muy amplio que incluye el estado de salud del individuo, su salud mental, su nivel de independencia, su entorno y sus relaciones sociales.

Diferentes estudios muestran una disminución de la calidad de vida en porcentajes que oscilan entre el 50 % de los pacientes con hiperhidrosis<sup>40</sup>, el 86,84 % informado por Ribeiro SantonMorard M y col en 2019<sup>54</sup>e incluso en la totalidad de los pacientes que la padecen<sup>73</sup>.

En la HH axilar se produce el humedecimiento y manchado de la ropa, que condiciona el color de la misma, siendo frecuente la utilización del blanco y del negro, evitando la ropa del resto de colores. Los pacientes con hiperhidrosis plantar evitan descalzarse en público así como evitar determinado tipo de calzado que permita apreciar dicha situación.

Algunos autores han equiparado la disminución de la calidad de vida causada por la HH, con la de la psoriasis grave, la insuficiencia renal, la artritis reumatoide, el acné severo, la dermatitis atópica y la rosácea<sup>74</sup>. Se han encontrado tasas de trastorno dismórfico corporal en pacientes con diferentes patologías cutáneas, siendo la probabilidad de desarrollar este trastorno psiquiátrico once veces mayor en el caso de la hiperhidrosis, la alopecia y el vitíligo, por encima de otros cuadros como la psoriasis, el acné, la hidradenitis supurativa, la dermatitis atópica o las enfermedades ampollasas<sup>75</sup>.

La prevalencia de ansiedad y depresión en los pacientes con hiperhidrosis es casi el triple que en los pacientes no afectados de esta entidad clínica, de una manera dependiente de la gravedad de la misma e independiente de los factores demográficos y de las condiciones de la piel<sup>76</sup>. Gross KM encuentran también un mayor impacto de síntomas ansiosos y /o depresivos en sujetos con HH axilar, frente a hiperhidrosis en otras localizaciones<sup>66</sup>. En 2016, Doodle y col encuentran una prevalencia de ansiedad en su muestra del 71%, con un sentimiento de vergüenza en el 85%<sup>48</sup>. Tal es la afectación, que algunos autores han recomendado asociar terapia cognitiva conductual y/o fármacos antidepressivos al tratamiento de base de la hiperhidrosis<sup>15</sup>.

Braganca GM y colaboradores<sup>77</sup> estudiaron la existencia de ansiedad y depresión en 197 pacientes con HH primaria grave que buscaron tratamiento médico, mediante un estudio transversal observacional, incluyendo tanto a niños, como a adolescentes y adultos (mínimo 11 años y máximo 68 años). El mayor porcentaje de pacientes se encontraba en la franja de edad de entre 20 y 29 años, con un 44 % del total, siendo importante el porcentaje de pacientes entre 10-19 años, 21%. Encontraron que la prevalencia de síntomas de ansiedad fue de un 49,2% frente al 11% de pacientes con

síntomas depresivos, siendo la mayoría de ellos de carácter leve o moderado. Los síntomas de ansiedad fueron más frecuentes entre los pacientes con hiperhidrosis axilar o craneofacial, no encontrando diferencias por sexo ni edad.

Kristensen y col<sup>78</sup> realizaron una revisión sistemática publicada en 2020 encontrando valores de ansiedad que variaron de cero a 49,6% en los diferentes estudios, y de depresión de cero a 60%. La mayoría de los estudios concluyeron que la ansiedad y la depresión son comunes y deben ser consideradas por los médicos al tratar a pacientes con hiperhidrosis primaria.

El carácter subjetivo de la valoración de la calidad de vida, con variables como los aspectos emocionales y psicosociales que son difíciles de medir, ha hecho que sean necesarios métodos válidos y fiables para su correcta evaluación, permitiéndonos estimar el impacto de la enfermedad sobre el estado de salud. Se han desarrollado diferentes escalas de calidad de vida, algunas de ellas específicas para pacientes con patología dermatológica, siendo quizás las más utilizadas DLQI y Skindex 29, y de forma más reciente el Índice de Calidad de Vida en Hiperhidrosis (HidroQol)<sup>79-81</sup>.

### **8.3.1.- Short Form-36 (SF 36)**

El SF 36 (Medical Outcomes Study Short Form 36) es un cuestionario de salud desarrollado en EEUU durante los años 80 utilizado para evaluar la calidad de vida. Se ha traducido y adaptado transculturalmente en más de 40 países.

Es una escala genérica, autoadministrada, que puede utilizarse tanto en pacientes como en población general. Consta de 36 ítems divididos en ocho dimensiones además de un ítem de transición de salud: función física (10 preguntas), rol físico (4), dolor corporal (2), salud general (5), vitalidad (4), función social (2), rol emocional (3) y salud mental (5), haciendo referencia a la salud del paciente durante las últimas cuatro semanas.

Generalmente el tiempo necesario para completarla oscila entre los 5-10 minutos, pero en ocasiones, este tiempo puede aumentar mucho, por lo que se han desarrollado versiones reducidas de 12 y 8 ítems.

Aunque se trata de una escala de calidad de vida ampliamente utilizada, tanto en población general como en sujetos enfermos (se ha utilizado en más de 130 procesos patológicos médicos), su uso en dermatología ha quedado restringido debido a la existencia de escalas específicas en dermatología como el Skindex-29 o el DLQI.

### **8.3.2.-SKINDEX**

Escala de calidad de vida en dermatología, autoadministrada, desarrollada en Estados Unidos por Chren y colaboradores<sup>82</sup>, que ha demostrado poseer buenas propiedades de medición. Constaba inicialmente de 61 preguntas, necesitando aproximadamente 15 minutos para su resolución, siendo posteriormente modificada, reduciendo el número de ítems a 29 y el tiempo de ejecución a aproximadamente 5 minutos<sup>83</sup>. Posteriormente los mismos autores publicaron una versión más reducida con 16 ítems<sup>84</sup>.

En la versión de SKINDEX-29, los 29 ítems están divididos en tres dimensiones: la funcional con 12 preguntas sobre vida social, aislamiento, sexualidad, trabajo y aficiones, la emocional con 10 preguntas referidas a vergüenza, molestias, depresión y frustración, y la sintomática con 7 preguntas referentes a picor, dolor o irritación, todas ellas referidas al periodo previo de cuatro semanas. Cada pregunta tiene 4 posibles respuestas siguiendo una escala tipo Likert, de 0 a 4:

- 0: nunca
- 1: raramente
- 2 a veces
- 3 a menudo
- 4: todo el tiempo

La puntuación total se obtiene sumando el resultado de los 29 ítems, variando entre 0 (sin repercusión en la calidad de vida) hasta 100 (máximo impacto en la calidad de vida).

La adaptación al español ha sido realizada por Jones y su grupo en 2002<sup>85</sup>, comprobándose la fiabilidad, sensibilidad al cambio y validez tras administrar el test a 360 pacientes adultos de una consulta de dermatología, con diversas patologías como queratosis seborreica y actínica, carcinoma basocelular, acné, eccema, psoriasis, urticaria y alopecia areata entre otras, lo que permite su uso de forma amplia en diferentes afectaciones cutáneas.

### **8.3.3.- Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

Se trata de la primera escala específica para la medición de la calidad de vida en dermatología, y fue desarrollada en el Reino Unido por Finlay y Khan en 1994<sup>86</sup>, con el objetivo de establecer la repercusión de enfermedades como el acné, el eccema, la psoriasis y la urticaria en las actividades de la vida diaria. Posteriormente ha sido utilizada en otras patologías dermatológicas, tanto a nivel clínico como de investigación.

Para su desarrollo encuestaron a 120 pacientes con diferentes enfermedades de la piel, valorando el efecto que producían en sus vidas, y a partir de las respuestas dadas, desarrollaron el cuestionario. Posteriormente el cuestionario generado se administró a 200 individuos con enfermedades dermatológicas y a 100 voluntarios sanos, confirmando que el eccema tópico, la psoriasis y el prurito generalizado influyen más negativamente sobre la calidad de vida que el acné, el carcinoma basocelular o las verrugas víricas.

Entre los múltiples instrumentos de medición de calidad de vida relacionada con la salud, la escala DLQI es la más utilizada en dermatología, habiendo sido utilizada en más de 32 de estas patologías, 80 países y traducida a más de 110 idiomas, lo que favorece la realización de estudios multicéntricos internacionales, al proporcionar un instrumento de medida estandarizado.

En 1995, se creó la escala de Calidad de Vida en Dermatología Infantil (CDLQI, Children'sDermatologyLifeQualityIndex) para su utilización en niños con patología dermatológica de entre 4 y 16 años<sup>87</sup>, escala que sigue utilizándose como cuestionario de calidad de vida específico de dermatología para esa edad<sup>88, 89</sup>.

La adaptación transcultural al español del índice DermatologyLifeQualityIndex (DLQI) se publicó en el año 1998<sup>90</sup>, mostrándose equivalente desde el punto de vista lingüístico al cuestionario original, permitiendo la validación posterior y así su uso en pacientes dermatológicos dentro del ámbito cultural de habla española.

El DLQI es una escala unidimensional, autoadministrada, corta y fácil de utilizar, referida a la calidad de vida en la última semana. Se trata de una escala válida, con buena repetibilidad y consistencia interna, y sensible al cambio. El tiempo medio de finalización es de entre uno y tres minutos, y generalmente no requiere ayuda para su cumplimentación<sup>91, 92</sup>. Evalúa seis dimensiones: síntomas y sentimientos sobre la enfermedad (preguntas 1 y 2), actividades diarias (preguntas 3 y 4), ocio (preguntas 5 y 6), trabajo y estudio (pregunta 7), relaciones personales (pregunta 8 y 9) y tratamiento (pregunta 10).

Está compuesta por 10 preguntas, cada una de las cuales se puntúa en una escala Likert de cuatro puntos:

- 0: no relevante / pregunta sin respuesta / no en absoluto.
- 1: un poco
- 2: mucho
- 3: muchísimo.

La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones obtenidas en cada una de las diez preguntas, resultando un mínimo de 0 y un máximo de 30, informando de una peor calidad de vida cuanto mayor es esa puntuación.

Puntuaciones por encima de 10 se han considerado demostrativas de que la patología dermatológica en cuestión tiene un efecto muy grande sobre la calidad del vida del individuo, y apoyando, por tanto, el inicio de una intervención terapéutica.



Diversos autores han considerado que cuando el DLQI es mayor de 20, indica que el efecto sobre la calidad de vida es extremadamente grande, siendo necesario una intervención terapéutica intensiva e inmediata<sup>93</sup>. Estos mismos autores, han establecido las siguientes bandas de puntuaciones:

- 0-1: no afecta para nada a la vida del paciente.
- 2-5: pequeño efecto negativo en la calidad de vida del paciente.
- 6-10: moderado efecto en la calidad de vida del paciente.
- 11-20: gran efecto en la calidad de vida del paciente.
- 21-30: la calidad de vida del paciente está extremadamente afectada.

La diferencia mínima clínicamente importante (MCID) es la diferencia mínima necesaria para que un paciente perciba el cambio como beneficioso, pudiéndose utilizar para determinar si un tratamiento médico mejora los resultados desde el punto de vista del paciente. Para las afecciones cutáneas se establece en un cambio de puntuación de al menos cuatro puntos<sup>94</sup>, habiéndose previamente estimado entre 2.8 y 4.6<sup>95</sup>.

Muchas guías de terapia que utilizan el DLQI han establecido un cambio de puntuación de 5 como un cambio crítico para influir en la toma de decisiones<sup>96</sup>. La evidencia de que la diferencia mínima clínicamente importante en el DLQI debe considerarse 4 no invalida estas directrices; por el contrario, proporciona una mayor seguridad de que un cambio de puntuación de 5 definitivamente representa una variación clínicamente significativa. Incluso estudios más recientes han definido el concepto de “Dos Diferencias Mínimas Clínicamente Importantes” (2MICD), como método para mejorar la discriminación entre las intervenciones realizadas<sup>97</sup>.

Uno de los problemas de esta escala es el efecto suelo y la falta de sensibilidad al cambio en algunas de las dimensiones. El hecho de tener ese suelo implica que el test tiene dificultades para detectar mejorías en los pacientes con puntuaciones bajas al inicio, ya que no van a poder puntuar mucho más bajo a pesar de notar mejoría.

Para intentar abordar el problema de puntuación que puede surgir con la utilización de esta escala, por ejemplo al responder “no relevante” se han propuesto diferentes alternativas como ajustar la puntuación al alza en función de las repuestas dadas a otras preguntas, o con bandas de puntuación, que al final aplican pasos artificiales en la medición que pueden generar sesgos. Con todo lo anterior, lo

más importante que hay que tener en cuenta es que cualquiera que sea la fórmula que se utilice para calcular las puntuaciones, éstas deben usarse para ayudar al médico a tomar la decisión más adecuada para pacientes individuales, y no para restringir las decisiones del clínico<sup>98</sup>. La ventaja de seguir con el cálculo de las puntuaciones propuestas al inicio sin introducir cambios, es la de poder comparar tanto con estudios nuevos como con los ya publicados.

## 9.- TRATAMIENTO

El objetivo final de todos los tratamientos es mejorar la calidad de vida, y debido a que se trata de una patología crónica, benigna, no vital, los tratamientos deberían ser sencillos y no muy invasivos, seguros, eficaces y bien aceptados por los pacientes.

Los tratamientos de los que disponemos van a actuar a distintos niveles, siendo las diferentes dianas terapéuticas los conductos secretores ecrinos, las propias glándulas ecrinas, el neurotransmisor acetilcolina o actuando a nivel del propio sistema nervioso<sup>99</sup>.

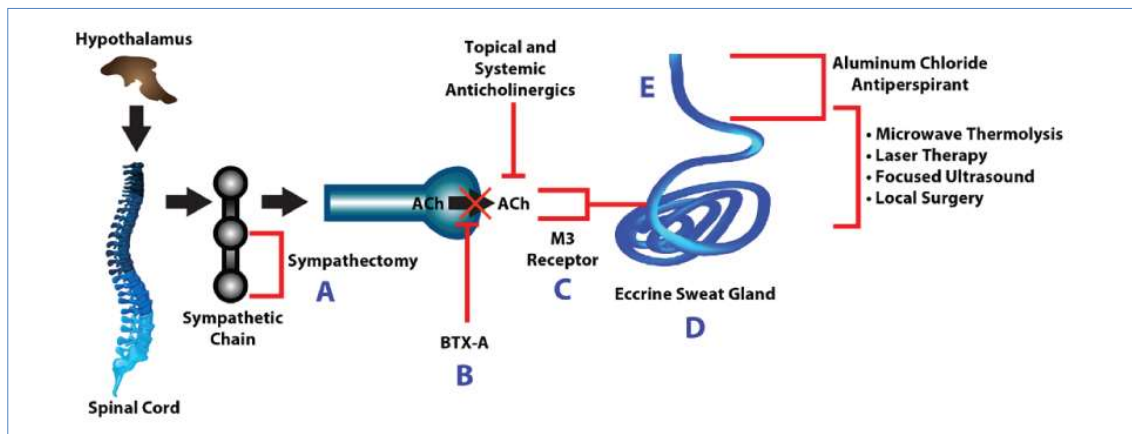


Figura 2: Lugares de actuación de los diferentes tratamientos para la hiperhidrosis focal. Tomado de Wechter<sup>99</sup>.

Inicialmente se pueden recomendar cambios en el estilo de vida, como restringir la toma de alcohol y de alimentos que contienen estimulantes, extremar la higiene, usar

talco secante, evitar ropa muy ajustada que empeore la sudoración promoviendo el uso de tejidos de algodón y evitando prendas sintéticas y usar plantillas absorbentes en el caso de hiperhidrosis plantar.

El progreso en el tratamiento se irá realizando hasta conseguir una disminución o desaparición de la hipersudoración, utilizando para ello desde tratamientos tópicos hasta infiltraciones de toxina botulínica, terapias sistémicas o incluso intervenciones quirúrgicas<sup>100</sup>.

Las diferentes opciones de tratamiento para la hiperhidrosis van a variar en función de la localización, de la gravedad de la misma, de los costos del tratamiento, de los posibles efectos secundarios y de la preferencia del paciente<sup>101</sup>. Tabla 3.

Hiperhidrosis axilar	Hiperhidrosis palmar	Hiperhidrosis plantar	Hiperhidrosis craneofacial	Hiperhidrosis generalizada
Antitranspirantes/ Fármacos Tópicos				
Iontoforesis				
Toxina botulínica				
Tratamiento oral				
Otros				
-microondas -radiofrecuencia -láser -cirugía local				
Simpaticolisis / Simpatectomía				

Tabla 3. Opciones de tratamiento para la hiperhidrosis según la localización. Tomado de Nawrocki S, Cha J <sup>100</sup> con modificaciones.

## 9.1.- Tratamientos tópicos

### 9.1.1.- Sales de aluminio

Las sales de aluminio constituyen la primera línea de tratamiento de la hiperhidrosis focal primaria independientemente de la gravedad de la misma. Consiguen la disminución de la sudoración al producir la obstrucción de las glándulas sudoríparas, situación reversible por el propio proceso de renovación epidérmica. Además parece que provocan también un daño en las células luminales contribuyendo a largo plazo a la atrofia de las células secretoras, lo que supondría con el tiempo una disminución de la gravedad de la hiperhidrosis y por tanto una menor necesidad de aplicación del tratamiento.

Se aplican una vez al día, generalmente por la noche (ya que es en este momento cuando los pacientes con hiperhidrosis primaria no tienen sudoración) sobre la piel seca y sin heridas ni irritaciones ni rasurado reciente (en este caso lo más adecuado sería esperar 24-48 h para su aplicación), lavando la zona por la mañana antes de que las glándulas sudoríparas comiencen su actividad, debido a que el cloruro de aluminio al aplicarse sobre zonas húmedas forma ácido clorhídrico, lo que aumentaría su poder irritante. Una vez conseguida la anhidrosis (generalmente a los 7 días de tratamiento), se aplican 1-2 veces a la semana como mantenimiento. Parece que han demostrado ser más eficaces para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar que en la hiperhidrosis palmo-plantar<sup>102</sup>.

Pero a pesar de su correcta utilización, muchos pacientes abandonan el tratamiento por la irritación que produce en la piel, incluso eligiendo formulaciones sin alcohol, efecto secundario que podría limitarse aplicando corticoides tópicos de baja potencia (hidrocortisona local al 1% para aliviar el dolor) o vaselina previamente al tratamiento<sup>103</sup>.

En 2009, Flanagan KH y col, realizaron un ensayo clínico describiendo la mejoría con cloruro de aluminio al 15% de la HH primaria axilar en 30 sujetos, consiguiendo mejorías del 72 % al mes y a los 3 meses de tratamiento. Se consideró mejoría la disminución de 2 puntos en la escala HDSS entre la puntuación inicial y las realizadas tras el tratamiento<sup>104</sup>.

En España hay comercializadas diferentes marcas con formulaciones de cloruro de aluminio que oscilan entre el 6,25% y el 25%.

Durante mucho tiempo se ha especulado sobre los peligros potenciales de las sales de aluminio al haberse relacionado con el desarrollo del cáncer de mama y de la enfermedad de Alzheimer. Los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento no han evidenciado que estos tratamientos aumenten el riesgo de ninguna de estas enfermedades, habiéndose establecido el riesgo de los antitranspirantes con sales de aluminio como bajo<sup>36</sup>.

### 9.1.2.-Oxibutinina tópica

La oxibutinina es un anticolinérgico que además de por vía oral, se puede administrar de forma tópica. Actúa bloqueando el receptor muscarínico de acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas.

Artzi y colaboradores<sup>105</sup> estudiaron el efecto de un gel tópico de oxibutinina al 10 % en 61 pacientes con HH axilar, palmar o plantar, y lo compararon con placebo en el lado contralateral, con resultados positivos en el 74 % de los casos.

Dosis más bajas de oxibutinina tópica se han probado en pacientes de entre 12 y 25 años con HH severa, HDSS 3-4, con el objetivo de evaluar si dosis más bajas conseguían control de síntomas sin tantos efectos secundarios. Se les aplicó gel de oxibutinina al 3% de forma diaria en la región axilar con mejoría de la clínica, pero los autores no pudieron completar el estudio al ser retirada la formulación del fármaco con esa dosis<sup>69</sup>.

La oxibutinina tópica no está comercializada en España y requiere ser formulada. Desde 2014 en España se comercializa la oxibutinina en presentación transdérmica en forma de parches de liberación de 3,9 mg/24h<sup>106</sup> para la incontinencia urinaria de urgencia y/o situaciones de aumento de la frecuencia y urgencia urinaria de adultos con vejiga inestable. Se ha considerado que la oxibutinina transdérmica tiene un perfil de seguridad en cuanto a efectos secundarios mejor que la presentación oral

pudiendo ser una alternativa para el tratamiento de la hiperhidrosis<sup>107</sup>. Un estudio publicado en el año 2017, concluyó que este tratamiento puede proporcionar buenos resultados en pacientes con hiperhidrosis que nunca han probado fármacos anticolinérgicos orales<sup>108</sup>.

### 9.1.3.- Glicopirronio tópico

El tosilato de glicopirronio, al 2.4%, es el primer y único tratamiento anticolinérgico tópico aprobado para la hiperhidrosis por la FDA. Fue aprobado en junio de 2018 para la hiperhidrosis axilar primaria severa en pacientes de 9 años o más. Se demostró su eficacia en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria severa en dos ensayos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que fueron el ATMOS-1 realizado en Estados Unidos y Alemania, y el ATMOS-2 realizado únicamente en Estados Unidos<sup>109, 110</sup>.

Se aplica mediante una toallita humedecida 1 vez/día, con buena tolerancia, apareciendo efectos secundarios leves o moderados de carácter transitorio, siendo los más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) la sequedad de boca, molestias en el lugar de aplicación, midriasis, dolor orofaríngeo y cefalea.

El glicopirronio tópico actúa reduciendo el aumento de sudoración al bloquear el efecto estimulante de la acetilcolina, al inhibir competitivamente los receptores de acetilcolina que se encuentran en los tejidos periféricos de las glándulas sudoríparas<sup>111</sup>.

El glicopirronio muestra una penetración mínima de la barrera hematoencefálica, lo que justifica el bajo número de efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central. Esto, junto con la falta de fototoxicidad y carcinogenicidad lo hace adecuado para indicaciones crónicas como es la hiperhidrosis<sup>112</sup>.

Estudios posteriores a su aprobación realizados en el grupo de edad pediátrica han estudiado la respuesta y seguridad a largo plazo, con buenos resultados y con aparición de efectos secundarios leves relacionados con la actividad anticolinérgica<sup>113, 114</sup>.

Así Hebert en 2019, recoge los datos de 44 pacientes con edades comprendidas entre 9 y 16 años, e informa de mejoría clínica con efectos secundarios generalmente leves y transitorios, teniendo que suspender el tratamiento en un único paciente al desarrollar midriasis bilateral, boca seca y retención urinaria<sup>114</sup>.

Estudios posteriores han continuado describiendo buenos resultados en el control de la sudoración, con mejoría en la calidad de vida y con efectos secundarios generalmente leves (xerostomía, midriasis, fotofobia, sed, disuria)<sup>115,116</sup>, con tasas de abandono bajas.

Está contraindicado en pacientes con enfermedades que pueden exacerbarse por los efectos anticolinérgicos, como es el glaucoma, el íleo paralítico, miastenia gravis, síndrome de Sjogren, colitis ulcerosa, megacolon tóxico o patología cardíaca inestable.

Baker en 2016 comparó la efectividad del glicopirrolato al 1% o al 2% frente a las infiltraciones de toxina botulínica tipo A, encontrando resultados similares en cuanto a reducción de sudoración entre la toxina y el glicopirrolato tópico al 2%, con resultados inferiores en el grupo de glicopirrolato tópico al 1%<sup>117</sup>.

En España el glicopirronio tópico recibió la aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en septiembre de 2022 para la hiperhidrosis axilar primaria severa, comercializándose a partir de abril de 2023 como producto farmacéutico estando sujeto a prescripción médica (Axhidrox, Cantabria Labs), con un coste estimado anual de 200 euros el primer año y de 160 euros/año posteriormente. Hasta entonces debía solicitarse como medicación extranjera condicionando que su utilización en nuestro país fuese muy limitada<sup>118</sup>.

Se administra por vía tópica, aplicando 2 pulsaciones del producto en cada axila que deben depositarse en el tapón del envase y desde ahí aplicarlo en la axila, sin que haya contacto con las manos. Durante el primer mes debe aplicarse todas las noches, y a partir del primer mes 2 veces/semana.

## 9.2.-Tratamientos orales

Los fármacos anticolinérgicos por vía oral han demostrado su eficacia en la reducción de la hiperhidrosis generalizada, no estando su uso tan extendido en el caso de la hiperhidrosis axilar. Actúan al bloquear el efecto de la acetilcolina en los receptores muscarínicos postsinápticos, evitando la activación de las glándulas sudoríparas. Producen anhidrosis pero muchos efectos secundarios como midriasis, visión borrosa, xerostomía, retención urinaria, cefalea, somnolencia, mareos y estreñimiento entre otros, que generalmente son proporcionales a las dosis utilizadas y que limitan su uso. En la actualidad, y aunque es frecuente su uso, ninguno de los fármacos utilizados está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiperhidrosis.

Una revisión de 2017, demuestra la eficacia de diferentes fármacos anticolinérgicos como la oxibutinina, el bromuro de metantelina (no disponible en España) y el glicopirronio para la reducción de la hiperhidrosis primaria, describiendo en pacientes tratados con oxibutinina mejoras de los síntomas en el 76,2 % de los pacientes y de la calidad de vida en el 75,6 %<sup>119</sup>.

La oxibutinina es un agonista del receptor anticolinérgico-muscarínico. La dosis habitual está entre 2,5-10 mg/día divididos en 1-3 dosis diarias, con pauta ascendente con el objetivo de mejorar la tolerancia al tratamiento, comenzando habitualmente por 2,5 mg al día y aumentando progresivamente hasta 10 mg/día o bien hasta conseguir anhidrosis. Otros autores empiezan por dosis más bajas, de 1,25 mg/día, con incrementos paulatinos hasta 2,5 mg/8h.

En general son dosis bajas si las comparamos con la indicación de la oxibutinina para la incontinencia de urgencia o el aumento de la frecuencia miccional, de ahí que habitualmente los efectos adversos sean más leves, siendo el más frecuente la sequedad oral seguida de la cefalea y la retención de orina<sup>120</sup>. Aún así, la tolerabilidad es limitada pudiendo mejorarla empezando con dosis bajas, pautadas de forma lenta y progresiva.

Como contraindicaciones absolutas figuran el glaucoma de ángulo estrecho, la alergia al fármaco, el embarazo y la lactancia, y entre las relativas la retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves como la enfermedad inflamatoria intestinal, estreñimiento, arritmias y parkinson<sup>121</sup>.



La respuesta de los pacientes con hiperhidrosis tratados con oxibutinina 10 mg/día no depende del género, aportando Wolosker y col<sup>122</sup> resultados positivos en el 70 % de los pacientes tratados en su estudio, con independencia de si eran hombres o mujeres, aunque con resultados particularmente mayores en el caso de las mujeres, debido en parte a que describían una mayor afectación de la calidad de vida al inicio del estudio. Los efectos secundarios fueron leves y transitorios, destacando la clínica de boca seca que apareció hasta en el 63% de los pacientes.

En relación con la calidad de vida de pacientes con hiperhidrosis primaria en diferentes localizaciones se han publicado mejorías importantes. Wolosker N y colab en 2020<sup>123</sup> presentan mejorías del 77 % del total de 1658 pacientes con hiperhidrosis axilar, palmar, plantar o craneofacial, tratados con oxibutinina oral desde 2006 hasta 2018, siendo el grupo con mejor resultado el que tenía HH facial. De ellos el 24,9% comentaron boca seca intensa como efecto secundario más limitante.

También se ha utilizado en la hiperhidrosis compensatoria tras simpatectomía con mejoría en la calidad de vida<sup>124</sup>.

La tolerancia al fármaco con pérdida de eficacia tras un tiempo de tratamiento prolongado se ha establecido en aproximadamente el 8% de los pacientes previamente respondedores<sup>125</sup>.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, Millan-Cayetano JF y colaboradores publicaron en 2018 un estudio sobre 201 pacientes con hiperhidrosis primaria severa de cualquier localización, con HDSS inicial medio de 3,8, seguidos durante 29 meses encontrando mayor adherencia en los pacientes con hiperhidrosis palmar y plantar<sup>126</sup>.

### 9.3.- Iontoforesis

La iontoforesis consiste en la introducción de una sustancia ionizada a través de la piel intacta con la utilización de una corriente galvánica continua.

El uso de la corriente continua se basa en los estudios de Leduc en 1908. Takata en 1942 fue el primero en observar que el paso de una corriente a través de la piel

sumergida en agua producía la inhibición de la producción del sudor al cabo de varios días de tratamiento.

Ya en 1952, Bouman y Gruenwald, demostraron la eficacia de la corriente continua en el tratamiento de la hiperhidrosis palmar y plantar, comprobando que solo con agua se conseguía efecto terapéutico, sin necesidad de añadir ningún tipo de sustancia como podría ser un anticolinérgico<sup>10</sup>, utilizándose para tratar la hiperhidrosis palmo plantar desde 1968, con efectos secundarios mínimos y transitorios<sup>127</sup>.

Aunque los mecanismos exactos por los que la iontoforesis reduce la sudoración siguen sin estar claros, se han propuesto algunas hipótesis, como el deterioro del gradiente electroquímico del sudor pues el paso de la corriente produce la hidrólisis del agua con la acumulación de H<sup>+</sup> en el ánodo siendo ese medio ácido el que cerraría el poro y produciría una interrupción reversible del transporte de iones en la glándula sudorípara<sup>128, 129</sup>, la queratinización anormal de las glándulas sudoríparas que produciría la obstrucción del conducto secretor, y el aumento del umbral de estímulo del sistema nervioso simpático<sup>130</sup>.

Su uso fundamental es la hiperhidrosis palmoplantar, habiéndose publicado diversos estudios que demuestran la eficacia del tratamiento tanto en adultos como en niños<sup>131</sup>. Dagash<sup>132</sup> en 2017 evaluó a 43 pacientes de entre 8 y 17 años, con una edad media de 15 años, y con un predominio de pacientes femeninas. Encontró que el 44% presentaban hiperhidrosis axilar y un 91% asociación de hiperhidrosis palmar y plantar. Tras el tratamiento con 7 sesiones de iontoforesis con agua del grifo el 84% mejoraron la clínica, con una reducción de la puntuación en la escala HDSS, pasando de un valor medio de 3,5 al inicio a un valor final de 2.

Gollins y colaboradores en 2019 publicaron un estudio retrospectivo sobre 82 pacientes con hiperhidrosis tratados en su hospital, entre 2012 y 2017, mediante iontoforesis. Treinta y ocho pacientes completaron la entrevista telefónica, encontrando mejoría en la escala HDSS en 24 de ellos, concluyendo que la iontoforesis con agua del grifo puede mejorar la gravedad de la hiperhidrosis y la calidad de vida<sup>133</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento se debe pedir al paciente que se retire todos los objetos metálicos que porte en las manos y en las muñecas, y posteriormente hacer un análisis de la piel a tratar para comprobar que no existen heridas o erosiones, y en caso

de que aparezcan se deben cubrir con vaselina para evitar quemaduras a ese nivel<sup>134</sup>. A continuación, y tras lavado de las manos y/o los pies con agua y jabón, se introducen las palmas y las plantas en dos bateas de plástico rellenas de agua bidestilada o agua de grifo, en cuyo fondo se coloca un electrodo cubierto por una bayeta tipo esponja, estando en una de las bateas el polo positivo o ánodo, que en este caso es el electrodo activo, y en otra el polo negativo o cátodo.

En lo referente a la densidad de corriente y al tiempo de aplicación se observa una variación de unos autores a otros, de tal forma que mientras algunos han establecido dosis de entre 0,06-0,12 mA/cm<sup>2</sup><sup>134</sup> para la hiperhidrosis palmo-plantar otros ajustan la densidad de corriente a los límites tolerados por el paciente, con valores generalmente entre 15-20 mA<sup>101</sup>, con excepciones como SerpilSener y col. que no sobrepasan los 7 mA en hiperhidrosis axilar<sup>71</sup>.

Los eventos adversos de la iontoforesis suelen ser leves y generalmente no llevan a la suspensión del tratamiento. Es importante realizar una técnica adecuada e informar a los pacientes sobre lo que deben y no deben hacer, instándoles a mantener sus manos o sus pies sin levantarlos en las bandejas de agua mientras el dispositivo está en uso para evitar pequeñas descargas eléctricas, y a evitar tocar los electrodos<sup>135</sup>. Los arañazos y cortes en la superficie del área a tratar deben cubrirse con una capa delgada de vaselina.

Como hemos comentado, durante la aplicación de la iontoforesis es necesario que el contacto de la piel con el agua sea homogéneo, pues si hay zonas de mayor contacto la densidad de corriente va a ser mayor en ese punto, pudiéndose producir quemaduras eléctricas. Esta es la razón por la que la iontoforesis no es un tratamiento habitualmente recomendado para la hiperhidrosis axilar<sup>70</sup>, debido a la dificultad anatómica de conseguir que el contacto sea homogéneo. Un estudio de 2019, utilizando un nuevo electrodo axilar, aplicó iontoforesis en 60 pacientes con HH axilar, logrando una disminución del sudor de aproximadamente el 70%, con una reducción de 1.5 puntos en la escala HDSS, encontrando como efecto secundario la irritación de la piel y la formación de vesículas durante el tratamiento en aproximadamente la mitad de los participantes<sup>71</sup>.

Ocasionalmente, las palmas se secan demasiado, apareciendo grietas, lo cual se puede evitar reduciendo el número de sesiones pautadas o bien disminuyendo su frecuencia.

El número de sesiones varía generalmente entre 3-10 en cada localización, distribuidas entre 3 y 5 sesiones semanales cada una de ellas de entre 20 y 30 minutos, teniendo que repetir las frecuentemente debido al corto periodo de tiempo en el que los pacientes están anhidróticos<sup>71, 130</sup>.

En 2022, se ha publicado un estudio para comparar la eficacia de aplicar 10 o 20 sesiones de iontoforesis para el tratamiento de la hiperhidrosis palmoplantar. Incluyeron 80 pacientes evaluando la hiperhidrosis mediante gravimetría y escala visual analógica. Encontraron reducciones significativas de la sudoración en ambos grupos, sin diferencias en la evaluación gravimétrica pero que si fueron significativas en la EVA. Ellos concluyen que 10 sesiones son válidas para el manejo de la hiperhidrosis palmoplantar, pero con tasas mayores de satisfacción en los pacientes cuando se aplican 20 sesiones<sup>136</sup>.

Se han desarrollado aparatos de iontoforesis portátiles para uso doméstico, que permiten la realización de sesiones en domicilio siempre que sean necesarias, y que están disponibles en el mercado desde 1984<sup>137</sup>. Los hay tanto de corriente continua, Drionic, como de corriente pulsada, Idromed 5PS, este último menos molesto y más seguro para utilización en domicilio, al tener menos riesgo de producir quemaduras.

Esta técnica está contraindicada en pacientes con marcapasos o implantes metálicos en la zona a tratar, epilepsia y en mujeres embarazadas.

En general, hay evidencia de muy baja calidad pero consistente que sugiere un efecto beneficioso a corto plazo de la iontoforesis con agua del grifo en el tratamiento de la hiperhidrosis palmar y plantar<sup>138</sup>.

Se han realizado diversas modificaciones a la iontoforesis simple con agua del grifo añadiendo cloruro de aluminio, agentes anticolinérgicos o toxina botulínica, que teóricamente pueden amplificar el efecto anhidrótico. Aunque se han publicado algunos estudios de iontoforesis con glicopirronio con resultados positivos (pero con los efectos secundarios propios de los anticolinérgicos) como el de Leow y Tey de 2017<sup>139</sup> en 114 pacientes con hiperhidrosis palmar al aplicar una solución de bromuro de

glicopirronioal 0,04% en el ánodo, existe evidencia inconsistente con respecto al efecto beneficioso de agregar terapia anticolinérgica a la iontoforesis para la hiperhidrosis palmoplantar<sup>140</sup>.

Davarian y colaboradores estudiaron en 8 pacientes con hiperhidrosis palmar severa la eficacia y duración del tratamiento con iontoforesis con toxina botulínica tipo A en una palma y con agua en la palma contralateral, demostrando que un fármaco no iónico, como la toxina botulínica, puede administrarse eficazmente mediante iontoforesis, evitando el dolor y la aparición de pérdida de fuerza de prensión que si pueden ocurrir con la infiltración de toxina botulínica<sup>141</sup>.

Un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2018 comparó el tratamiento de iontoforesis con cloruro de aluminio frente a infiltración con toxina botulínica en 60 pacientes con hiperhidrosis palmar, encontrando buenos resultado en ambos grupos con mayor duración de la anhidrosis en el grupo de toxina, 4 meses frente a un mes con iontoforesis<sup>130</sup>. No se han encontrado estudios que comparen ambos tratamientos en la hiperhidrosis axilar.

#### **9.4.- Toxina botulinica**

El *Clostridium botulinum* es una bacteria patógena del genero *Clostridium*, anaerobia y gran positiva, que forma esporas muy resistentes, capaz de producir una neurotoxina altamente potente, la toxina botulínica. Esta bacteria es responsable del botulismo, caracterizado por la aparición de diplopía, ptosis parpebral, midriasis, afectación intestinal, calambres, y finalmente la muerte por parálisis muscular y respiratoria.

Su utilización en la clínica ha experimentado un gran crecimiento en las últimas décadas, formando parte del arsenal terapéutico de muchas especialidades médicas.

##### **9.4.1: Reseña histórica. Indicaciones**

En la segunda década del siglo XIX, un médico alemán, Justinus Kerner (1786-1862) describió los síntomas del botulismo en pacientes intoxicados tras la ingestión de salchichas, impactado por el alto número de muertes producidas en su país por este alimento. Entre esos síntomas se incluía la desaparición de las lágrimas, de la producción de moco, de la saliva, así como la sequedad extrema de palmas de manos y plantas de los pies. Es posteriormente en 1897 en Bélgica, cuando se describe como causante del cuadro a un bacilo que formaba esporas, al que se denominó *Bacillus botulinus*.

En la década de los 70, Alan Scott, oftalmólogo norteamericano, comprobó la eficacia y seguridad de la infiltración de toxina en los músculos oculares primeramente en monos con estrabismo, y posteriormente en humanos<sup>142</sup>. En 1984, su uso terapéutico se amplió para tratar el blefaroespasma<sup>143</sup>, aunque no fue hasta 1989 cuando la Food And Drug Administration (FDA) aprobó una toxina botulínica llamada Oculinum® para uso terapéutico.

En 1989, la compañía farmacéutica Allergan adquiere y cambia el nombre de la toxina Oculinum, pasando a conocerse por el nombre de BOTOX. En 1993 fue aprobada para el tratamiento sintomático del blefaroespasma, del espasmo hemifacial y la distonía cervical, y en 1994 para las distonias focales asociadas.

No es hasta 1994, cuando se demuestra la capacidad de la toxina botulínica tipo A para tratar la hiperhidrosis, al observar en pacientes tratados por espasmo hemifacial, que desarrollaban una interrupción de la sudoración en las áreas tratadas, aunque la aprobación de su uso en España no llegaría hasta una década después.

En 1998, aumentan las indicaciones de la toxina botulínica aprobándose su uso en la espasticidad asociada al pie equino varo de los niños mayores de 2 años con parálisis cerebral infantil. Tres años después, en 2001, se aprueba su uso en la espasticidad de la mano y muñeca secundaria a ictus de los pacientes adultos.

En 2002 se aprobó su uso en cosmética en EEUU, no siendo hasta 2004 cuando lo aprobó la Agencia Española del Medicamento para dicha indicación.

Y es finalmente en 2004, cuando la FDA aprueba el uso de la toxina botulínica onabotulinum para la hiperhidrosis axilar primaria severa<sup>144</sup>.

Las nuevas indicaciones de onabotulinumtoxin A en España han seguido produciéndose, ampliando su uso en 2012 a la migraña crónica, en 2013 a la incontinencia urinaria por hiperactividad del detrusor y en 2014 a la incontinencia urinaria de origen idiopático, en ambos casos en pacientes refractarios a tratamiento previo con fármacos anticolinérgicos. Finalmente en 2015 se aprobó también para la espasticidad focal del tobillo secundaria al ictus en pacientes adultos.

Según ficha técnica, su uso en hiperhidrosis queda limitado a la hiperhidrosis axilar primaria severa, en mayores de 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad). No existe ninguna autorización comercial para su uso en hiperhidrosis palmar, plantar, facial o en otras localizaciones, aunque hay muchos estudios publicados de su uso en la práctica clínica.

El primer estudio publicado de infiltración de toxina Botulínica tipo A en niños con hiperhidrosis axilar data de 2005. Describe el tratamiento con 250 U de Dysport en cada axila, de una niña de 14 años con hiperhidrosis severa y con afectación de su calidad de vida de 2 años de evolución, con mejoría tras el tratamiento<sup>145</sup>. Estudios posteriores han avalado estos resultados. Así Mirkovic SE y colaboradores publicaron en 2017 un estudio sobre 366 niños con hiperhidrosis, de los cuales 323 recibieron tratamiento con toxina botulínica A y/o B, describiendo mejorías importantes en la calidad de vida mediante el cuestionario DLQI, y una escala de satisfacción postratamiento<sup>146</sup>.

#### **9.4.2.-Tipos**

Actualmente hay siete serotipos reconocidos de toxina botulínica inmunológicamente diferentes que son A, B, C, D, E, F y G producidos por diferentes bacterias del grupo Clostridium. Los tipos A, B y E son los causantes del botulismo en humanos, y raramente el tipo F (menos del 1% de los casos); el C y D causan la enfermedad en mamíferos, aves y peces.

Únicamente los tipos A y B se utilizan con fines terapéuticos o cosméticos. En España hay comercializada una preparación de toxina botulínica tipo B (Neurobloc®) y tres preparaciones de toxina botulínica tipo A: onabotulinumtoxin A (BOTOX®,

VISTABEL®, esta última de uso únicamente en cosmética para tratar arrugas faciales), abobotulinum toxina (Dysport®) e incobotulinum toxina (Xeomin®) <sup>147</sup>.

Los procesos de fabricación y formulación, purificación, los excipientes y las características fisicoquímicas son exclusivos de cada toxina, por lo que hacen que no sean intercambiables entre sí, aspecto importante en la práctica clínica para minimizar los efectos secundarios y maximizar la eficacia, la duración y la satisfacción del paciente<sup>148</sup>. Tabla 4.

<b>FORMULACIÓN laboratorio</b>	<b>BOTOX (AbbVie)</b>	<b>DYSPO (Ipsen)</b>	<b>XEOMIN (Merz)</b>	<b>NEUROBLO C (Sloan Pharma)</b>
<b>Serotipo</b>	A	A	A	B
	Onabotulinumtoxin	Abobotulinumtoxin	Incobotulinumtoxin	
<b>Peso molecular (kDa)</b>	900 kDa	400 kDa	150 kDa	
<b>Unidades/vial</b>	50 U 100 U 200 U	500 U	50 U 100 U 200 U	2500 U 5000 U 10000U
<b>Excipientes</b>	Albúmina humana Cloruro sódico	Albúmina humana Lactosa	Albúmina humana Sacarosa	Succinato disódico Cloruro Sódico Albúmina humana Ácido clorhídrico
<b>Conservación</b>	Entre 2°C y 8 °C o Entre -5° C - 20°C	Entre 2°C y 8 °C	Temperatura inferior a 25°C	Entre 2°C y 8 °C
<b>Fecha de licencia</b>	1989	1991	2005	2000



<b>Fecha 1<sup>a</sup> autorización en España</b>	27/06/2000	01/12/1997	25/09/2007	22/05/2001
---	------------	------------	------------	------------

Tabla 4: Características de las diferentes toxinas comercializadas en España.

Todas las toxinas botulínicas disponibles, excepto Xeomin, son complejos proteicos formados por la neurotoxina central y varias proteínas asociadas a neurotoxinas (NAP) no tóxicas, formando juntas un complejo de proteínas progenitoras, que constituyen el complejo de toxinas bacterianas más grande que se conoce<sup>149</sup>.

La neurotoxina botulínica central es una proteína con un peso molecular de 150 kDa, formada por una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa, unidas entre sí por un puente disulfuro termolábil. Las proteínas unidas a ella son hemaglutininas (50 kDa) y proteínas no hemaglutininas, siendo diferentes de unas formulaciones a otras y con un peso molecular distinto, y que parece que contribuyen a dar estabilidad a la neurotoxina protegiéndola de los cambios de temperatura, del PH ácido y de la degradación enzimática<sup>150</sup>.

De todas las toxinas comercializadas, solo está autorizada por la FDA la onabotulinumtoxinA para la hiperhidrosis axilar primaria severa, el resto de las toxinas no tiene indicación para ninguna localización ni gravedad de hiperhidrosis.

#### 9.4.3.- Mecanismo de acción

La toxina botulínica probablemente posee varios mecanismos de acción, ya que además de la acción a nivel muscular se ha descrito una acción analgésica con un probable mecanismo de acción diferente a los conocidos hasta ahora. El más conocido es el bloqueo de la transmisión nerviosa de la placa motora, al impedir de forma reversible la liberación de la acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas al escindir en el caso de la toxina botulínica tipo A la *synaptosomal-associated protein 25* (SNAP-25), proteína necesaria para la correcta fijación y liberación de la acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas periféricas colinérgicas de la unión neuromuscular. La toxina botulínica tipo

A actúa también en las fibras autónomas preganglionares colinérgicas independientemente de que sean simpáticas o parasimpáticas, bloqueándolas e inhibiendo el estímulo de las glándulas sudoríparas<sup>148</sup>, evitando la secreción de sudor por denervación química. Los efectos del tratamiento comienzan a notarse a los 2-7 días, siendo máximos a las 4-6 semanas de la infiltración.

Tras la lisis de la SNAP-25 la neurona tarda un tiempo en volver a sintetizar dicha proteína, lo que justificaría el largo efecto terapéutico de la toxina botulínica tipo A, mejorando la clínica del paciente durante varios meses.

El mecanismo de acción por el que produce efecto analgésico no es bien conocido, pero parece que estaría relacionado con la inhibición de la liberación de otros neurotransmisores que juegan un papel importante en la fisiopatología del dolor, como el glutamato y el péptido relacionado con la calcitonina<sup>151</sup>.

#### **9.4.4.- Contraindicaciones y precauciones especiales**

La toxina botulínica esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de los excipientes de la formulación, que como se muestra en la tabla anterior son diferentes entre ellas, así como en pacientes con infección en la zona donde se va a realizar la infiltración.

Para evitar la aparición de posibles efectos adversos en pacientes naïve se debe comenzar con la dosis mínima recomendada para la patología concreta que tenga el paciente, sin sobrepasar la dosis máxima de cada una de las toxinas ni infiltrar con mayor frecuencia de la recomendada. Con esto se minimiza el riesgo de sobredosis, debilidad muscular exagerada, diseminación a distancia de la toxina y la posible formación de anticuerpos neutralizantes.

Aunque es muy poco frecuente, se han notificado casos de diseminación a distancia, con debilidad generalizada asociada a disfagia y neumonía, con desenlace fatal y muerte del paciente. Este riesgo probablemente es mayor en pacientes con patologías severas y en aquellos en los que se utilizan altas dosis de toxina como es el caso de adultos y niños con espasticidad, aunque hay casos descritos con dosis terapéuticas.

No debería utilizarse en:

- pacientes con trastornos de la conducción neuromuscular como miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert.
- pacientes con enfermedad de la neurona motora como la esclerosis lateral amiotrófica.
- embarazo y lactancia, ya que no hay datos suficientes para establecer la seguridad de la toxina en esos momentos.
- lesiones cutáneas preexistentes en la zona de infiltración.
- interacciones medicamentosas con antibióticos aminoglucósidos, espectinomina, aminoquinolonas, ciclosporina, D-penicilamina, o por otros fármacos que interfieran en la transmisión neuromuscular, como agentes bloqueantes neuromusculares.

#### 9.4.5.- Dosis

La dosis empleada va a depender de la patología a tratar y del tipo de toxina que utilizemos, ya que no son intercambiables entre sí ni son equipotentes. En general, la dosis máxima de onabotulinum es de 400 U, la de abobotulinum de 1500 U y la de incobotulinum de 400 U.

La ficha técnica de Botox indica una dosis de 50 U para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar. Sin embargo diversos estudios han sido publicados utilizando dosis diferentes a la anterior, con mayor duración del tiempo de anhidrosis. Lewis P Stolman y colaboradores<sup>10</sup> hacen referencia a la infiltración de 50 U de toxina botulínica consiguiendo una reducción de la sudoración durante 6 meses, así como la infiltración de dosis mayores consiguiendo alargar la respuesta hasta los 15 meses. Otros autores utilizan mayores dosis de toxina en pacientes con axilas grandes<sup>152</sup> o con volumen de sudoración muy importante.

Al igual que otros muchos fármacos, se ha propuesto que el tratamiento con toxina botulínica presenta un efecto techo, y aunque es evidente un efecto dosis-respuesta, llega un momento en que a pesar de aumentar la dosis no se van a

experimentar mejorías en la clínica, pero sí puede aumentar el riesgo de que aparezcan efectos secundarios de diferente gravedad.

#### **9.4.6.- Duración**

Normalmente la recuperación tras la inyección de toxina botulínica a nivel intradérmico se produce de media a los 7-8 meses tras la infiltración de 50 UI por axila<sup>150</sup>. A nivel intramuscular, a partir de las 12 semanas tras la inyección y a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con las placas terminales, el efecto va disminuyendo.

#### **9.4.7.- Efectos secundarios**

Como cualquier otro fármaco el uso de la toxina botulínica puede producir efectos secundarios, algunos frecuentes y otros muy raros, de diferente consideración, siendo habitualmente un tratamiento seguro con baja incidencia de reacciones adversas o complicaciones.

En el caso de su uso para la hiperhidrosis axilar el efecto secundario más frecuente es el dolor en la zona de infiltración, que se puede minimizar con la aplicación tópica de cremas anestésicas o el uso de cloreto. Menos frecuentes son el dolor de cabeza, hormigueo, sofocos, aparición de bultos debajo de la piel, inflamación, irritación cutánea, enrojecimiento, hematomas o aumento de la sensibilidad local. Poco frecuentes son las náuseas, dolor muscular y articular y la debilidad muscular.<sup>153</sup>

La hiperhidrosis compensatoria como efecto secundario está descrita en aproximadamente un 4-4,5% de los pacientes tratados, siendo generalmente leve y autolimitada, y sin patrón definido respecto de las zonas corporales afectadas.

#### **9.4.8.- Inmunogenicidad**

Hay pacientes con falta de respuesta primaria a la toxina botulínica, sin mejoría de los síntomas desde el inicio, y otros en los que se produce una falta de respuesta

secundaria, tras al menos una infiltración de toxina con respuesta clínica. Esto último se puede deber a varios factores, entre ellos el desarrollo de anticuerpos contra la toxina botulínica.

La inmunogenicidad es la capacidad de un producto proteico de generar anticuerpos. Los anticuerpos que se pueden generar pueden ser neutralizantes, que se producen frente a la cadena pesada de la toxina botulínica central, y los no neutralizantes, frente a esa misma toxina botulínica central o frente a las proteínas NAP. Estos últimos no producirían una pérdida de respuesta tras la infiltración al no modificar la actividad biológica de la toxina botulínica. Los anticuerpos neutralizantes actúan habitualmente en el sitio de unión de la cadena pesada, aunque estudios recientes han encontrado también anticuerpos dirigidos contra la cadena ligera<sup>154</sup>.

La neurotoxina botulínica central está constituida por diferentes cantidades de proteína inactiva, de tal manera que a mayor cantidad de esta proteína inactiva, mayor probabilidad de desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Esto condujo a la purificación sobre la formulación original de la onabotulinumtoxin A que se realizó en 1997, pasando inicialmente de 25 ng de neurotoxina por vial de 100 U a 5 ng de neurotoxina en la formulación más nueva y actual, conservando el mismo poder biológico. Jankovic J et al<sup>155</sup>, compararon el desarrollo de anticuerpos en 130 pacientes con distonía cervical, 42 tratados con onabotulinumtoxinA inicial (con 25 ng de proteína/100 U) y 119 tratados con la nueva formulación (5 ng de proteína/100 U), detectando anticuerpos en 4 pacientes tratados con la formulación original y en ninguno de los tratados con la nueva formulación, informando de un riesgo de inmunogenicidad seis veces menor con el preparado actual. Esto explicaría que aunque XEOMIN contiene la neurotoxina pura, tiene un contenido bajo de proteína extraña, pudiendo aparecer anticuerpos aunque en porcentajes mucho más bajos que con el resto de formulaciones<sup>156</sup>.

Con todo lo anterior, la relación entre la falta de respuesta secundaria y los anticuerpos neutralizantes no está clara. La aparición de estos anticuerpos puede generar una pérdida de respuesta clínica en pacientes previamente respondedores. Sin embargo, en algunos pacientes se ha comprobado la formación de anticuerpos sin que esto suponga una disminución de la actividad biológica de la toxina, y al contrario, pacientes que dejan de responder al tratamiento en los que no se detectan

anticuerpos<sup>157, 158</sup>. En estos casos la pérdida de respuesta será debida a otros factores entre los que se encuentran la desactivación durante el proceso de producción, la degradación por malas condiciones de conservación o de preparación, mala técnica de infiltración o utilización de dosis no adecuadas.

No obstante, algunos estudios si han encontrado mayores tasas de anticuerpos en los pacientes no respondedores. Fabri y col, realizaron un metaanálisis con 61 estudios, que recogieron datos de 8525 pacientes con diversas patologías, distribuidos de la siguiente manera: 4972 pacientes distónicos, 1170 pacientes con espasticidad, 294 pacientes con vejiga hiperactiva, 396 pacientes con hiperhidrosis, 1659 pacientes con línea glabellar y 34 pacientes con sialorrea. El desarrollo de anticuerpos fue del 20% de los pacientes con distonía, 5,9% en espasticidad, 2,7 % en patología urinaria, y 1,1 % para hiperhidrosis, arrugas faciales y sialorrea. Al relacionar los resultados del laboratorio con la respuesta clínica, sin hacer diferencias por patología, encontraron que el 53,5% de los pacientes con pérdida de respuesta secundaria tenían anticuerpos neutralizantes frente al 3,5 % de los pacientes que mantenían la respuesta clínica<sup>156</sup>.

En pacientes no respondedores secundarios en los que se detectan anticuerpos neutralizadores, la utilización de incobotulinum toxina puede ser una opción de tratamiento al haber observado una recuperación de la respuesta. Dresler y colaboradores en 2018 estudiaron a ocho pacientes con pérdida de respuesta secundaria tras tratamientos repetitivos con ona o abobotulinum toxina a los que infiltraron con incobotulinumtoxinaA, describiendo una mejoría clínica sin aparición de anticuerpos contra dicha toxina<sup>159</sup>.

Parece que la aparición de anticuerpos es baja aunque algunos autores consideran que esta subestimada, y que hay que pensar en ella no solo en los pacientes no respondedores tras un tratamiento previamente eficaz, si no también en aquellos en los que es necesario un aumento progresivo de la dosis para conseguir mantener la respuesta inicial<sup>160</sup>.

Este desarrollo de anticuerpos va a ser diferente según la indicación clínica y el tipo de formulación utilizada, estando en probable relación con la dosis total de toxina utilizada.

Mayores tasas de antigenidad se han visto en pacientes con distonía cervical, siendo muy bajas en pacientes con vejiga hiperactiva, hiperhidrosis o uso cosmético. Naumann y colaboradores en 2010<sup>161</sup>, realizaron un metaanálisis que incluyó 16 estudios clínicos con onabotulinumtoxinA, con un total de 3006 pacientes, de los que 2240 cumplieron los criterios de inclusión propuestos por los autores. Las dosis variaron entre 20 y 500 U por sesión, con una media de tratamientos de 3,8 (1-15). Encontraron anticuerpos en 4 de 312 pacientes con distonía cervical (1,28%), en 2 pacientes tratados por arrugas faciales de un total de 718 (0,28%), en un paciente con espasticidad postictus de un total de 317 (0,32%), en 4 pacientes con hiperhidrosis axilar primaria severa de un total de 871 (0,46%) y en ningún paciente con vejiga hiperactiva. Aunque en total fueron 11 los pacientes que desarrollaron anticuerpos, solo 3 de ellos presentaron una pérdida de respuesta secundaria, el resto a pesar de los anticuerpos, siguió respondiendo clínicamente. En el caso de la espasticidad los resultados parecen contradictorios, pues habitualmente se utilizan altas dosis de toxina y sin embargo el desarrollo de anticuerpos es más bajo de lo inicialmente esperado<sup>161,162</sup>. El estudio TOWER realizado en 155 pacientes espásticos infiltrados con dosis progresivas de entre 400 y 800 U de incobotulinumtoxinA, encontró mejorías significativas a mayor dosis utilizada, sin que esto supusiera un aumento de efectos adversos, y sin la aparición de anticuerpos neutralizantes en ningún paciente<sup>163</sup>.

En el caso de la hiperhidrosis, en los estudios iniciales con los que se aprobó la indicación para la hiperhidrosis axilar severa se encontraron tasas de anticuerpos neutralizantes del 0,2 %. Para el resto de formulaciones que actualmente existen, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA o rimabotulinumtoxinB, no hay información disponible sobre las tasas de inmunogenicidad en pacientes con hiperhidrosis<sup>164</sup>.

La detección de estos anticuerpos en la práctica clínica habitual no es posible, por lo que se han desarrollado pruebas que nos permiten comprobar la pérdida de respuesta a la toxina, y de forma indirecta nos indican el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Clásicamente se ha inyectado toxina en los músculos frontales de un lado comprobando la asimetría o no de la frente al elevar las cejas. Pero la eliminación de las arrugas de un lado asociado en ocasiones a la caída de la ceja ipsilateral no es cosméticamente aceptable, por lo que algunos autores prefieren infiltrar el músculo

corrugador/procer unilateral, que en caso de parálisis no supone asimetría en reposo, únicamente al fruncir el ceño<sup>157</sup>.

Teniendo en cuenta que la mayoría de las indicaciones de la toxina botulínica son procesos crónicos, que van a requerir tratamiento durante muchos años, y considerando que esta posible pérdida de eficacia además de ser intrínseca al paciente puede depender del uso que hagamos los médicos de ella, se ha recomendado infiltrar la dosis mínima eficaz pues se considera que la aparición de anticuerpos es dosis dependiente, con intervalos de tratamiento lo más largos posibles y siempre superiores a 12 semanas (se ha visto mayor producción de anticuerpos con intervalos de tratamiento menores de 2 meses), y no administrar inyecciones de refuerzo a las 2-3 semanas de la dosis inicial (práctica habitual en los primeros años de uso de toxina botulínica con fines clínicos). En el caso de que el paciente precisara tratamiento con toxina en diferentes localizaciones y por diferentes especialistas, lo más adecuado sería la coincidencia temporal de la infiltración en el mismo día<sup>164</sup>.

## **9.5.- Microondas**

El tratamiento por microondas, radiofrecuencia o ultrasonido focalizado produce una disminución de la sudoración por daño térmico en las glándulas sudoríparas. Debido a que el efecto no es selectivo, otras estructuras cutáneas, como los nervios, también pueden verse afectadas térmicamente. Por lo tanto, estos procedimientos físicos están actualmente indicados solo para la hiperhidrosis axilar pero no para la hiperhidrosis palmar o plantar.

Se trata de una modalidad de tratamiento no invasiva, en la que se utiliza un dispositivo de energía de microondas que produce un calentamiento de las capas profundas de la piel con destrucción de las glándulas sudoríparas, y la degeneración de las fibras nerviosas<sup>165</sup> sin afectar a la piel, el tejido graso ni los músculos, contribuyendo por tanto a la mejoría de la hiperhidrosis y también de la bromhidrosis, en la que la toxina botulínica no tiene apenas eficacia.



La FDA aprobó un equipo de microondas (miraDry, Miramar Labs, Inc), como un método no invasivo para tratar la hiperhidrosis axilar en el 2011. Este aparato consta de un transductor de mano que asocia además un sistema de succión que levanta la piel con el objetivo de aislar la zona a tratar de las estructuras situadas en profundidad protegiéndolas, y un sistema refrigerador de ceramina que mantiene la superficie cutánea a una temperatura máxima de 60°C, disminuyendo la posible aparición de quemaduras<sup>166</sup>. Se utilizan frecuencias de 5,8 GHz, capaces de penetrar hasta la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo, lo que permite la destrucción de las glándulas sudoríparas tanto ecrinas como apocrinas (actuando tanto a nivel de producción de sudor como del mal olor), por un proceso de termólisis en la interfase de la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo, al mismo tiempo que se protegen las dos capas superiores de la piel y las estructuras por debajo de la grasa subcutánea.

La comercialización de este aparato de microondas en nuestro país data de mayo de 2015. Su aplicación es dolorosa y requiere la aplicación previa de anestesia local. Generalmente se realizan 2 sesiones de tratamiento, de una hora aproximadamente, separadas una de otra al menos 3 meses<sup>167,168</sup>. El dispositivo permite aplicar hasta 5 niveles de energía, desde el nivel 1 o más bajo al nivel 5 de mayor energía. En general, se ha supuesto que el tratamiento con un nivel de energía más alto puede aumentar la eficacia pero con el riesgo de aumentar la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios, entidad no demostrada hasta el momento dadas las diferencias entre los protocolos de los diferentes estudios, aunque estudios recientes concluyen que a pesar de una mayor cantidad de reacciones cutáneas locales temporales, los pacientes preferían intensidades más altas cuando experimentaban una mayor reducción del sudor y del olor<sup>169</sup>.

Los efectos secundarios generalmente son leves y transitorios, siendo los más habituales edema, eritema, alteración de la sensibilidad, quemaduras, ampollas, ulceraciones, nódulos palpables subcutáneos y hematomas locales.

Se han descrito efectos secundarios más graves como la lesión bilateral del plexo braquial, sin recuperación completa a los seis meses del tratamiento, en una mujer con un índice de masa corporal bajo<sup>170</sup>, lesiones nerviosas periféricas del miembro superior<sup>171</sup> que se resolvieron con tratamiento rehabilitador, así como un caso de fascitis necrotizante complicada con síndrome de shock tóxico estreptocócico que causó el

fallecimiento de la paciente<sup>172</sup>. Los pacientes de sexo femenino, los que tienen una circunferencia media del antebrazo más pequeña y los que tienen un Índice de Masa Corporal (IMC) bajo parece que puede ser más susceptibles de desarrollar efectos secundarios más graves, por lo que deben tratarse con especial precaución<sup>173</sup>.

La hiperhidrosis compensatoria parece ser un efecto secundario inusual, habiéndose descrito en un estudio su aparición en 2 pacientes, uno de ellos con afectación facial persistente.

Tras el tratamiento se recomienda a los pacientes la colocación de bolsas de hielo local durante unos días para reducir la inflamación de la piel así como la toma de antiinflamatorios durante 72 horas<sup>167</sup>.

En cuanto a resultados, Glaser y col<sup>174</sup> encuentran mejorías en la HH axilar en el 89 % de los pacientes al mes de finalizar el tratamiento, persistiendo a los 12 meses mejorías en el 69 % de los pacientes, que presentaban una disminución en el HDSS desde 3-4 a 1-2. Alegre M et al, evaluación el resultado de la aplicación de microondas mediante Miradry en 120 pacientes y encontrando reducciones de la sudoración del 80-90% un año después de finalizar el tratamiento<sup>102</sup>.

En una serie de 31 pacientes, Hong y colaboradores<sup>168</sup> encontraron mejorías del DLQI con reducciones de 5 puntos desde el inicio en el 85% de los pacientes, así como en la escala HDSS, pasando de HH severa a hiperhidrosis con HDSS 1-2 en el 85% de los pacientes al mes del tratamiento, persistiendo la mejoría a los 12 meses de su finalización.

Se han publicado resultados positivos en cuanto a mejoría de la calidad de vida y disminución de la ansiedad generalizada y la evitación social, que ya se perciben tras la primera sesión de tratamiento con microondas<sup>175</sup>.

En cuanto a la duración de la mejoría percibida no hay estudios a muy largo plazo. Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia del tratamiento con microondas en dieciocho pacientes con un seguimiento medio de 38 meses, con una disminución media en la escala HDSS de 1,6 puntos, y una reducción del olor en el 67% de los pacientes<sup>176</sup>.

Otro estudio realizado en diez pacientes con hiperhidrosis o bromhidrosis informa de mejorías en la calidad de vida con disminución de  $10,4 \pm 4,6$  ( $p < 0,05$ )

puntos en la escala DLQI, así como una disminución significativa del número de glándulas apocrinas, pasando la mayoría de ellas de la fase secretora a la fase quiescente<sup>177</sup>. Debido a la naturaleza embrionaria de las glándulas sudoríparas y por tanto a la no posibilidad de regeneración una vez destruidas, cabe pensar que el resultado pueda ser permanente.

La guía NICE de diciembre de 2017, una vez analizada la literatura existente hasta el momento, establece que la evidencia sobre la seguridad y eficacia de la ablación transcutánea por microondas para la hiperhidrosis axilar primaria severa es inadecuada en cantidad y calidad, por lo que recomienda que solo debe utilizarse en situaciones clínicas especiales. En el caso de su utilización, indica la necesidad de asegurarse de que los pacientes entiendan la incertidumbre sobre la seguridad (fundamentalmente de la posibilidad de daño nervioso) y la eficacia del procedimiento, dejándolo por escrito<sup>178</sup>.

#### **9.6.- Radiofrecuencia**

La termólisis además de con microondas se puede realizar mediante generadores de radiofrecuencia focalizada de alta densidad, consistente en microagujas separadas que aplican 1 MHz de corriente de forma fraccionada que se distribuye por todo el área axilar a tratar, penetrando en la piel entre 2-3 mm. El tratamiento se aplica tras anestesia local, colocando durante y tras el mismo, compresas de hielo para disminuir el daño producido en la piel por el aumento de la temperatura. Habitualmente se necesitan entre una y tres sesiones de tratamiento, habiéndose considerado una reducción del 50 % de la sudoración con una sola sesión<sup>179</sup>.

Estudios realizados hasta el momento han mostrado reducción de la sudoración y mejoría en la calidad de vida de los pacientes<sup>180</sup>. Schick CH y colaboradores estudiaron a 30 pacientes con hiperhidrosis axilar severa tratados con tres sesiones de radiofrecuencia con microagujas, con seis semanas entre sesiones. Encontraron una disminución del valor en la escala HDSS de 3,4 a 2,1, de la puntuación del DLQI que pasó de 16 a 7, y una disminución de la cantidad de sudor medida mediante gravimetría, estimando una reducción media de la sudoración del 72%<sup>181</sup>.

Los efectos secundarios descritos son leves y pasajeros, constituidos fundamentalmente por la aparición de inflamación local y pequeños puntos de sangrado producidos por las microagujas. Otros efectos secundarios como el entumecimiento del miembro superior o la hiperhidrosis compensatoria se han descrito en casos aislados<sup>182</sup>.

## **9.7.- Láser**

Desde hace algunos años se ha utilizado el láser para eliminar de forma local las glándulas sudoríparas mediante calentamiento intenso de las capas más profundas de la piel, habiéndose descrito respuestas definitivas hasta en el 75% al 95% de los pacientes con hiperhidrosis. El tratamiento se realiza bajo anestesia local, en sesiones de aproximadamente hora y media de duración.

Goldamn en 2008 publicó un estudio con 17 pacientes con hiperhidrosis axilar tratados con una sesión de laser 1064 nm Nd:YAG con resultados positivos en el 82% . Entre los efectos secundarios destacan la aparición de quemaduras, seroma y disminución temporal del vello axilar<sup>183</sup>.

En 2012, Letada y col<sup>184</sup>, evaluaron el tratamiento con el mismo laser ND: YAG de 1064 nm en seis pacientes con hiperhidrosis axilar, aplicándolo en una de las axilas y actuando la contralateral como control. Encontraron mejorías subjetivas estadísticamente significativas tanto en la severidad de la hiperhidrosis como en la producción del sudor, con disminución cualitativa medida mediante el test de yodo-almidón. Con estos resultados ellos concluyeron que la terapia con láser constituye un tratamiento prometedor aunque se necesitan más ensayos clínicos grandes que confirmen su eficacia y seguridad.

El mecanismo de acción no está claro. Mientras que Golman y colaboradores encontraron en el examen histológico alteraciones de las glándulas ecrinas con necrosis, lo que sugiere que es el daño térmico el responsable de la disminución del sudor, Letada et al no encontraron ningún cambio histológico tras el tratamiento, concluyendo que el

calentamiento produciría cambios celulares que afectarían a la transmisión nerviosa colinérgica<sup>185</sup>.

Su uso actual en la hiperhidrosis axilar es limitado y controvertido debido en parte a la falta de grandes ensayos aleatorizados que permitan establecer la verdadera eficacia y seguridad, a que algunos autores han informado de un aumento de la sudoración axilar tras su uso<sup>186</sup> y también a la falta de un protocolo de tratamiento adecuado<sup>187</sup>.

## **9.8.- Tratamiento quirúrgico**

Cuando hablamos de tratamiento quirúrgico hay que diferenciar entre técnicas locales indicadas únicamente a nivel axilar como son el curetaje, la escisión o la liposucción, y técnicas no locales que actúan a nivel del sistema nervioso y que están indicadas en hiperhidrosis axilar, palmar, plantar y craneofacial.

Con el término de simpatectomía se incluyen muchas veces otros tipos de tratamientos quirúrgicos en los que no se realiza una resección de la cadena simpática, si no una interrupción de la misma como es la simpaticolisis o el clipaje del nervio. El objetivo del tratamiento es impedir la llegada de los impulsos simpáticos, desde los ganglios simpáticos a las glándulas sudoríparas situadas en las palmas de las manos, las plantas de los pies, la región axilar y la región facial.

### **9.8.1.- Curetaje**

Técnica quirúrgica local realizada mediante un rasurador artroscópico, mínimamente invasiva, realizada con anestesia local, propuesta inicialmente por Jemec en 1975. Se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de la bromhidrosis axilar. La ventaja frente a la liposucción y a la escisión de la piel axilar es que produce menos cicatrices con menor retracción de la piel, siendo suficientes tratamientos de 7 a 15 minutos. La efectividad es similar a la toxina pero con resultados permanentes.

En cuanto a los efectos secundarios que pueden aparecer destacan fundamentalmente hematomas, necrosis cutánea, infecciones, hiperpigmentación de la piel de la axila y cicatrices hipertróficas o queloides<sup>188</sup>, habiéndose descrito como factor de riesgo la edad avanzada<sup>189</sup>.

### **9.8.2.- Escisión**

Consiste en la extirpación quirúrgica local de las glándulas sudoríparas, habiéndose descrito en los primeros estudios publicados muchas complicaciones como cicatrices antiestéticas, infecciones, hematomas y disminución de la movilidad del brazo. La indicación fundamental es el tratamiento de los pacientes con bromhidrosis que no han respondido a tratamientos conservadores previos.

Se realiza bajo anestesia local, mediante la escisión radical de la piel de la zona axilar que contiene las glándulas sudoríparas, con cierre de la herida quirúrgica mediante sutura simple, sin colgajos, lo que puede producir una cicatriz extensa, muy antiestética, que a veces se asocia a queloides y a limitación del balance articular.

Un estudio de 2018 muestra los resultados en 21 pacientes, de los cuales el 94% informó de resultados funcionales "muy buenos", "buenos" o "satisfactorios", con resultados estéticos satisfactorios en el 61% de los pacientes y malos en el 39% restante. Las complicaciones posoperatorias más frecuentes fueron la dehiscencia de la herida quirúrgica en el 29% de los pacientes y el retraso en la cicatrización de la herida hasta un máximo de seis meses en el 15%. Concluyen que a pesar de las tasas de complicaciones, la escisión completa de las glándulas sudoríparas es una opción terapéutica que vale la pena considerar en pacientes refractarios a otros tratamientos<sup>190</sup>.

### **9.8.3.- Legrado por liposucción**

La escisión radical se ha ido sustituyendo por otras técnicas quirúrgicas como la liposucción subcutánea axilar, realizada bajo anestesia local, que mediante colocación de una cánula de aspiración en la interfaz dermo-subcutánea, produce una exéresis de

las glándulas sudoríparas. Descrita inicialmente como terapia para la hiperhidrosis axilar, en la actualidad se utiliza fundamentalmente para tratar la bromhidrosis axilar.

Los efectos secundarios generalmente son tolerables como hematomas locales, erosión cutánea, seromas, disestesias, aunque con posibilidad de aparición de complicaciones más importantes como las fístulas y quistes linfáticos, o el desarrollo de cicatriz hipertrófica y necrosis cutánea que precisaría de la realización de un injerto cutáneo<sup>191</sup>.

En algunos pacientes el control de la sudoración no va a ser el esperado, pudiendo repetir el legrado de forma más agresiva, con tasas de mejoría del 89% de los pacientes sin aumento de las complicaciones<sup>192</sup>.

Un metaanálisis de 2017, concluye que el legrado por liposucción presenta menos complicaciones y puede considerarse como la primera opción en el tratamiento de pacientes con bromhidrosis en comparación con otros procedimientos quirúrgicos<sup>193</sup>.

#### **9.8.4.- Simpaticolisis**

La simpaticolisis consiste en la inyección de fenol para provocar el bloqueo simpático a nivel de la cadena simpática torácica, guiada por tomografía axial computarizada, estando entre sus indicaciones la hiperhidrosis palmar que no responde a tratamientos conservadores o cuando no es posible la simpactectomía endoscópica. Se han descrito mejorías en más del 75% de los pacientes<sup>194</sup> e incluso del 100 % de los pacientes<sup>195, 196</sup> a corto plazo, pero con tasas de recurrencia a los 3 años del 68,75%<sup>197</sup>.

Entre los efectos secundarios destaca la hiperhidrosis compensatoria que puede aparecer en un porcentaje alto de pacientes, así como lesión del nervio intercostal o lesión a nivel medular por la extensión a estructuras vecinas del alcohol inyectado durante el procedimiento.

#### **9.8.5.- Clipaje del nervio**

El clipaje de la cadena simpática es una técnica alternativa a la simpatectomía. Precisa diseccionar la cadena simpática, pudiendo producir una elongación de la misma, y por tanto su lesión. La ventaja es que en el caso de aparecer efectos secundarios importantes como sudoración compensatoria invalidante, en un porcentaje grande de los pacientes se puede revertir la técnica<sup>198</sup>, aunque algunos estudios han concluido que en ocasiones no es posible revertir el daño nervioso a pesar de retirar el clip<sup>199</sup>.

De forma similar a lo que sucede en la simpatectomía, la interrupción de la cadena simpática a nivel de T3 y T3-T4 ocasiona cambios significativos en la función cardiopulmonar, con disminución del flujo espiratorio forzado, de la difusión de monóxido de carbono, así como disminución de la presión arterial sistólica y diastólica durante el ejercicio y de la sistólica en reposo, y una reducción de la frecuencia cardíaca<sup>200</sup>.

#### **9.8.6.-Simpactectomía torácica**

La simpatectomía constituye una técnica de tratamiento definitiva e irreversible. Se han propuesto varias técnicas para ejecutar la simpatectomía torácica, incluida la intervención quirúrgica y la ablación por radiofrecuencia (RF), constituyendo esta última la técnica menos invasiva.

Hasta los años 80, la cirugía de la hiperhidrosis se realizaba mediante toracotomía, con una importante mortalidad. Es a partir de ese momento cuando se introduce el uso de la videotoracosopia que ha permitido realizar una cirugía mínimamente invasiva lo cual ha contribuido a que la simpatectomía torácica endoscópica se haya posicionando como alternativa de tratamiento en hiperhidrosis primaria focal severa, en aquellos casos en los que no ha habido una respuesta adecuada a los tratamientos conservadores.

La técnica más comúnmente realizada es la simpatectomía torácica bilateral asistida por video. Sin embargo, algunos autores han desarrollado la simpatectomía torácica unilateral con el fin de disminuir los posibles efectos secundarios, interviniendo primero el lado dominante antes de operar el lado contralateral. Demostraron que la técnica es igualmente efectiva, con menos dolor postoperatorio, menor estancia



hospitalaria, sudoración compensatoria menos frecuente, y mejorías a nivel de la hiperhidrosis plantar<sup>201</sup>.

Más recientemente se ha desarrollado la simpatectomía robótica que es un procedimiento mínimamente invasivo en el que se realiza la simpatectomía torácica utilizando los sistemas robóticos Da Vinci Si y Xi. Presenta resultados similares a la videotoracoscopia pero con disminución de las complicaciones<sup>202</sup>.

La simpatectomía torácica endoscópica está indicada fundamentalmente en la hiperhidrosis palmar y cuando a la anterior se asocia sudoración axilar, pudiendo utilizarse en el tratamiento de la HH axilar pero no como primera opción<sup>203</sup>.

Aunque no hay estudios que relacionen la incidencia de hiperhidrosis con el sexo, algunos autores han descrito un mayor número de mujeres sometidas a cirugía que de hombres, lo cual puede responder, a la mayor afectación en la calidad de vida con una peor adaptación a esta situación en el género femenino, en ocasiones sin correlación con la gravedad de la misma, lo que lleva a estas pacientes a buscar un tratamiento a priori definitivo<sup>204</sup>.

Como se ha comentado anteriormente el principal efecto secundario es la sudoración compensatoria, es decir, la aparición de sudoración anormal en zonas corporales que previamente no sudaban. Su mecanismo de producción es desconocido y suele afectar a la espalda, al tórax, al abdomen, a la región glútea y a la porción proximal de las extremidades inferiores, pudiendo aparecer entorno al 88% - 90% de los pacientes<sup>205-207</sup>.

Se han estudiado diversos factores predictivos que pueden influir en el desarrollo de hiperhidrosis compensatoria. Autores como Alkosh<sup>208</sup> han asociado un IMC más alto con mayor riesgo de desarrollar este efecto secundario, encontrando en su serie una correlación positiva con un IMC mayor de 28,5. Sin embargo un estudio retrospectivo realizado en 41 pacientes (25 mujeres, 16 hombres) sometidos a simpatectomía bilateral, identifica sudoración compensatoria en el 41% de los pacientes a los tres meses de la intervención, con una reducción hasta el 32% a los seis meses, no estando influidos estos resultados ni por el sexo, ni por la edad, ni por los antecedentes familiares ni por el índice de masa corporal<sup>209</sup>. Otros autores han relacionado la

asociación de hiperhidrosis plantar con un menor riesgo de desarrollar la sudoración compensatoria<sup>210</sup>.

El factor de riesgo más común citado en la literatura para la hiperhidrosis compensatoria moderada a grave incluye la interrupción del ganglio T2<sup>11</sup>.

Otros efectos secundarios son la bradicardia, acompañada en ocasiones de hipotensión que generalmente revierte espontáneamente, por predominio parasimpático en el corazón, la anhidrosis completa de las manos que obliga a los pacientes al uso continuo de cremas hidratantes o la sudoración fantasma que el paciente describe como la sensación de comenzar a sudar pero sin que llegue a producirse. Como complicaciones derivadas de la técnica pueden aparecer en el postoperatorio inmediato dolor, neumotórax, hemotórax secundario a lesión vascular, quilotórax (complicación excepcional) o el síndrome de Claude-Bernard-Horner por lesión indirecta del ganglio estrellado, normalmente reversible aunque no siempre.

Pocos estudios han evaluado los resultados a largo plazo, habiéndose publicado en 2016 un estudio que encuentra resultados positivos en el 100% de los pacientes tratados, con una tasa de recidiva del 3%, y sudoración compensatoria en el 25 % de los casos, con recuperación de la misma en una tercera parte de ellos<sup>211</sup>.

El nivel óptimo de resección de la cadena ganglionar simpática sigue siendo objeto de discusión, habiéndose relacionado con un diferente riesgo de aparición de sudoración compensatoria<sup>212</sup>. Se recomienda la interrupción a nivel de T3 en el caso de HH craneofacial, de T3-T4 en hiperhidrosis palmar y palmo-axilar y de T5 para los pacientes que únicamente refieren HH axilar<sup>11</sup>. Algunos autores han demostrado que la sección a niveles inferiores tanto para la HH palmar como para la hiperhidrosis axilar es tan efectiva como las secciones superiores y con menos tasas de sudoración compensatoria<sup>213-214</sup>.

Técnicas más novedosas como la simpatectomía selectiva asistida miniuniportal, con selección de las ramas comunicantes de los ganglios simpáticos torácicos, han

demostrado mejorías de la sudoración palmar y axilar, sin evidencia de sudoración compensatoria<sup>215</sup>.

Pocos autores han estudiado la repercusión de la cirugía en la calidad de vida de los pacientes con hiperhidrosis severa primaria, encontrando mejorías importantes con altas tasas de satisfacción. Así, Waseem M hajjar y col en 2019<sup>216</sup> estudiaron los resultados en calidad de vida de 100 pacientes con hiperhidrosis de miembros superiores sometidos a simpatectomía torácica endoscópica, mediante un cuestionario de calidad de vida diseñado por Milanez de Campos en 2003<sup>73</sup> para hiperhidrosis entregado antes de la cirugía y a los 3 meses de la misma. Encuentran que uno de los factores predictivos de mejora de la calidad de vida es la peor calidad de vida previa a la cirugía, al igual que Woloster y colab en 2010<sup>204</sup>. En cuanto a la hiperhidrosis compensatoria apareció en el 92% de sus pacientes, porcentaje alto que achacaron a que la simpatectomía se realizó tanto en T2 como en T3. A pesar de este efecto secundario, la tasa de satisfacción fue elevada en el 76% de sus pacientes.

Una forma diferente de simpatectomía la constituye la guiada por radiofrecuencia percutánea en la que se produce una ablación de los ganglios de la cadena simpática torácica.

Se ha comparado el uso de radiofrecuencia percutánea a nivel de ganglios de T2-T3 para el tratamiento de la HH palmar con la infiltración de toxina botulínica, encontrando que ambas terapias son efectivas y seguras, con una mayor duración del efecto en el caso de la radiofrecuencia, y con una tasa de sudoración compensatoria en el grupo de radiofrecuencia del 7,5%<sup>217</sup>. El procedimiento se realiza bajo anestesia local con invasividad mínima, hospitalización de un día, recuperación rápida, baja morbilidad, mortalidad cero y retorno temprano a las actividades diarias<sup>218</sup>, con mejoría de la calidad de vida de los pacientes<sup>219</sup>.

# **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## **1.- JUSTIFICACIÓN**

La hiperhidrosis primaria es una entidad frecuente que produce efectos negativos en la calidad de vida de los sujetos que la padecen. A pesar de esto, constituye una patología poco consultada por los pacientes debido a que no lo consideran una enfermedad, a la vergüenza que sienten al contarla, y al miedo al rechazo por relacionarse, en ocasiones, con situaciones de poca higiene.

Las múltiples indicaciones de la toxina botulínica tipo A hacen que sea una herramienta terapéutica habitual en las consultas de rehabilitación, utilizada frecuentemente en patologías neurológicas que cursan con espasticidad, en parálisis facial periférica, en dolor...

La hiperhidrosis constituye una patología derivada a los servicios de rehabilitación para el tratamiento mediante iontoforesis, fundamentalmente, en la localización palmar y plantar, no siendo indicada en el caso de la hiperhidrosis axilar por la dificultad técnica que supone su aplicación debido a la anatomía característica de la región axilar.

La utilización de toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria axilar severa ha demostrado seguridad y eficacia en el control de los síntomas, sin embargo la dosis utilizadas varían en las diferentes publicaciones, por lo que consideramos interesante la realización de estudios que aporten información sobre la dosis de toxina más adecuada para el control de los síntomas durante el mayor tiempo posible y sin producir efectos secundarios en el paciente.

## **2.- OBJETIVOS**

### **2.1.- General o genérico**

Evaluar la eficacia y mejora de la calidad de vida con dos dosis diferentes (50 U vs 100 U en cada axila) de toxina botulínica tipo A, Botox®, en la hiperhidrosis axilar primaria severa.

### **2.2.- Secundarios**

- Descripción de las variables de los pacientes incluidos en el estudio
- Estudiar el efecto de la infiltración con dos dosis diferentes de toxina botulínica en la severidad de la hiperhidrosis axilar primaria severa evaluada mediante la escala HDSS y la escala EVA.
- Estudiar el efecto de la infiltración con dos dosis diferentes de toxina botulínica en la calidad de vida de los pacientes mediante la escala DLQI.
- Describir la satisfacción de los pacientes tras el tratamiento mediante la escala PGI-I.
- Describir el tiempo libre de síntomas tras la infiltración de las dos dosis diferentes de toxina.
- Describir la seguridad en el uso de la toxina botulínica tipo A en los pacientes del estudio: efectos secundarios, locales y generales.

# MATERIAL Y MÉTODOS





## **1.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal de asociación cruzada, ambispectivo.

## **2.- POBLACION DE ESTUDIO**

Pacientes valorados en consultas externas del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión, durante el periodo 01/02/2014 a 31/12/2017.

### **2.1.- Criterios de inclusión**

- Pacientes con hiperhidrosis axilar primaria.
- No mejoría con tratamientos tópicos/antitranspirantes previos.
- Pacientes mayores de 14 años.
- Firma de Consentimiento informado para la participación en el estudio (Anexo 1).
- Firma de Consentimiento informado para la infiltración de toxina botulínica tipo A (Anexo 2).
- Capacidad cognitiva suficiente.

### **2.2.- Criterios de exclusión**

- Tratamiento con toxina botulínica tipo A en los últimos 3 meses.
- Hipersensibilidad conocida a toxina botulínica tipo A.

- Hipersensibilidad a los excipientes de la formulación, siendo en el caso de Botox la albúmina humana y el cloruro sódico.
- Infección en los puntos de infiltración.
- Infección aguda generalizada.
- Estados febriles.
- Pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert), enfermedades de neurona motora (Esclerosis Lateral Amiotrófica, neuropatía motora)
- Embarazo, ya que no se dispone de datos suficientes sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas.
- Lactancia, al desconocer si Botox se excreta por la leche materna, no recomendando su uso durante este periodo.
- Trastornos de la coagulación.
- Tratamiento con antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina, o con otros fármacos que interfieran en la transmisión neuromuscular, como agentes bloqueantes neuromusculares.

### **2.3.- Cálculo del tamaño muestral y muestreo**

El número de pacientes fue el generado en nuestras consultas durante el periodo del estudio del 01/02/2014 al 31/12/2017.

Se realizó un muestreo no probabilístico de todos los casos consecutivos atendidos en el Servicio de Rehabilitación del Hospital Río Hortega de Valladolid con diagnóstico de hiperhidrosis axilar severa que cumplieron los criterios de inclusión.

### **3.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Los pacientes derivados a consultas externas de rehabilitación del Hospital Universitario Rio Hortega se valoraron en una consulta inicial en donde se realizó una anamnesis y exploración física, descartando causas secundarias de hiperhidrosis, y diagnosticándolos de hiperhidrosis axilar primaria severa.

Se les informó del tratamiento de su patología con infiltraciones de toxina botulínica tipo A de manera clara y comprensible, de los posibles efectos secundarios y de las alternativas terapéuticas, respondiendo a las preguntas que plantearon. Así mismo, se les explicó el objetivo de la investigación, con participación voluntaria por su parte y con la posibilidad de revocarla en cualquier momento, sin que ello supusiese una limitación en el tratamiento más adecuado para ellos.

En esta primera consulta se registró también la información relativa a los datos clínicos y sociodemográficos, incluyendo en el estudio a todos aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

Se les entregó el consentimiento para la participación en el estudio y el consentimiento para la infiltración de toxina tipo A.

Los pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos de tratamiento, y se les citó para la primera infiltración de toxina o consulta basal.

En la consulta basal los pacientes entregaron la escala de severidad de hiperhidrosis (HDSS), la escala analógica visual de sudoración (EVA) y la escala de calidad de vida (DLQI), procediendo a la infiltración de toxina que se realizó en la consulta del Servicio de Rehabilitación.

La toxina botulínica tipo A utilizada fue onabotulinumtoxin A, Botox(Allergan Inc., Irvine, California) en la presentación de 100 UI por vial, conservada en frigorífico a una temperatura de 2-8°C.

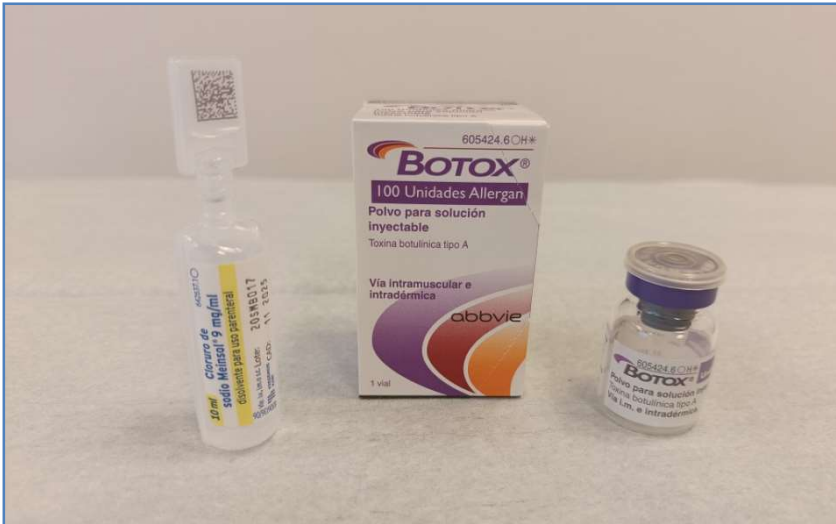


Figura 3: Imagen de la presentación de toxina botulínica, Botox®, utilizada para el estudio, junto con el suero salino al 0.9% utilizado en la dilución.

La toxina se reconstituyó en el momento de realización del procedimiento. La dilución se realizó en 2 ml de suero fisiológico salino al 0.9% utilizando jeringas de 2 ml y una aguja que posteriormente es desechada. La toxina ya reconstituida se extrae utilizando jeringas de 1 ml graduadas en 10 unidades de 0.1 ml de forma que cada una contiene 50 U de Botox, lo que permite un mejor control de la dosis de toxina a infiltrar.

Para la infiltración se utilizaron agujas estériles de calibre 30 gauge. Se utilizaron gasas estériles, alcohol al 70% para limpieza y desinfección de la zona a tratar y Cloretilochemirosa.

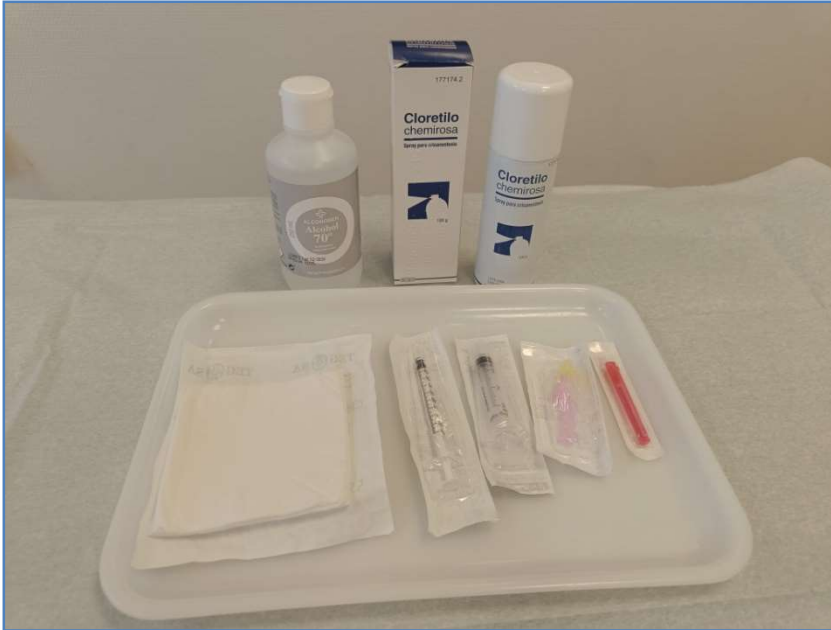


Figura 4: Imagen de los productos utilizados en la preparación de la toxina y para la realización de la infiltración.

El paciente se colocó en la camilla en decúbito supino con los brazos por detrás de la cabeza dejando expuesta la zona axilar, que se limpió con alcohol previo a la infiltración.

El área hiperhidrótica se delimitó mediante inspección visual en aquellos pacientes con hiperhidrosis visible en el momento de la infiltración de la toxina, y con el Test de Minor en aquellos en los que no se pudo delimitar visualmente la zona de hiperhidrosis.

La axila se dividió en diez cuadrículas infiltrando en cada una de ellas 5 U (para la dosis de 50 U por axila) o 10 U (para la dosis de 100 U por axila) de toxina, introduciendo la aguja en un ángulo de 45° respecto a la superficie de la dermis y con una profundidad de unos 2 milímetros.



Figura 5: Imagen de la colocación del paciente en decúbito supino con el brazo en abducción mostrando la región axilar, con el marcaje de los diez puntos en los que se realiza la infiltración de la toxina botulínica.

Para reducir el dolor, en algunos pacientes la infiltración se realizó tras aplicar un spray de CloretiloChemirosa que produce una crioanestesia local de efecto inmediato y de corta duración.

Las revisiones se realizaron al mes de la infiltración de toxina, a los seis, a los nueve meses del tratamiento y después de 9 meses de tratamiento. En estas consultas se registró si había habido algún efecto secundario y los pacientes entregaron nuevamente las escalas HDSS, EVA y DLQI.

En algunos pacientes, durante el tiempo de seguimiento, se realizaron varios procedimientos por disminución del efecto clínico positivo y el comienzo nuevamente de hiperhidrosis.

Al final del estudio se entregó al paciente una escala de impresión global de mejoría tras el tratamiento, la escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGI-D).

El estudio se realizó de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki y las Normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológicas de la ICH (International Conference of Harmonization).

Los pacientes se identificaron mediante un código, y sus datos se trataron con absoluta confidencialidad. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Valladolid Oeste, con código interno CEIC 142/17.

Se solicitó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la clasificación del estudio, clasificándolo como “estudio postautorización de seguimiento prospectivo”.

## **4.- VARIABLES ANALIZADAS**

### **4.1.- Demográficas**

- Edad en años.
- Género: hombre, mujer.
- Inicio de la clínica.
- Antecedentes familiares (Sí, No).
- Bilateralidad (Sí, No).
- Asociación con hiperhidrosis palmar, plantar o en otras localizaciones.
- Ocupación laboral.
- Síntomas asociados.



- Existencia o no de sudoración nocturna.
- Factores desencadenantes.
- Tratamientos previos.

## 4.2.- Escalas

### 4.2.1.- Escala HDSS (Anexo 3)

Es la escala más empleada en la práctica clínica que valora la severidad de la hiperhidrosis y la repercusión en las actividades de la vida diaria. Consta de 4 puntos, indicando:

- puntuación 1: hiperhidrosis leve
- puntuación 2: hiperhidrosis moderada.
- puntuaciones 3 y 4: hiperhidrosis severa.

Se considera que la reducción de un punto en esta escala se corresponde con una disminución de la sudoración aproximada del 50%, y de 2 puntos de una reducción del 80%.

Se valorará como buen resultado la disminución de 1 punto.

### 4.2.2.- Escala visual analógica de sudoración (Anexo 4)

Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros de longitud, graduada de 0 a 10, siendo 0: ninguna sudoración y 10 la máxima sudoración imaginable.

### 4.2.3.- DLQI (Anexo 5)

Cuestionario de calidad de vida de uso en dermatología publicado en 1994, cuyo marco temporal abarca la última semana. Consta de 10 items, incluyendo cada uno de ellos una escala tipo Likert con cuatro posibles repuestas: muchísimo, mucho, un

poco o nada, siendo las puntuaciones 3,2,1,0 respectivamente. El valor de 3 indica peor calidad de vida. La puntuación total se obtiene sumando la obtenida en cada uno de los ítems, oscilando entre 0 y 30 puntos. Hemos definido como la mínima diferencia clínicamente importante la disminución en 4 puntos.

#### **4.2.4.- Escala PGI-I (Anexo 6)**

Consiste en una única pregunta en la que se solicita al paciente que valore el alivio obtenido con el tratamiento. Sigue una escala tipo Likert de siete puntos: muchísimo mejor, mucho mejor, un poco mejor, sin cambios, un poco peor, mucho peor o muchísimo peor.

#### **4.3.- Efectos secundarios**

Presencia de complicaciones locales (parestesia, inflamación, eritema, infección localizada, hemorragia, debilidad del brazo) y/o generalizadas (fiebre, debilidad generalizada, hiperhidrosis compensatoria).

### **5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **5.1.- Recogida y tratamiento de datos**

Para la recogida de datos se ha confeccionado una base de datos en el programa Excel. Los datos serán introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración, los datos serán exportados al programa estadístico SPSS v.15.0 (SPSS Inc. 1989-2006) con el que se realizará el análisis estadístico. La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

## 5.2.- Estadística descriptiva

Para el análisis estadístico descriptivo, la normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, descritas como media  $\pm$  desviación estándar (DE), y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se calcularán los Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) de los parámetros obtenidos.

Finalmente, se utilizarán histogramas de frecuencia (distribución), barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas. Para representar el seguimiento de las variables se utilizarán gráficos de líneas.

## 5.3.- Estadística inferencial

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación.

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizará la prueba de t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad) para 2 grupos.

Se considerará un nivel de significación de ( $p \leq 0,05$ ) para todas las pruebas utilizadas.

## 6.- ASPECTOS ETICOS

Este trabajo se llevó a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, 2013) y las Normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológicas de la ICH (International Conference of Harmonization).

Todos los pacientes del estudio fueron identificados mediante un código. Los datos se trataron con absoluta confidencialidad, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Los pacientes firmaron el consentimiento informado aprobando su participación en el estudio (Anexo 1) y el consentimiento informado para la infiltración de toxina (Anexo2).

El Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Oeste, emitió un informe favorable para la realización de dicho proyecto (código interno CEIC: 142/17) (Anexo 7).

Se solicitó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la clasificación del estudio, clasificándolo como “estudio Postautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP)”.

No existe conflicto de intereses ni financiación por organismos públicos o privados.

## **7.- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en la base de datos MEDLINE, uno de los componentes de PubMed, un recurso gratuito que es desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (National Library of Medicine, NLM), localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH).

La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH (Medical Subject Headings). Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores booleanos (and/y, or/o, not/no) e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (10 últimos años), el idioma (español, inglés y francés) y la condición “artículos con abstract” para

confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Intervention, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De todos los artículos recuperados se seleccionaron los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal.

Los límites temporales de búsqueda no se consideraron para trabajos históricos de referencia. Los metanálisis, las revisiones sistemáticas y los estudios clínicos se revisaron específicamente.

Además, se realizaron búsquedas secundarias en la base de datos COCHRANE, utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.

La revisión bibliográfica se realizó en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

La revisión fue completada con trabajos localizados en las fuentes anteriores, la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y la comunicación personal con expertos.

Para la redacción de las referencias bibliográficas se ha utilizado el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE).

## **8.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, el cual puede influir en la potencia del estudio sobre todo porque se esperan resultados similares en las variables principales entre ambos grupos. Muchos de los estudios revisados para la

realización de este trabajo tiene un tamaño muestral bajo, probablemente relacionado con que se trata de una patología poco consultada por los pacientes e infradiagnosticada.

Se ha realizado un estudio transversal. Una de las limitaciones de estos estudios es la falta de causalidad, pero sirven para explorar hipótesis, y otra es la falta de aleatorización, lo que implica que no se garantiza la igualdad de grupos, situación que se minimiza en parte con el análisis estadístico multivariante, tal como hemos comprobado en nuestro estudio, en el que las diferencias apreciadas entre grupos han sido no significativas.



# RESULTADOS





## 1.-VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

La muestra estudiada se compone de 31 pacientes con diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria severa, cuyos datos socio-demográficos se recogen en la tabla 5.

VARIABLE	ESTADÍSTICO
<b>EDAD</b>	33,4 % +/- 10,2
<b>SEXO</b>	
Hombre	6 (19,4%)
Mujer	25 (80,6)
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>	
Si	16 (51,6%)
<b>BILATERALIDAD</b>	100%
<b>SUDORACION NOCTURNA</b>	
No	100 (100%)
<b>INICIO DE LA CLÍNICA</b>	
<10 años	10 (32,3%)
10-15 años	12 (38,7%)
15-20 años	5 (16,1%)
>20 años	4 (12,9%)
<b>AFECTACION DE OTRAS LOCALIZACIONES</b>	
Si	23 (74,2%)
Palmar	17 (54,8%)
Plantar	17 (54,8%)
Otras	
Cabeza y cuello	1 (3,2%)
Tronco	2 (6,5%)
Otras	3 (9,7%)
<b>SINTOMAS ASOCIADOS</b>	
No	20 (64,5%)
Frialdad	7 (22,6%)
Prurito	4 (12,9%)
<b>FACTORES DESENCADENANTES</b>	
Estrés	2 (6,4%)
Calor	0 (0%)
Calor + estrés	22 (71%)
Siempre/sin estímulo	7 (22,6%)
<b>TRATAMIENTOS PREVIOS</b>	
Si	30 (96,8%)
<b>NUMERO DE INFILTRACIONES</b>	
1	5 (16,1%)
2	12 (38,7%)
3	9 (29,0%)
4	3 (9,7%)
6	1 (3,2%)
8	1 (3,2%)
<b>Total</b>	31 (100%)

Tabla 5: Datos socio-demográficos de los pacientes del estudio.

## 1.1.-EDAD

La edad media de los pacientes fue de 33,4 años con una desviación estándar de 10,2, siguiendo una distribución normal. El paciente más joven incluido en el estudio tenía 15 años y el de mayor edad 52 años. Figura 6.

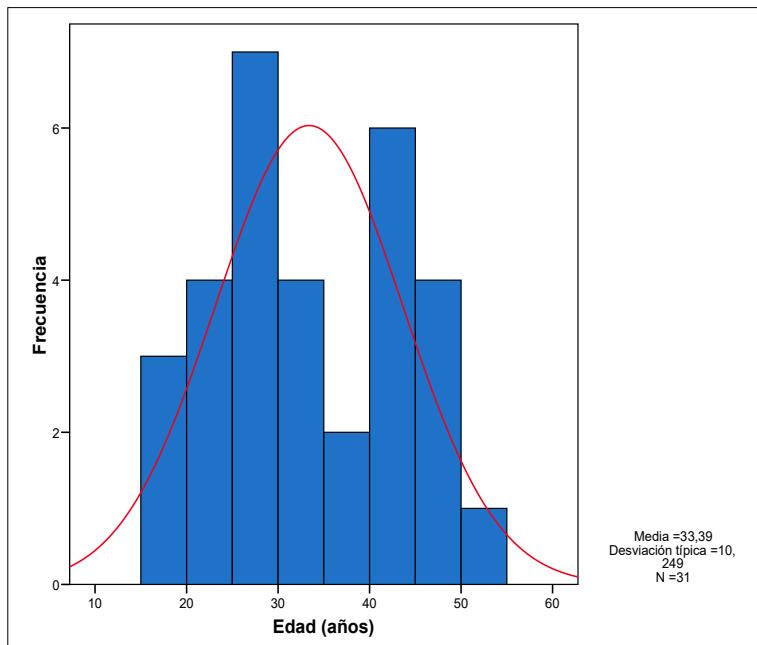


Figura 6: Distribución por edad de los pacientes de la muestra.

## 1.2.-SEXO

Del total de pacientes estudiados, la mayoría eran mujeres (un 80,6%), según vemos representado en la Figura 7.

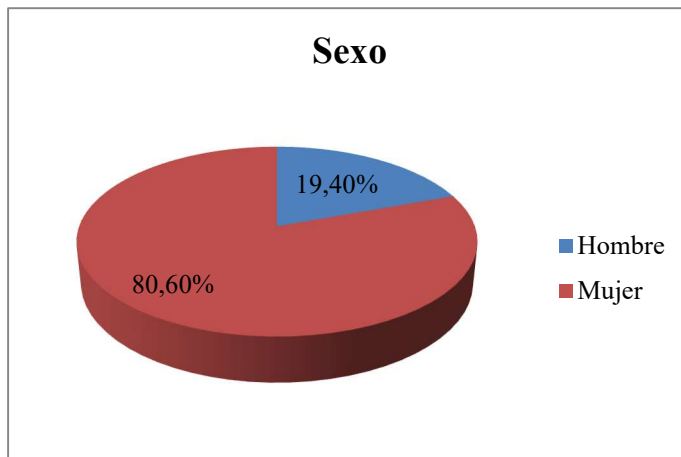


Figura 7: Porcentaje de pacientes de la muestra distribuidos por sexo.

No hubo diferencias significativas ( $p=0,345$ ) en la edad media de los pacientes en función del sexo, siendo en el caso de los hombres de 37 años  $\pm$  13, y en el de las mujeres de 32,5  $\pm$  9,6. Tabla 6.

EDAD	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
SEXO				
Hombre	6	37,00	13,023	5,317
Mujer	25	32,52	9,588	1,918

Tabla 6: Edad media de los pacientes según el sexo.

### 1.3.-ANTECEDENTES FAMILIARES

De los 31 pacientes de nuestra muestra, el porcentaje entre los que tenían antecedentes familiares y los que no los tenían fue similar, con un ligero predominio de los que sí los tenían (51,6%). Figura 8.

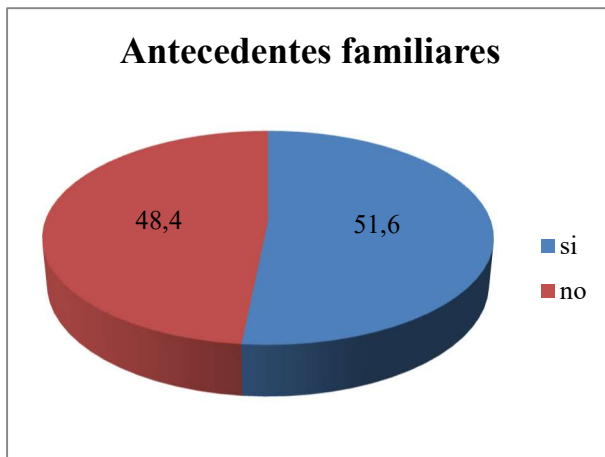


Figura 8: Porcentaje de pacientes según sus antecedentes familiares de hiperhidrosis.

#### 1.4.- BILATERALIDAD

En todos los pacientes la hiperhidrosis fue bilateral. Figura 9.



Figura 9: Porcentaje de pacientes con afectación bilateral.

#### 1.5.- INICIO DE LA CLÍNICA

En cuanto a la edad de aparición de la hiperhidrosis, 10 pacientes (32,3%) referían aumento de sudoración antes de los 10 años, 12 pacientes (38,7%) entre los 10

y los 15 años, 5 pacientes (16,1 %) entre los 15 y los 20 años, y por encima de 20 años, solo se encontraban 4 del total de los pacientes (12,9%). Figura 10.

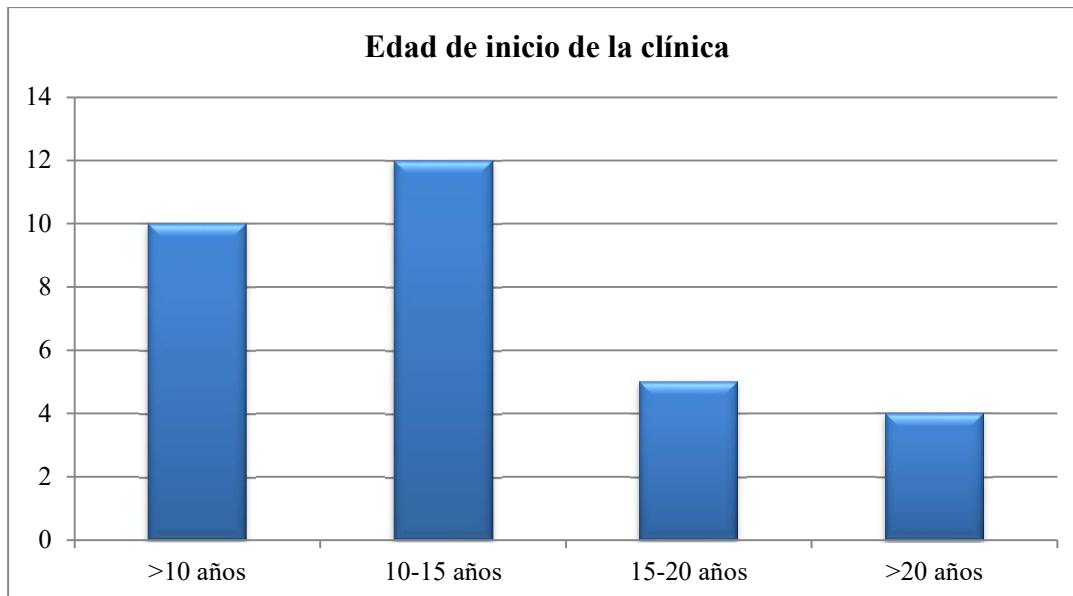


Figura 10: Distribución de los pacientes según la edad de inicio de la clínica.

## 1.6.- AFECTACION DE OTRAS LOCALIZACIONES

Del total de pacientes, la mayoría referían hiperhidrosis en otras localizaciones además de la localización axilar, describiéndose pacientes que asociaban un aumento de la sudoración en varias partes de la superficie corporal. Las localizaciones más frecuentes fueron las palmas (figura 11) y las plantas (figura 12), apareciendo en más de la mitad de los pacientes (54,8%) con hiperhidrosis axilar. La asociación con hiperhidrosis en cabeza, cuello y tronco fue poco frecuente, apareciendo únicamente en 6 pacientes (19,4%). Figura 13.

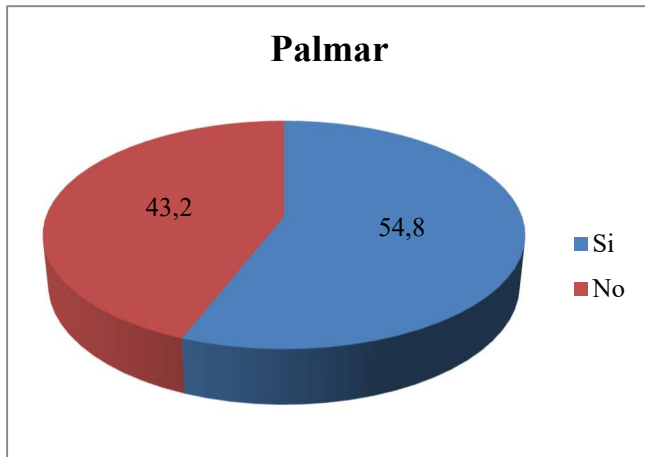


Figura 11: Porcentaje de pacientes con hiperhidrosis palmar asociada a la axilar.

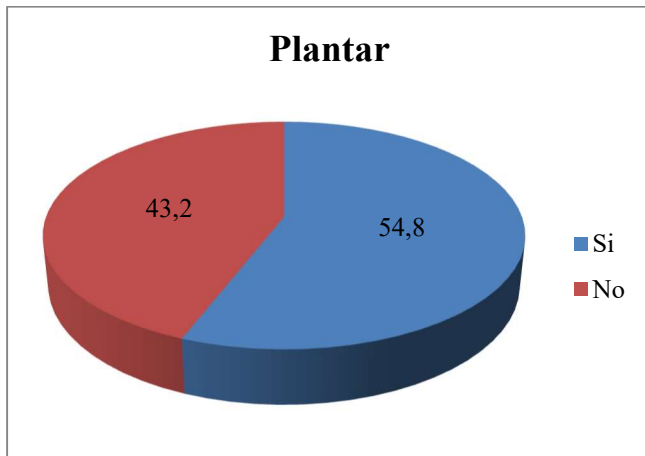


Figura 12: Porcentaje de pacientes con hiperhidrosis plantar asociada a la axilar.

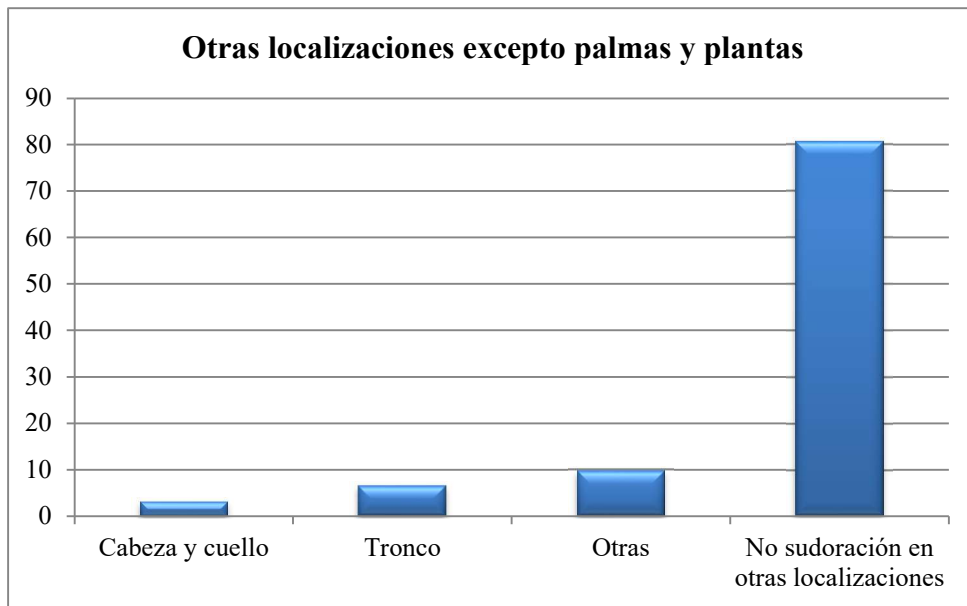


Figura 13: Porcentaje de pacientes con hiperhidrosis en localizaciones diferentes de palmas y plantas.

### 1.7.- SINTOMAS ASOCIADOS

De los 31 pacientes de nuestra muestra, solo once (35,5%) refirieron asociar otros síntomas como frialdad (22,6) o prurito (12,9%). Figura 14.

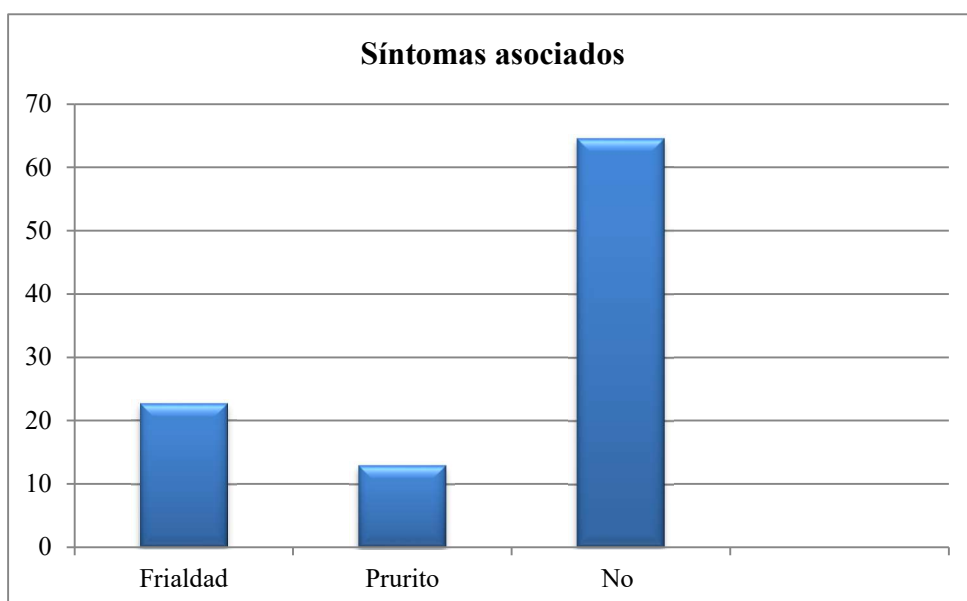


Figura 14. Porcentaje de pacientes con síntomas asociados a la hiperhidrosis axilar.



### 1.8.- FACTORES DESENCADENANTES

Durante el estudio se ha recogido el número de pacientes que desarrollaban un aumento de sudoración axilar con diferentes factores desencadenantes, siendo éstos el calor, el estrés/nerviosismo, el calor y estrés, y siempre/sin estímulo. Ningún paciente refirió el calor como factor desencadenante aislado de hiperhidrosis axilar, apareciendo la hiperhidrosis con mayor frecuencia cuando se asociaban calor y estrés como factores desencadenantes, situación que ocurrió en 22 pacientes (71%). Figura 15.

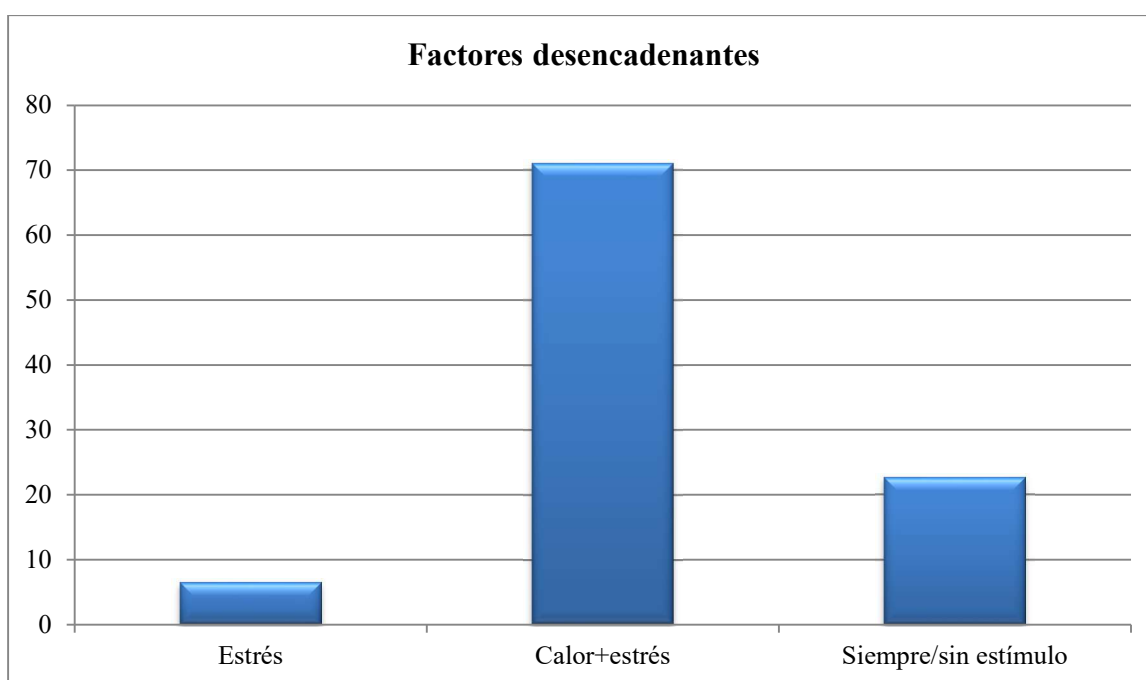


Figura 15. Porcentaje de pacientes según los factores desencadenantes de la hiperhidrosis axilar.

### 1.9.- TRATAMIENTOS PREVIOS

Del total de pacientes de nuestra muestra, 30 pacientes (96,8%) habían estado previamente en tratamiento con sales de aluminio, y solo una paciente (3,2%) no había realizado tratamiento tópico previo, debido a la irritación y mala tolerancia tras la primera aplicación. Figura 16.



Figura 16: Porcentaje de pacientes con tratamientos tópicos previos.

### 1.10.- DOSIS

De los 31 pacientes de nuestra muestra, en 18 pacientes (58,1%) la infiltración de toxina botulínica se realizó con 50 U en cada axila (dosis total 100 U) y en los 13 restantes (41,9%) la dosis utilizada fue de 100 U en cada axila (dosis total 200 U).

Figura 17.

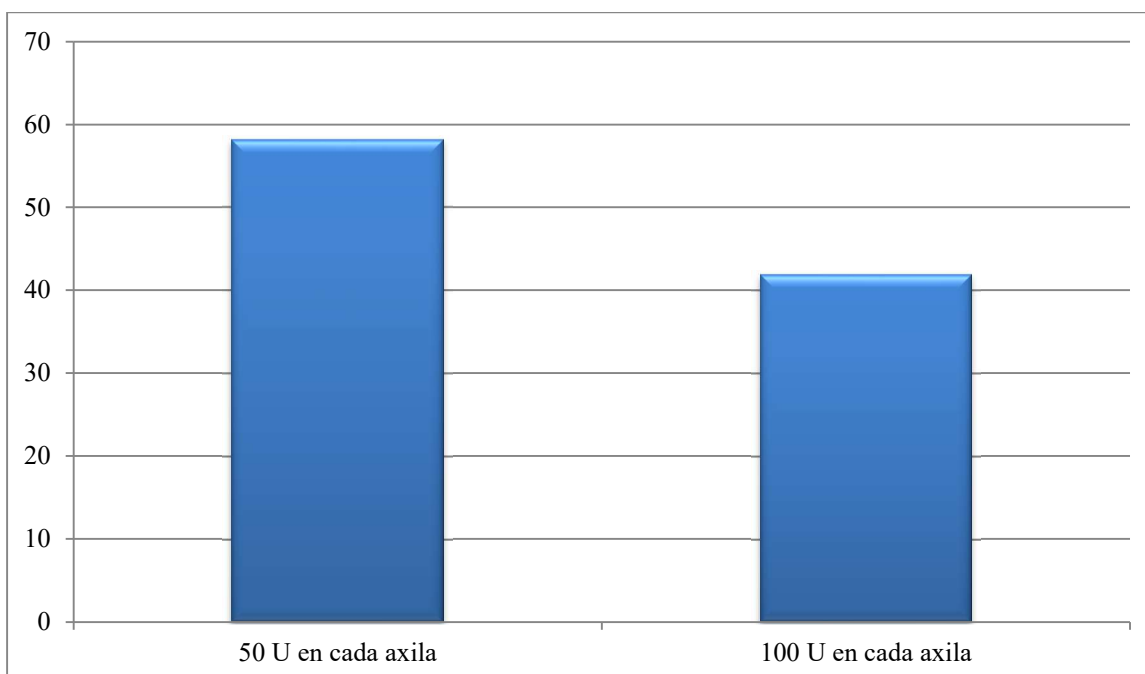


Figura 17: Porcentaje de pacientes según la dosis de toxina botulínica tipo A infiltrada.

### 1.11.- NÚMERO DE INFILTRACIONES EN CADA PACIENTE

Nuestra muestra, como hemos visto, está compuesta por 31 pacientes con hiperhidrosis axilar primaria severa, en los que se han realizado un total de 82 infiltraciones. La mayoría de los pacientes, 19 pacientes (61,3%) recibieron dos o tres infiltraciones de toxina botulínica, y solo dos se infiltraron en más de 6 ocasiones (6,4%). Figura 18.

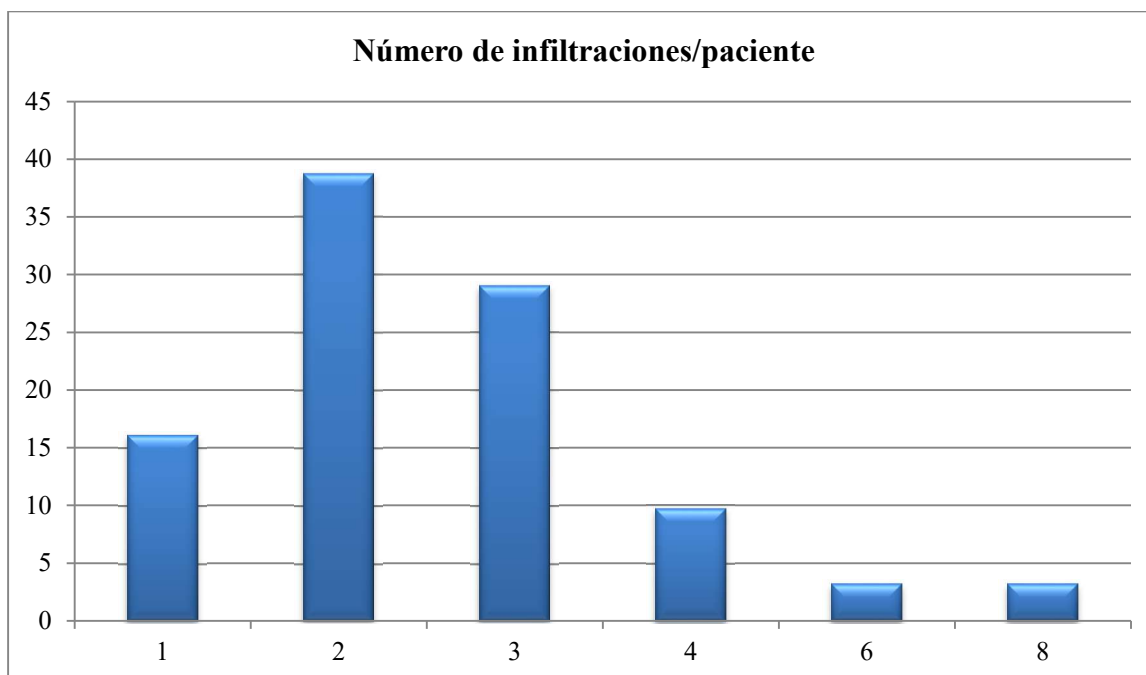


Figura 18: Porcentaje de pacientes según el número de infiltraciones de toxina botulínica recibidas.

### 1.12.- OCUPACION LABORAL

En la figura 19 se recoge la actividad laboral de los pacientes del estudio, siendo en 3 pacientes desconocida. La ocupación se ha descrito de forma general utilizando el género masculino. Como se observa, las ocupaciones han sido muy variadas, siendo el más frecuente el grupo de los estudiantes.

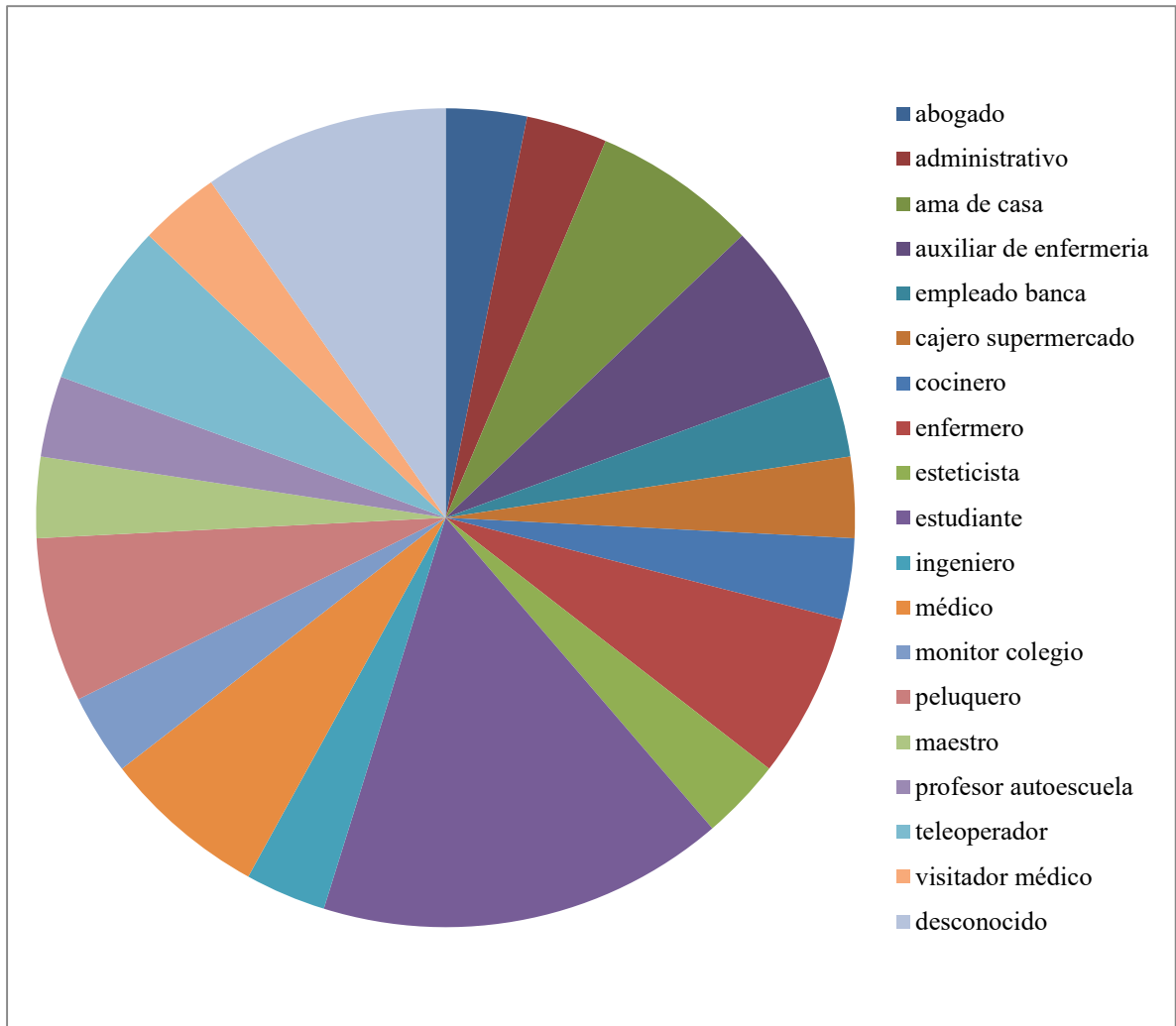


Figura 19: Distribución de pacientes según su ocupación laboral.

## 2.- INFERENCIA POR SEXO, EDAD Y DOSIS

### 2.1.-Inferencia por sexo.

En la tabla 7 observamos que el 100 % de los pacientes independientemente del sexo tienen hiperhidrosis bilateral, sin sudoración nocturna.

La mayoría de las mujeres refirieron asociación de hiperhidrosis palmar y axilar y, sin embargo, ninguno de los varones de nuestra muestra refirió esta asociación, apareciendo este resultado con significación estadística ( $p= 0,004$ ). Lo mismo sucede en el caso de la hiperhidrosis plantar, en la que se repiten los mismos datos que en el caso anterior. Sin embargo, cuando valoramos la asociación de hiperhidrosis axilar con hiperhidrosis en localizaciones diferentes a la palmar y plantar observamos que es más frecuente en el sexo masculino, de tal forma que la mitad de los varones la referían frente a únicamente el 12% de las mujeres. Estos últimos resultados aparecen sin significación estadística.

En cuanto a los síntomas asociados, la mayoría de los pacientes no los referían (64,5%), presentando una distribución similar entre ambos sexo. En el caso de las mujeres, el 24 % asociaron frialdad y el 12% prurito, y de los hombres uno refirió frialdad y otro prurito, datos en ambos grupos sin significación estadística.

No hubo tampoco diferencias significativas entre ambos sexos en el apartado de factores desencadenantes. Ninguno de los pacientes refirió hiperhidrosis axilar únicamente con calor. El 71% de los pacientes, refirieron mayor sudoración cuando se asociaban ambos factores desencadenantes, calor y estrés. En casi la cuarta parte de pacientes, un 22,5 % del total, la hiperhidrosis axilar estaba presente siempre, independientemente de los factores desencadenantes.

	HOMBRE N=6	MUJER N=25	SIGNIFICACION
<b>INICIO DE LA CLÍNICA</b>			0,183
<10 años	1 (16,7%)	9 (36%)	
10-15 años	3 (50%)	9 (36%)	
15-20 años	0 (0%)	5 (20%)	
>20 años	2 (33,3%)	2 (8%)	
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>			0,999
Si	3 (50%)	13 (52%)	
<b>BILATERALIDAD</b>	6 (100 %)	25 (100%)	
<b>PALMAR</b>			0,004
Si	0 (0 %)	17 (68 %)	
<b>PLANTAR</b>			0,004
Si	0 (0%)	17 (68%)	
<b>LOCALIZACIONES DIFERENTES A PALMAR-PLANTAR</b>			
Cabeza y cuello	0 (0%)	1 (4%)	0,430
Tronco	1 (16,7%)	1 (4%)	0,834
Otras	2 (33,3%)	1 (4%)	0,157
<b>SÍNTOMAS ASOCIADOS</b>			
Frialdad	1 (16,7%)	6 (24%)	0,874
Prurito	1 (16,7%)	3 (12%)	0,710
<b>SUDORACIÓN NOCTURNA</b>			0,999
No	6 (100%)	25 (100%)	
<b>FACTORES DESENCADENANTES</b>			
Estrés/nerviosismo	0 (0%)	2 (8%)	0,834
Calor + estrés	4 (66,7%)	18 (72%)	0,808
Siempre/sin estímulo	2 (33,3%)	5 (20%)	0,874

Tabla 7: Número y porcentaje de pacientes según la distribución por sexo en las diferentes variables sociodemográficas.

## 2.2.- Inferencia por edad

Se ha dividido el total de los pacientes del estudio en dos grupos, uno con pacientes de edad igual o inferior a 32 años, y otro de aquellos con edad superior a 32 años. En el primer grupo se han incluido 16 pacientes y, en el segundo grupo, 15 pacientes. Tabla 8.

Ha habido asociación con hiperhidrosis palmar en más de la mitad de los pacientes en ambos grupos, mostrando unos valores sin significación estadística ( $p=0,870$ ). Lo mismos datos se han encontrado cuando la asociación ha sido con hiperhidrosis plantar. La asociación de hiperhidrosis axilar con hiperhidrosis en localizaciones diferentes a la palmar y plantar ha aparecido con más frecuencia en el grupo de pacientes de mayor edad (26,6%), diferencias sin significación estadística.

En lo referente a síntomas asociados, éstos aparecen en 3 pacientes (18,8 %) con edad igual o inferior a 32 años, frente a 8 pacientes (53,3%) en el grupo de mayor edad. La frialdad la han descrito casi la mitad de los pacientes del grupo de mayores de 32 años, frente a solo un 6,3% del grupo de menor edad, datos sin significación estadística pero con tendencia a ello ( $p=0,069$ ).

En el grupo de factores desencadenantes, el aumento de sudoración axilar aparece, en ambos grupos, con más frecuencia cuando se asocia calor y estrés. El estrés como desencadenante único aparece solamente en los pacientes más jóvenes, mientras que la hiperhidrosis continua, sin estar influenciada por ningún estímulo, es más frecuente en los pacientes de mayor edad. Resultados sin significación estadística.

	Edad <=32 N=16	Edad >32 N=15	SIGNIFICACION
<b>INICIO DE LA CLÍNICA</b>			0,382
<10 años	7 (43,7%)	3 (20%)	
10-15 años	5 (31,3%)	7 (46,7%)	
15-20 años	3 (18,7%)	2 (13,3%)	
>20 años	1 (6,3%)	3 (20%)	
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>			0,058
Si	10 (62,5%)	6 (40%)	
<b>BILATERALIDAD</b>	16 (100 %)	15 (100%)	
<b>PALMAR</b>			
Si	9 (56,3 %)	8 (53,3 %)	0,870
<b>PLANTAR</b>			
Si	9 (56,3 %)	8 (53,3 %)	0,870
<b>LOCALIZACIONES DIFERENTES A PALMAR Y PLANTAR</b>			
Cabeza y cuello	1 (6,3%)	0 (0%)	0,973
Tronco	0 (0%)	2 (13,3%)	0,436
Otras	1 (6,3%)	2 (13,3%)	0,953
<b>SINTOMAS ASOCIADOS</b>			
Frialdad	1 (6,3%)	6 (40%)	0,069
Prurito	2 (12,5%)	2 (13,3%)	0,640
<b>SUDORACION NOCTURNA</b>			
No	16 (100%)	15 (100%)	0,999
<b>FACTORES DESENCADENANTES</b>			
Estrés/nerviosismo	2 (12,5%)	0 (0%)	0,493
Calor + estrés	12 (75%)	10 (66,7%)	0,908
Siempre/sin estímulo	2 (12,5%)	5 (33,3%)	0,338

Tabla 8: Número y porcentaje de pacientes según la distribución por edad en las diferentes variables sociodemográficas.



### 2.3.- Inferencia por dosis

En la tabla 9, se recoge el número y porcentaje de las variables de los pacientes distribuidos en dos grupos en función de la dosis de toxina botulínica tipo A administrada.

Durante el estudio, 18 pacientes con una media de edad de 33,22 años se han tratado con 50 UI de toxina botulínica tipo A en cada axila, mientras que 13 pacientes con media de edad de 33,62 años, se han tratado con 100 UI en cada axila. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

En cuanto a la distribución por sexos, la mitad de los hombres han recibido 50 UI y la otra mitad 100 UI, y en el caso de las mujeres, han sido más las que han recibido la dosis menor, aunque sin diferencias significativas.

La asociación con hiperhidrosis palmar y plantar se muestra también sin diferencias significativas, habiendo 8 pacientes con hiperhidrosis palmar y plantar en el grupo de 50 UI y 9 pacientes en el grupo de 100 UI. Lo mismo sucede con la asociación con hiperhidrosis en localizaciones diferentes a las dos anteriores, siendo 4 pacientes en el primer grupo y 2 pacientes en el segundo grupo.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a síntomas asociados, bilateralidad ni en lo referente a factores desencadenantes.

	50 U TOXINA	100 U TOXINA	SIGNIFICACIÓN
	N= 18	N= 13	
EDAD	33,22 +- 10,55	33,62 +- 10,24	0,918
SEXO			0,676
Hombre	3 (16,7%)	3 (23,1%)	
Mujer	15 (83,3%)	10 (76,9%)	
INICIO DE LA CLÍNICA			0,965
<10 años	6 (33,3%)	4 (30,8%)	
10-15 años	8 (44,4%)	4 (30,8%)	
15-20 años	2 (11,1%)	3 (23,1%)	
>20 años	2 (11,1%)	2 (15,3%)	
ANTECEDENTES FAMILIARES			0,897
No			
Si	9 (50%)	6 (46,2%)	
	9 (50%)	7 (53,8%)	
BILATERALIDAD			0,999
Si	18 (100%)	13 (100%)	
PALMAR			0,171
Si	8 (44,4%)	9 (69,2%)	
PLANTAR			0,171
Si	8 (44,4%)	9 (69,2%)	
LOCALIZACIONES DIFERENTES A PALMAS Y PLANTAS			
Cabeza y cuello			0,868
Tronco	1 (5,6%)	0 (0%)	
Otras	2 (11,1%)	0 (0%)	0,615
	1 (5,6%)	2 (15,4%)	0,765
SINTOMAS ASOCIADOS			
Frialidad	2 (11,1%)	5 (38,5%)	0,173
Prurito	2 (11,1%)	2 (15,4%)	0,847
SUDORACION NOCTURNA			0,999
No	18 (100%)	13 (100%)	
FACTORES DESENCADENANTES			
Calor			0,999
Estrés /nerviosismo	0 (0%)	0 (0%)	
Calor + estrés	1 (5,6%)	1 (7,7%)	0,615
Siempre/sin estímulo	13 (72,2%)	9 (69,2%)	0,826
	4 (22,2%)	3 (23,1%)	0,704

Tabla 9: Número y porcentaje de pacientes en cada una de las variables clínicas y sociodemográficas distribuidos en función de la dosis de toxina botulínica inyectada en cada axila.

### 3.- RESULTADOS BASALES EN LAS ESCALAS DE FORMA GLOBAL

Se han realizado 82 procedimientos/infiltraciones en los 31 pacientes del estudio, no registrándose ninguna pérdida durante el seguimiento. Se detallan a continuación los datos basales de la escala HDSS, la escala EVA y la escala DLQI.

#### 3.1.- Escala HDSS

En la tabla 10, se recogen los valores basales de HDSS en las 82 infiltraciones realizadas en los pacientes del estudio, así como la media y la desviación típica, siguiendo estos datos una distribución no normal.

<b>HDSS BASAL</b>	<b>3,2 +- 0,4</b>
Severa 3	64 (78%)
Severa 4	18 (22%)

Tabla 10: Media y desviación típica basales en la escala HDSS en los 82 procedimientos realizados.

En la figura 20 se observa la distribución de los pacientes dependiendo de que la puntuación en la escala HDSS fuese 3 o 4, estando ambas puntuaciones consideradas como hiperhidrosis severa. Como vemos, la mayoría de los pacientes puntuaron su hiperhidrosis con un 3 en la escala HDSS.

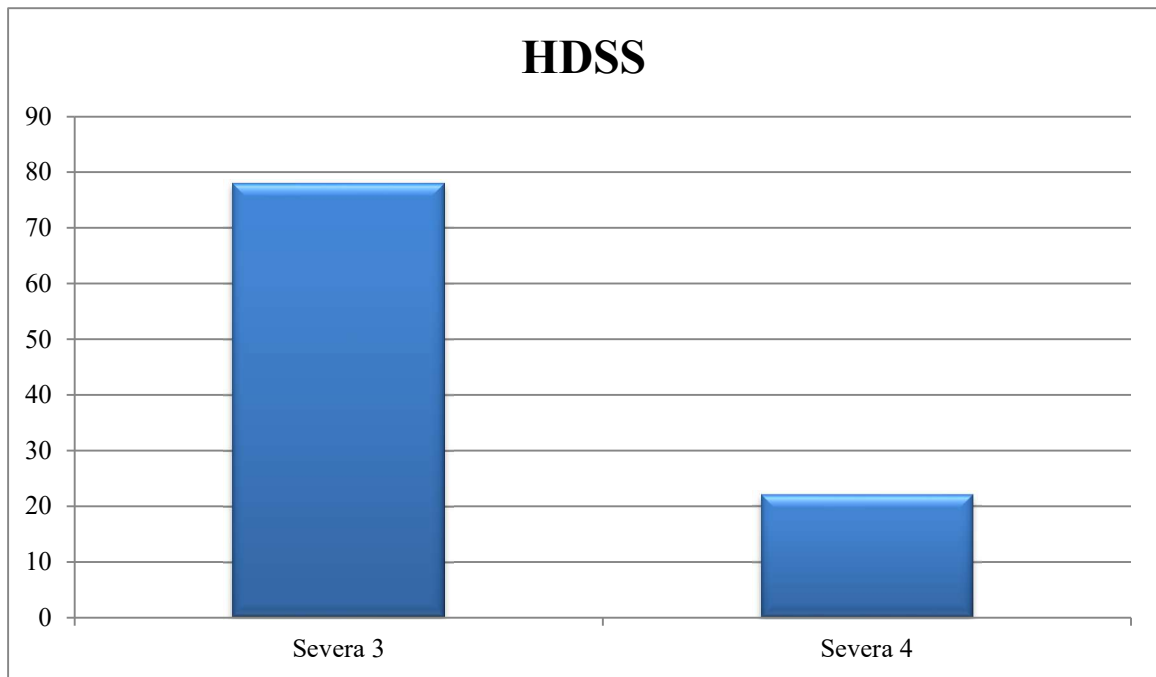


Figura 20: Porcentaje de pacientes según puntuación basal en escala HDSS.

### 3.2.- Escala EVA

La puntuación media en la escala EVA en las 82 infiltraciones fue de 7,4, con una desviación típica de 1,2, siendo el valor mínimo de 4,6 y el valor máximo de 10.

En la figura 21 se representa la distribución de los valores basales de la escala EVA en los 82 procedimientos realizados, valores que siguen una distribución normal.

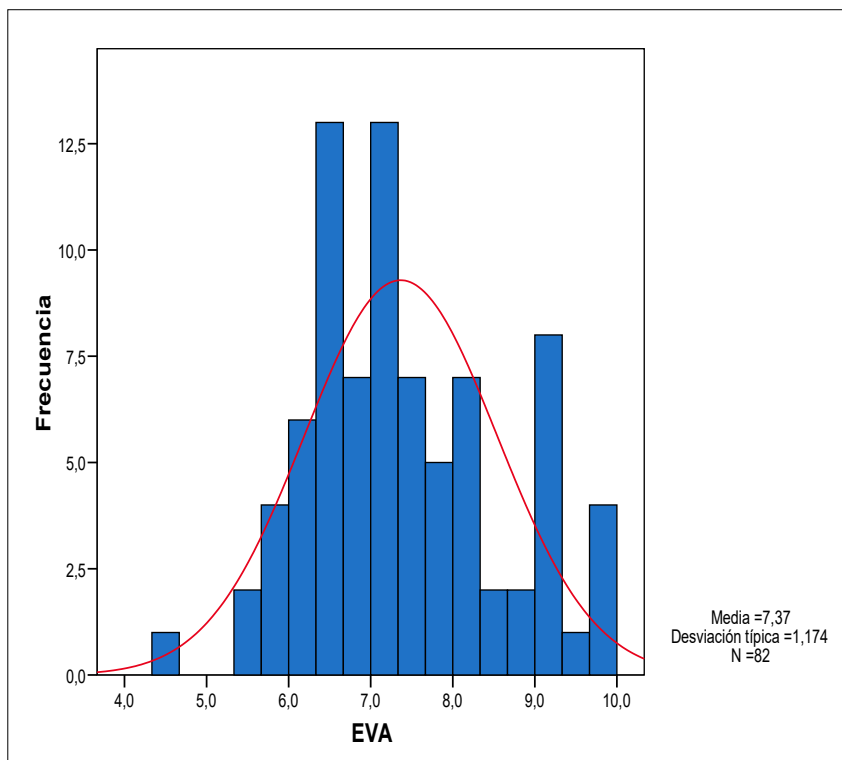


Figura 21: Frecuencia de los diferentes valores de la puntuación basal en la escala EVA.

### 3.3.- Escala DLQI

Como comentamos con anterioridad, la escala DLQI está compuesta por 10 preguntas, cuyas respuestas sumadas dan un resultado máximo de 30 puntos y un resultado mínimo de 0 puntos.

Los valores basales de DLQI en los 82 procedimientos realizados tienen una media de 10,4 con una desviación típica de 4,8. La puntuación mínima fue de 5 puntos, y la máxima de 25. La distribución de las puntuaciones globales en la escala se representan en la figura 22, valores que como vemos siguen una distribución no normal.

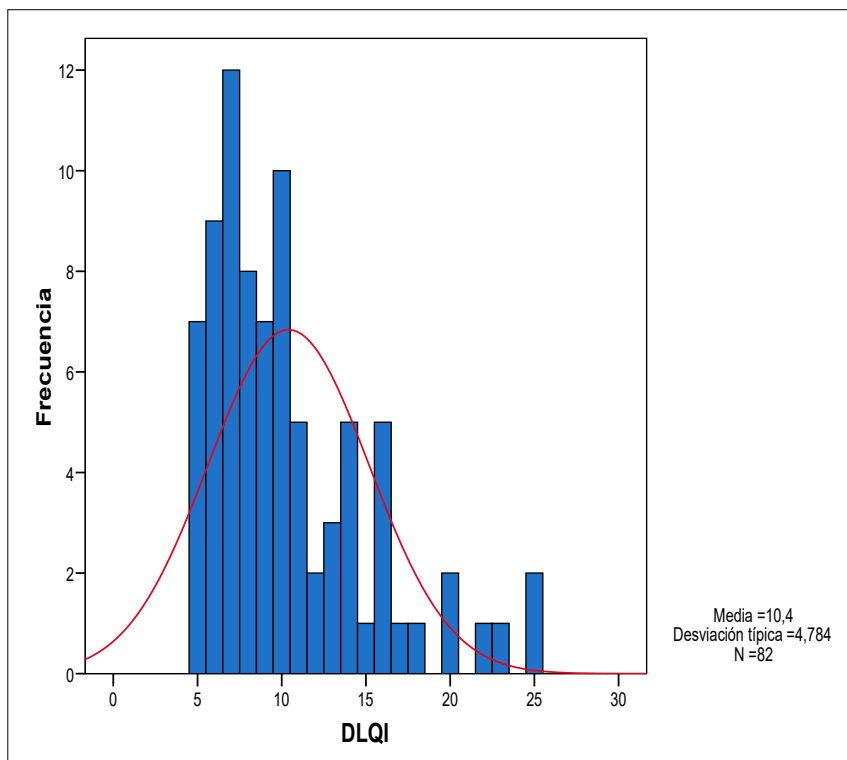


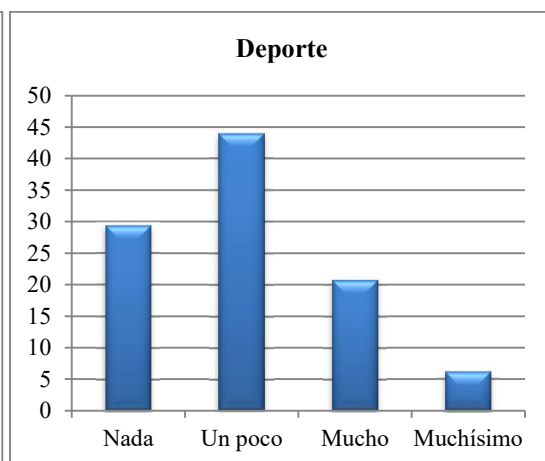
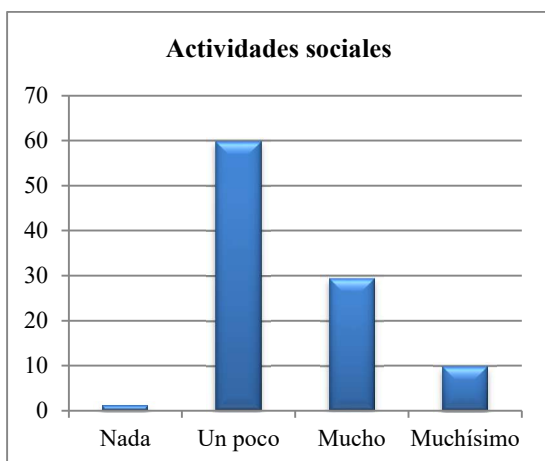
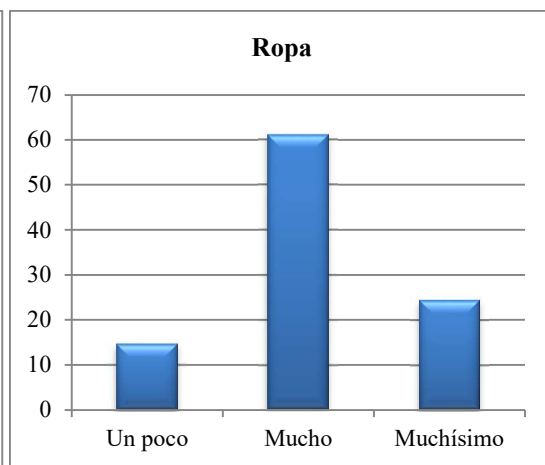
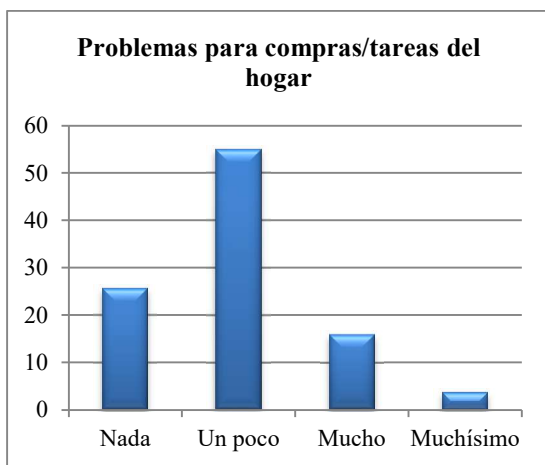
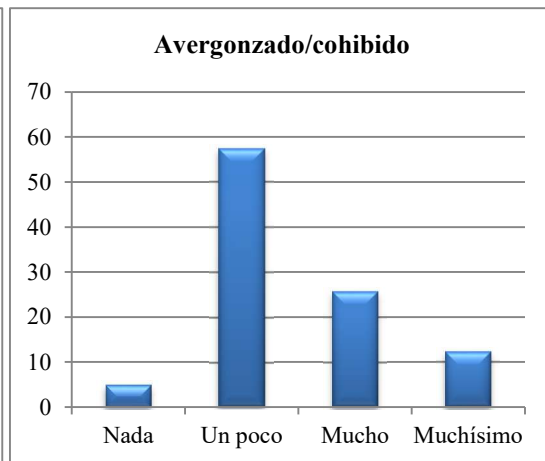
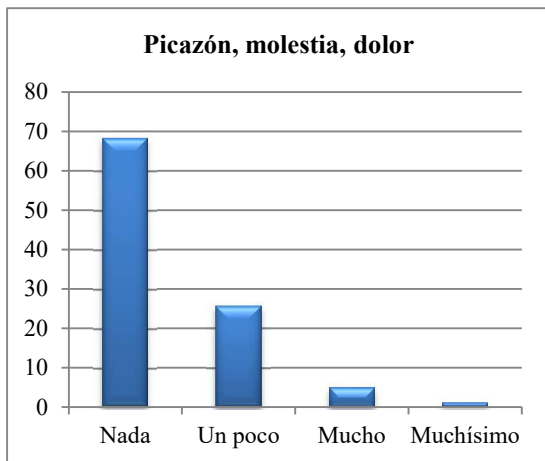
Figura 22: Frecuencia de las diferentes puntuaciones basales en la escala DLQI.

En la siguiente tabla se muestran los datos basales recogidos de los 82 procedimientos realizados, expresados por número de paciente y porcentaje, en cada una de las 10 preguntas que componen la escala DLQI. Tabla 11.

La representación gráfica se muestra en la Figura 23.

	FRECUENCIA/PORCENTAJE
PICAZON, MOLESTIA, DOLOR	
nada	56 (68,3%)
un poco	21 (25,6%)
mucho	4 (4,9%)
muchísimo	1 (1,2%)
total	82 (100%)
AVERGONZADO/COHIBIDO	
nada	4 (4,9%)
un poco	47 (57,3%)
mucho	21 (25,6%)
muchísimo	10 (12,2%)
total	82 (100%)
PROBLEMAS PARA REALIZACION DE COMPRAS/TAREAS DEL HOGAR	
nada	21 (25,6%)
un poco	45 (54,9%)
mucho	13 (15,9%)
muchísimo	3 (3,7%)
total	82 (100%)
MANCHAS EN LA ROPA	
nada	0 (0%)
un poco	12 (14,6%)
mucho	50 (61%)
muchísimo	20 (24,4%)
total	82 (100%)
ACTIVIDADES SOCIALES	
nada	1 (1,2%)
un poco	49 (59,8%)
mucho	24 (29,3%)
muchísimo	8 (9,8%)
total	82 (100%)
ACTIVIDADES DEPORTIVAS	
nada	24 (29,3%)
un poco	36 (43,9%)
mucho	17 (20,7%)
muchísimo	5 (6,1%)
total	82 (100%)
TRABAJAR/ESTUDIAR	
nada	19 (23,2%)
un poco	49 (59,8%)
mucho	10 (12,2%)
impedido	4 (4,9%)
total	82 (100%)
RELACIONES PAREJA/AMIGOS	
nada	25 (30,5%)
un poco	39 (47,6%)
mucho	15 (18,3%)
muchísimo	3 (3,7%)
total	82 (100%)
DIFICULTADES SEXUALES	
nada	51 (62,2%)
un poco	24 (29,3%)
mucho	5 (6,1%)
muchísimo	2 (2,4%)
total	82 (100%)
QUITARLE TIEMPO	
nada	46 (56,1%)
un poco	28 (34,1%)
mucho	6 (7,3%)
muchísimo	2 (2,4%)
total	82 (100%)

Tabla 11: Valores basales en la escala DLQI en cada una de las diez preguntas de las que se compone.





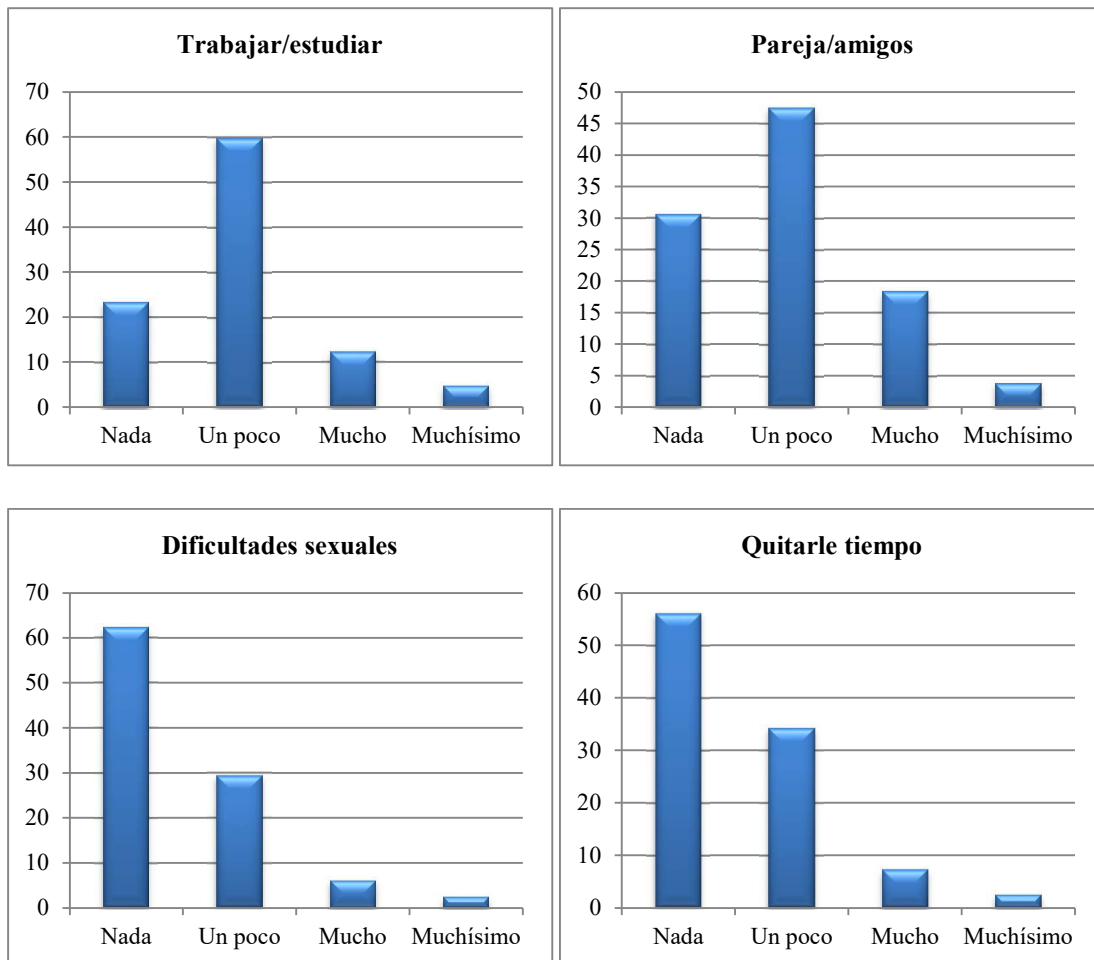


Figura 23: Porcentajes basales en cada una de las diez preguntas de la escala DLQI.

#### 4.- RESULTADOS BASALES EN LAS ESCALAS SEGÚN DOSIS INFILTRADA

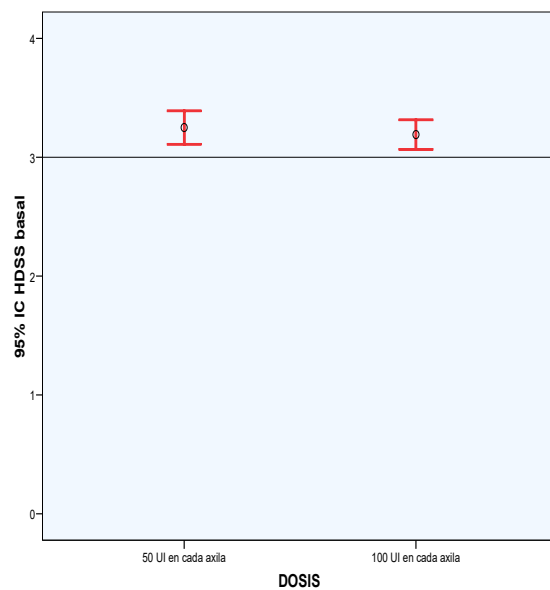
##### 4.1.- Medias basales por grupo de tratamiento

En la tabla 12, observamos la media y la desviación estándar basales de las tres escalas en cada uno de los grupos, no habiendo diferencias significativas entre grupos para ninguna de la escalas.

	50 U	100 U	Significación
HDSS media	3,25 +- 0,44	3,19 +- 0,39	0,521
EVA	7,42 +-1,14	7,31 +- 1,22	0,673
DLQI	11,50 +- 5,91	9,36 +- 3,11	0,280

Tabla 12: Valores basales de la media y desviación estándar en la escala HDSS, EVA y DLQI en los dos grupos de tratamiento.

Los resultados anteriores de las tres escalas se muestran gráficamente en la figura 24.



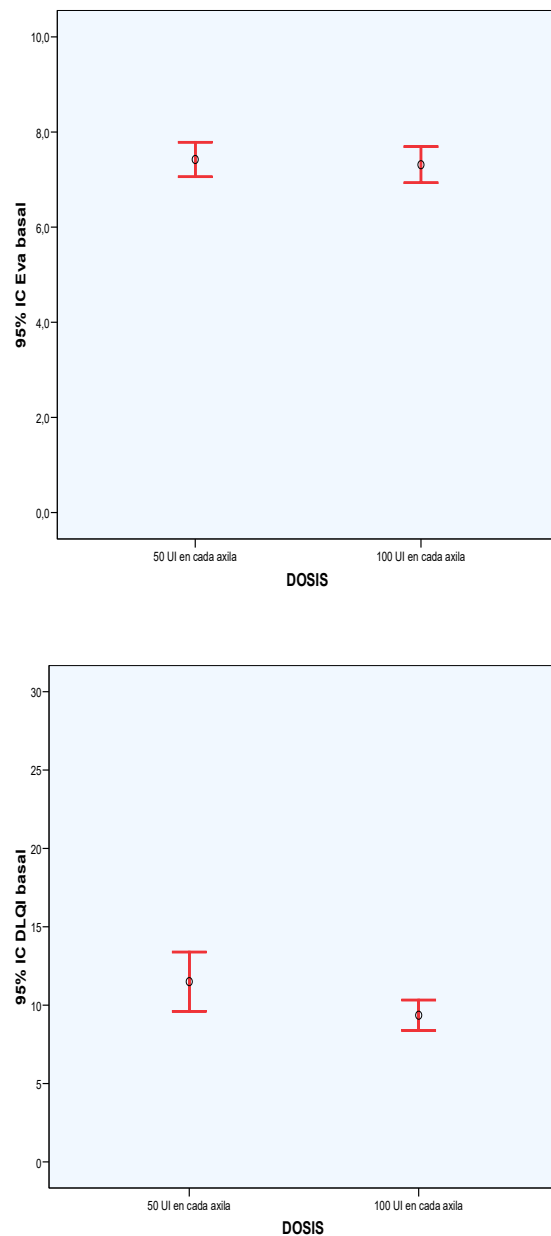


Figura 24: Porcentajes basales en cada de las escalas según grupo de tratamiento.

#### 4.2.-HDSS

En la tabla 13, se muestran los datos referentes al número y porcentaje de las 82 infiltraciones en la escala HDSS basal en ambos grupos, distribuidos en función de que la puntuación fuese 3 o 4. Como observamos, el número de infiltraciones realizadas en

cada grupo es similar, 40 en el grupo de 50 U de toxina botulínica en cada axila y 42 en el grupo de 100 U.

En los dos grupos, la mayoría de los pacientes han puntuado 3 en la escala HDSS, no habiendo diferencias significativas entre grupos.

HDSS BASAL	DOSIS		Significación
	50 U n=40	100 U n= 42	
SEVERA 3	30 (75%)	34 (81%)	0,515
SEVERA 4	10 (25%)	8 (19%)	

Tabla 13: Valores basales en la escala HDSS por grupos de tratamiento.

#### 4.3.- DLQI

En la tabla 14 se muestran los datos de la escala DLQI, de cada una de las 10 preguntas, en función de que se hayan infiltrado 50 U o 100 U de toxina botulínica en cada axila. Como se observa, en el caso de la hiperhidrosis axilar, la puntuación difiere según la pregunta realizada, apareciendo una mayor puntuación en preguntas relacionadas con las manchas en la ropa o las relaciones y actividades sociales.

En la primera pregunta en relación con síntomas asociados a hiperhidrosis como picazón, molestia y/o picor, la mayoría de los pacientes de ambos grupos (un 92,5% en el grupo de 50 U y un 95,2% en el grupo de 100 U) referían no tenerlos o ser muy leves. Situación similar sucede en la pregunta relacionada con la dificultad para trabajar o

estudiar, en la relacionada con dificultades sexuales y en la pregunta sobre si la hiperhidrosis les quita tiempo, en las que un porcentaje elevado de pacientes de ambos grupos referían no tener dificultades o ser leves.

Sin embargo, las respuestas han sido mucho o muchísimo en un porcentaje alto en ambos grupos, en las preguntas relacionadas con la sensación de sentirse avergonzado o cohibido, en la interferencia con las actividades sociales y en la pregunta sobre la aparición de manchas en la ropa.

		DOSIS				Total		p
		50 U N=40		100 U N=42				
		N	%	N	%	N	%	
<b>Picazón, molestia, dolor</b>	Nada	21	52,5%	35	83,3%	56	68,3%	0,007
	Un poco	16	40,0%	5	11,9%	21	25,6%	
	Mucho	3	7,5%	1	2,4%	4	4,9%	
	Muchísimo	0	0,0%	1	2,4%	1	1,2%	
<b>Avergonzado, cohibido</b>	Nada	2	5,0%	2	4,8%	4	4,9%	0,536
	Un poco	21	52,5%	26	61,9%	47	57,3%	
	Mucho	10	25,0%	11	26,2%	21	25,6%	
	Muchísimo	7	17,5%	3	7,1%	10	12,2%	
<b>Problemas de compras/tareas del hogar</b>	Nada	8	20,0%	13	31,0%	21	25,6%	0,110
	Un poco	20	50,0%	25	59,5%	45	54,9%	
	Mucho	10	25,0%	3	7,1%	13	15,9%	
	Muchísimo	2	5,0%	1	2,4%	3	3,7%	
<b>Ropa</b>	Nada	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,867
	Un poco	5	12,5%	7	16,7%	12	14,6%	
	Mucho	25	62,5%	25	59,5%	50	61,0%	
	Muchísimo	10	25,0%	10	23,8%	20	24,4%	
<b>Actividades sociales</b>	Nada	1	2,5%	0	0,0%	1	1,2%	0,243
	Un poco	20	50,0%	29	69,0%	49	59,8%	
	Mucho	14	35,0%	10	23,8%	24	29,3%	
	Muchísimo	5	12,5%	3	7,1%	8	9,8%	
<b>Deporte</b>	Nada	12	30,0%	12	28,6%	24	29,3%	0,006
	Un poco	11	27,5%	25	59,5%	36	43,9%	
	Mucho	13	32,5%	4	9,5%	17	20,7%	
	Muchísimo	4	10,0%	1	2,4%	5	6,1%	
<b>Trabajar/estudiar</b>	Nada	10	25,0%	9	21,4%	19	23,2%	0,821
	Un poco	22	55,0%	27	64,3%	49	59,8%	
	Mucho	6	15,0%	4	9,5%	10	12,2%	
	Muchísimo	2	5,0%	2	4,8%	4	4,9%	
<b>Pareja/amigos</b>	Nada	14	35,0%	11	26,2%	25	30,5%	0,042
	Un poco	14	35,0%	25	59,5%	39	47,6%	
	Mucho	9	22,5%	6	14,3%	15	18,3%	
	Muchísimo	3	7,5%	0	0,0%	3	3,7%	
<b>Dificultades sexuales</b>	Nada	22	55,0%	29	69,0%	51	62,2%	0,013
	Un poco	11	27,5%	13	31,0%	24	29,3%	
	Mucho	5	12,5%	0	0,0%	5	6,1%	
	Muchísimo	2	5,0%	0	0,0%	2	2,4%	
<b>Quitarle tiempo</b>	Nada	24	60,0%	22	52,4%	46	56,1%	0,025
	Un poco	9	22,5%	19	45,2%	28	34,1%	
	Mucho	5	12,5%	1	2,4%	6	7,3%	
	Muchísimo	2	5,0%	0	0,0%	2	2,4%	

Tabla 14: Valores basales en la escala DLQI por grupos de tratamiento.

## **5.- EVOLUCIÓN DE LAS ESCALAS DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

### **5.1.- Frecuencia y porcentajes globales en la escala HDSS**

La tabla 15, muestra la frecuencia y el porcentaje de las puntuaciones de HDSS basal, al mes, a los seis meses, a los nueve meses y a >9 mes, de forma global sin diferenciar por dosis. Como vemos la HDSS basal tiene una puntuación de 3 o 4 en el 100% de los pacientes, puesto que uno de los criterios de inclusión para el estudio era que la hiperhidrosis axilar primaria fuera severa, medida según la escala HDSS.

Al mes del tratamiento, en la práctica totalidad de los pacientes el valor en la escala HDSS es 1 o 2, debido a la mejoría con el tratamiento. A medida que van pasando los meses, el número de procedimientos con HDSS 1 y 2 va disminuyendo y va aumentando el porcentaje de HDSS 3 y 4, de tal manera, que en la revisión de más de 9 meses, en solo el 6,1% de los procedimientos la hiperhidrosis es leve-moderada según la escala HDSS.

	Válidos					Perdido	Total
	Leve HDSS 1	Moderado HDSS 2	Severo HDSS 3	Severo HDSS 4	Total	%	Válidos + perdidos
<b>HDSS BASAL</b>							
Frecuencia			64	18	82	0	82
Porcentaje			78,0%	22,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Porcentaje válido			78,0%	22,0%	100,0%		
<b>HDSS 1 mes</b>							
Frecuencia	67	13	2		82	0	82
Porcentaje	81,7 %	15,9%	2,4%		100,0%	0,0%	100,0%
Porcentaje válido	81,7%	15,9%	2,4%		100,0%		
<b>HDSS 6 meses</b>							
Frecuencia	22	33	23	3	81	1	82
Porcentaje	26,8%	40,2%	28,0%	3,7%	98,8%	1,2%	100%
Porcentaje válido	27,2%	40,7%	28,4%	3,7%	100,0%		
<b>HDSS 9 meses</b>							
Frecuencia	10	19	20	4	53	29	82
Porcentaje	12,2%	23,2%	24,4%	4,9%	64,6%	35,4%	100%
Porcentaje válido	18,9%	35,8%	37,7%	7,5%	35,4%		
<b>HDSS &gt;9 meses</b>							
Frecuencia	1	4	23	2	30	52	82
Porcentaje	1,2%	4,9%	28,0%	2,4%	36,6%	63,4%	100%
Porcentaje válido	3,3%	13,3%	76,7%	6,7%	100%		

Tabla 15: Frecuencia y porcentaje de las puntuaciones de la escala HDSS en el total de los procedimientos realizados en las sucesivas revisiones realizadas.

En la figura 25 se representa el porcentaje global de pacientes con cada una de las puntuaciones de la escala HDSS en las sucesivas revisiones realizadas durante el seguimiento.



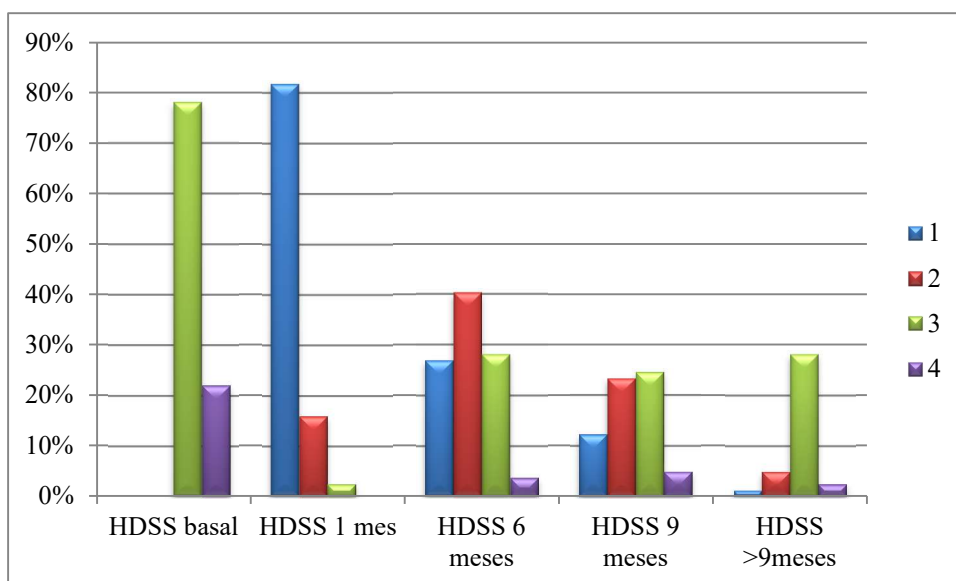


Figura 25: Porcentajes de puntuaciones 1 (leve), 2 (moderado), 3 o 4 (severo) en la escala HDSS en el total de los procedimientos realizados.

## 5.2.- Frecuencia y porcentajes en la escala HDSS en el grupo de 50 U

Cuando se evalúa la puntuación en la escala HDSS en pacientes infiltrados con 50 UI de toxina botulínica en cada axila, observamos que la mayoría de los pacientes pasan de tener una hiperhidrosis severa a una hiperhidrosis leve, con HDSS de 1, y que al igual que sucede de forma global, las puntuaciones en dicha escala van aumentando a medida que transcurren los meses, de tal forma que en la revisión de los 9 meses, el 42,5% (17 pacientes) aun refieren control de sudoración, no habiendo precisado hasta el momento reinyección de toxina botulínica.

Del total de los 40 procedimientos realizados con 50 UI de toxina, solo en el 10 % la mejoría persiste más allá de 9 meses, con valores en la escala HDSS de 1 o 2. Tabla 16.

	Válidos				Total	Perdidos	Total
	Leve HDSS1	Moderado HDSS2	Severo HDSS3	Severo HDSS4		%	Válidos + perdidos
<b>HDSS BASAL</b>							
Frecuencia			30	10		0	40
Porcentaje			75,0%	25,0%		0,0%	100,0%
Porcentaje válido			75,0%	25,0%			
<b>HDSS 1 mes</b>							
Frecuencia	33	6	1		40	0	40
Porcentaje	82,5%	15,0%	2,5%		100,0%	0,0%	100,0%
Porcentaje válido	82,5%	15,0%	2,5%		100,0%		
<b>HDSS 6 meses</b>							
Frecuencia	15	14	8	2	39	1	40
Porcentaje	37,5%	35,0%	10,0%	5,0%	97,5%	2,5%	100%
Porcentaje válido	38,5%	35,9%	20,5%	5,1%	100,0%		
<b>HDSS 9 meses</b>							
Frecuencia	8	9	9	2	28	12	40
Porcentaje	20,0%	22,5%	22,5%	5,0%	70,0%	30,0%	100%
Porcentaje válido	28,6%	32,1%	32,1%	7,1%	100,0%		
<b>HDSS &gt;9 meses</b>							
Frecuencia	1	3	13	1	18	22	40
Porcentaje	2,5%	7,5%	32,5%	2,5%	45,0%	55,0%	100%
Porcentaje válido	5,6%	16,7%	72,2%	5,6%	100,0%		

Tabla 16: Frecuencia y porcentaje de las puntuaciones de la escala HDSS en el grupo de 50 U.

En la figura 26 se representa el porcentaje de pacientes del grupo de 50 U con cada una de las puntuaciones de la escala HDSS en las sucesivas revisiones realizadas durante el seguimiento.

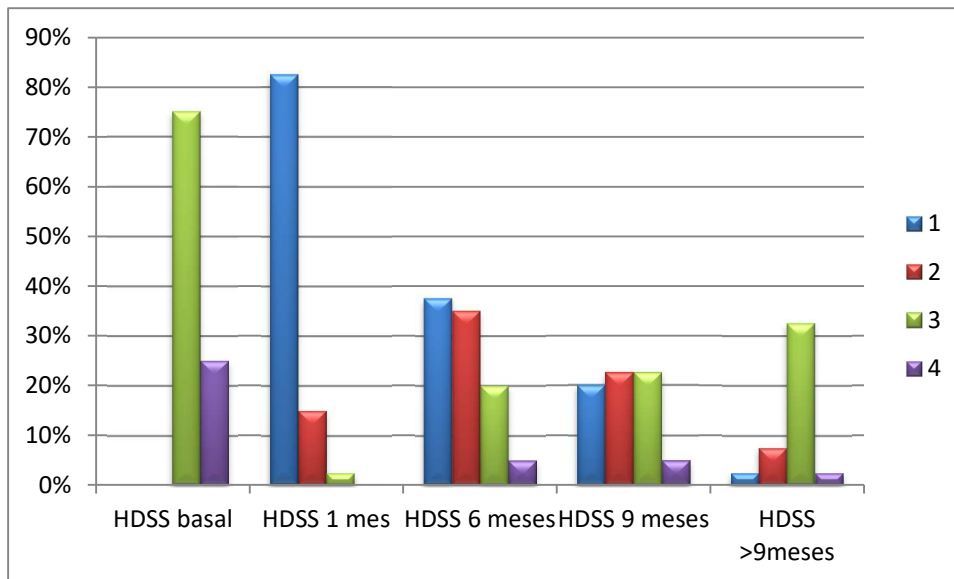


Figura 26: Porcentajes de puntuaciones 1 (leve), 2 (moderado), 3 o 4 (severo) en la escala HDSS en el grupo de 50U.

### 5.3.- Frecuencia y porcentajes en la escala HDSS en el grupo de 100 U

En el caso de 100 U de toxina por axila, a los seis meses en el 61,9 % de los procedimientos se mantiene un buen control de la sudoración, situación que va empeorando progresivamente de tal manera que en la revisión de los 9 meses únicamente una cuarta parte sigue refiriendo control de la sudoración, y a partir de 9 meses solo un paciente continua anhidrótico, habiendo precisado el resto una nueva infiltración de toxina botulínica. Tabla 17.

	Válidos					Perdidos	Total
	Leve HDSS1	Moderad o HDSS2	Severo HDSS3	Severo HDSS4	Total	%	Válidos + perdidos
<b>HDSS BASAL</b>							
Frecuencia			34	8	42	0	42
Porcentaje			81,0%	19,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Porcentaje válido			81,0%	19,0%	100,0%		
<b>HDSS 1 mes</b>							
Frecuencia	34	7	1		42	0	42
Porcentaje	81,0%	16,7%	2,4%		100,0%	0,0%	100,0%
Porcentaje válido	81,0%	16,7%	2,4%		100,0%		
<b>HDSS 6 meses</b>							
Frecuencia	7	19	15	1	42	0	42
Porcentaje	16,7%	45,2%	35,7%	2,4%	100,0%	0,0%	100%
Porcentaje válido	16,7%	45,2%	35,7%	2,4%	100,0%		
<b>HDSS 9 meses</b>							
Frecuencia	2	10	11	2	25	17	42
Porcentaje	4,8%	23,8%	26,2%	4,8%	59,5%	40,5%	100%
Porcentaje válido	8,0%	40,0%	44,0%	8%	100%		
<b>HDSS &gt;9 meses</b>							
Frecuencia		1	10	1	12	30	42
Porcentaje		2,4%	23,8%	2,4%	28,6%	71,4%	100%
Porcentaje válido		8,3%	83,3%	8,3%	100%		

Tabla 17: Frecuencia y porcentaje de las puntuaciones de la escala HDSS en el grupo de 100 U.

En la figura 27 se representa el porcentaje de pacientes del grupo de 100 U con cada una de las puntuaciones de la escala HDSS en las sucesivas revisiones realizadas durante el seguimiento.

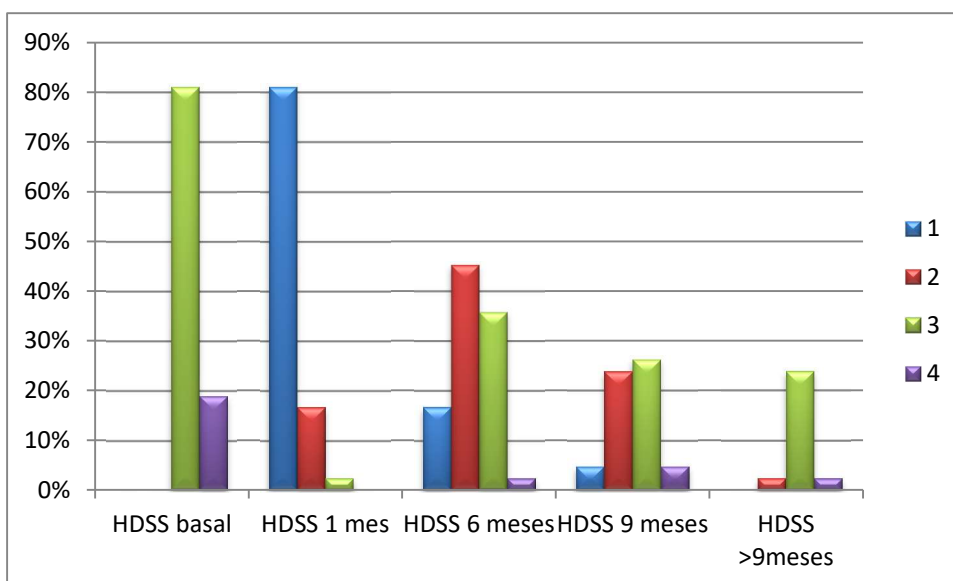


Figura 27: Porcentajes de puntuaciones 1 (leve), 2 (moderado), 3 o 4 (severo) en la escala HDSS en el grupo de 100U.

#### 5.4.- Resultados en la escala HDSS en ambos grupos de tratamiento en las sucesivas consultas de seguimiento

En la tabla 18, se muestran los datos del número de pacientes, de la media, de la desviación estándar y de la significación de la escala HDSS en los dos grupos de tratamiento, comparando los resultados basales con los resultados al mes, a los seis meses, a los nueve meses y a más de 9 meses de la infiltración con toxina botulínica tipo A.

Se establecen 4 grupos o pares. Par 1 que muestra los resultados basales y los resultados al mes del tratamiento. El Par 2 que registra los datos basales de los pacientes que no necesitan nueva infiltración y los datos a los seis meses del tratamiento. El Par 3, datos basales y datos a los 9 meses de tratamiento, y por último el Par 4, que refleja los datos basales y los datos de los pacientes que siguen refiriendo control de sudoración más allá de los 9 meses de la infiltración.

Como vemos, el número de pacientes va disminuyendo del par 1 al par 4, debido a que algunos pacientes precisaron infiltración antes de la siguiente revisión.

En el caso del grupo de 50 U por axila, uno de los pacientes precisó nueva infiltración antes de los 6 meses y 12 pacientes antes de los 9 meses, habiendo 18 pacientes en los que la mejoría en la sudoración fue superior a 9 meses no estando indicado hasta ese momento repetir el tratamiento.

En el otro grupo, en el de 100 U por axila, en ninguno de los 42 procedimientos realizados se precisó nueva infiltración antes de los 6 meses, siendo 17 los que la precisaron antes de los 9 meses. Hubo 12 pacientes en los que la mejoría en la sudoración fue superior a 9 meses.

La mejoría observada en la escala HDSS fue estadísticamente significativa en los cuatro pares del grupo de 50 U, con  $p = 0,001$  en los tres primeros, y con  $p = 0,029$  en el par 4. En el grupo de 100 U, en los tres primeros pares también fueron estadísticamente significativos con  $p = 0,001$ , siendo no estadísticamente significativo en el par 4 con  $p = 1,000$ .

	50 U				100 U			
	N	Media	Desviación típica	$p$	N	Media	Desviación típica	$p$
<b>PAR 1</b>				0,001				0,001
HDSS basal	40	3,25	,439		42	3,20	,401	
HDSS a 1 mes	40	1,20	,464		42	1,22	,475	
<b>PAR 2</b>				0,001				0,001
HDSS basal	39	3,23	,427		42	3,20	,401	
HDSS a 6 meses	39	1,92	,900		42	2,24	,767	
<b>PAR 3</b>				0,001				0,001
HDSS basal	28	3,21	,418		24	3,17	,381	
HDSS a 9 meses	28	2,18	,945		24	2,50	,780	
<b>PAR 4</b>				0,029				1,000
HDSS basal	18	3,11	,323		12	3,00	,000	
HDSS >9 meses	18	2,78	,647		12	3,00	,426	

Tabla 18: Resultados de la media, desviación estándar y significación estadística en la escala HDSS en ambos grupos de tratamiento en la evaluación basal y en las sucesivas revisiones realizadas durante el seguimiento.

La evolución de la media en la escala HDSS en las diferentes revisiones realizadas durante el seguimiento en ambos grupos de tratamiento se muestra en la figura 28, en donde se observan valores similares al mes del tratamiento en ambos grupos, con resultados ligeramente mejores en el grupo de 50 U en las revisiones posteriores.

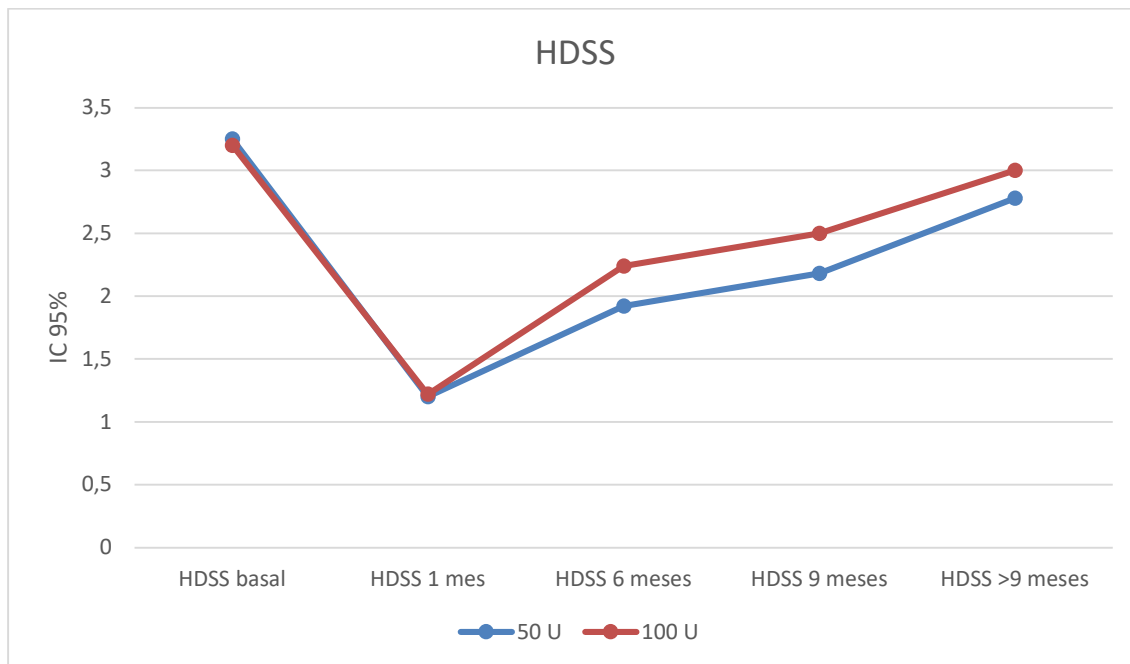


Figura 28: Evolución de la media en la escala HDSS en las revisiones realizadas en ambos grupos de tratamiento.

### 5.5.- Diferencia media en la escala HDSS en ambos grupos de tratamiento en cada uno de los pares.

En la tabla 19, se muestra el número de procedimientos en los que los pacientes permanecían con control de la sudoración, no estando indicada nueva infiltración, al mes, a los 6 meses, a los nueve meses y a más de nueve meses en cada uno de los dos grupos. Se describen las diferencias entre la media/desviación típica basal y la

media/desviación típica al mes, a los 6 meses, a los 9 meses y a >9 meses, siendo estas diferencias entre ambos grupos no significativas.

	N	Media/desviación típica	Significación
<b>Diferencia HDSS al mes</b>			0,553
<b>50 U</b>	40	2,1+-0,6	
<b>100 U</b>	42	1,9+-0,5	
<b>Diferencia HDSS 6</b>			0,066
<b>50 U</b>	39	1,3+-0,9	
<b>100 U</b>	42	0,9+-0,7	
<b>Diferencia HDSS 9</b>			0,115
<b>50 U</b>	28	1+-0,9	
<b>100 U</b>	24	0,7+-0,7	
<b>Diferencia HDSS&gt;9</b>			0,085
<b>50 U</b>	18	0,3+-0,6	
<b>100 U</b>	12	0+-0,4	

Tabla 19: Diferencia en la escala HDSS entre las medias basales y las medias en las sucesivas consultas de seguimiento en ambos grupos.

Los resultados anteriores se muestran gráficamente en la figura 29.



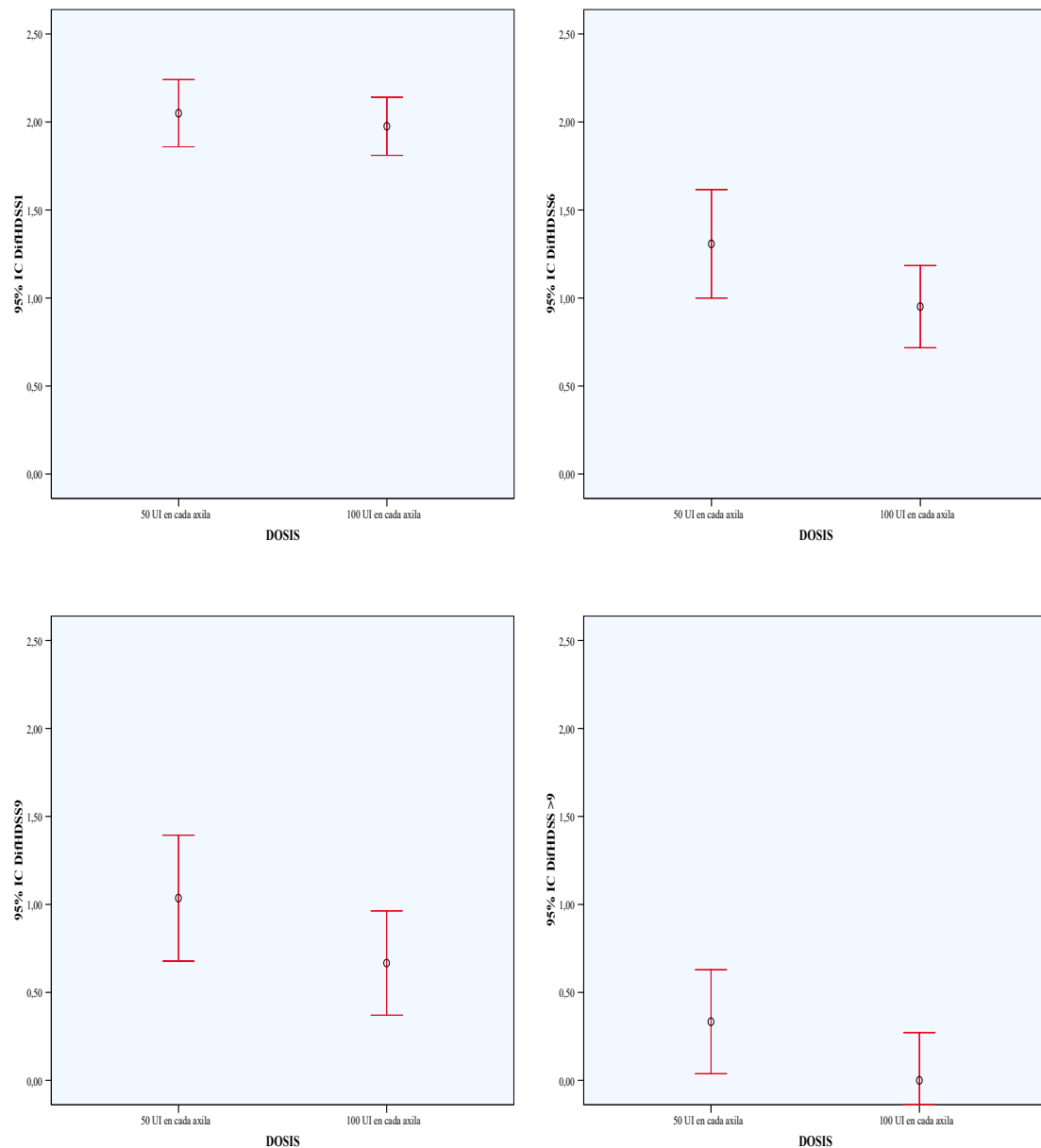
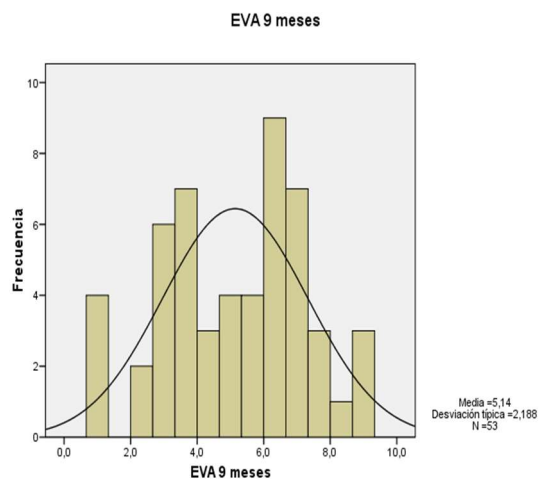
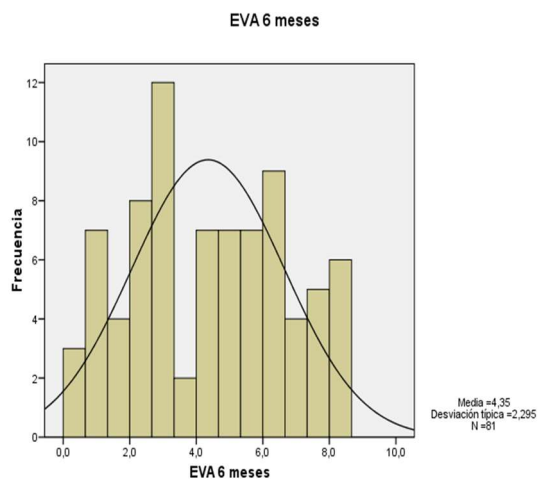
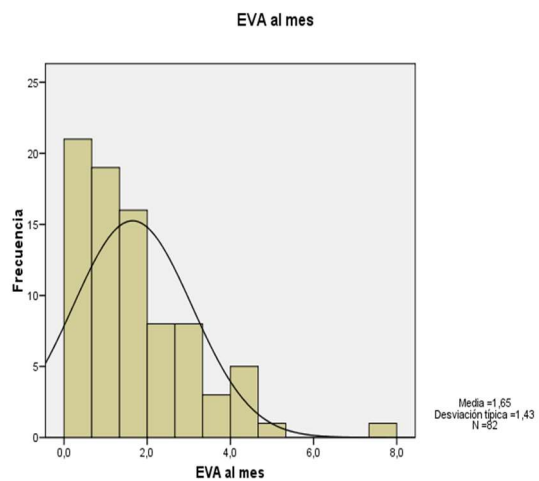
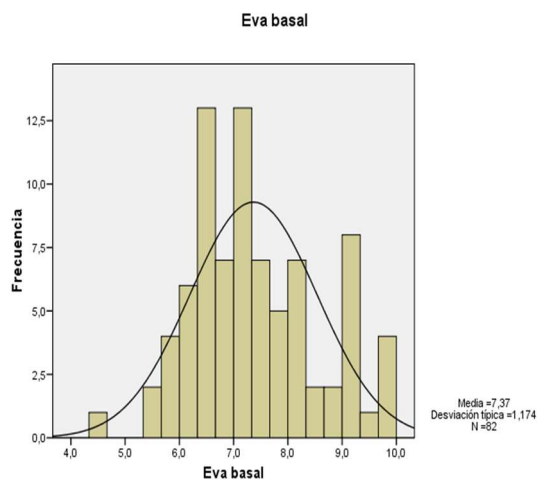


Figura 29: Representación gráfica de la diferencia en la escala HDSS entre la media/desviación estándar basal y al mes, a los 6 meses, a los 9 meses y a >9 meses en ambos grupos de tratamiento.

### 5.6.- Resultados globales de la media de la escala EVA en las sucesivas revisiones realizadas.

La evolución de la media de la escala EVA en el total de los procedimientos realizados se muestra en la figura 30. Observamos como disminuye bruscamente desde

el valor basal hasta  $1,65 \pm 1,43$  al mes del tratamiento, y va aumentando progresivamente hasta ser de  $6,46 \pm 1,66$  en las revisiones realizadas a partir de los 9 meses, aún con resultados inferiores a los basales.



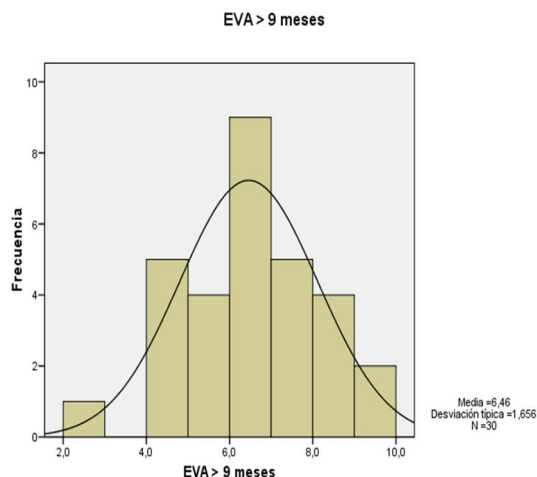


Figura 30: Evolución de la media de la escala EVA en el total de los procedimientos realizados en las sucesivas revisiones.

### 5.7.- Resultados en la escala EVA en ambos grupos de tratamiento en las sucesivas consultas de seguimiento.

Se han establecido, al igual que en el caso anterior de la escala HDSS, cuatro pares. Par 1 entre EVA basal y EVA al mes, par 2 entre EVA basal y EVA a los 6 meses, par 3 entre EVA basal y EVA a los 9 meses, y par 4 entre EVA basal y EVA >9 meses.

A medida que van pasando los meses, la N va disminuyendo ya que algunos pacientes de ambos grupos han precisado nueva infiltración con toxina.

Las diferencias en los tres primeros pares son significativas en ambos grupos tal como observamos en la tabla, siendo no significativas en el par 4 entre EVA Basal y EVA >9 meses tanto en el grupo de 50 U como en el grupo de 100 U. Tabla 20.

	50 U				100 U			
	N	Media	Desviación típica	<i>p</i>	N	Media	Desviación típica	<i>p</i>
<b>PAR 1</b>				0,001				0,001
<b>EVA basal</b>	40	7,423	1,137		42	7,341	1,219	
<b>EVA a 1 mes</b>	40	1,730	1,498		42	1,607	1,369	
<b>PAR 2</b>				0,001				0,001
<b>EVA basal</b>	39	7,356	1,071		42	7,341	1,219	
<b>EVA a 6 meses</b>	39	3,903	2,42		42	4,820	2,122	
<b>PAR 3</b>				0,001				0,001
<b>EVA basal</b>	28	7,254	1,008		24	7,308	1,280	
<b>EVA a 9 meses</b>	28	4,646	2,214		24	5,658	2,094	
<b>PAR 4</b>				0,181				0,228
<b>EVA basal</b>	18	7,061	1,199		12	7,050	0,862	
<b>EVA &gt;9 meses</b>	18	6,383	1,916		12	6,575	1,239	

Tabla 20: Resultados de la media, desviación estándar y significación estadística en la escala EVA en ambos grupos de tratamiento en la evaluación basal y en las sucesivas revisiones realizadas durante el seguimiento.

La evolución de la media en la escala EVA en las diferentes revisiones realizadas durante el seguimiento en ambos grupos de tratamiento se muestra en la figura 31.

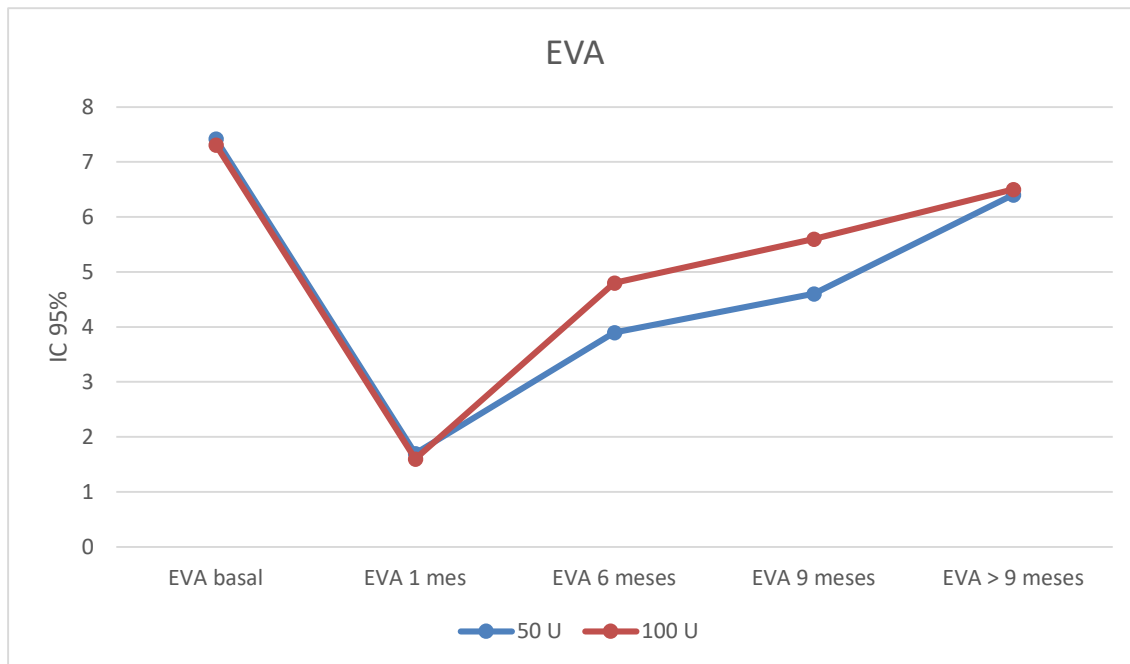


Figura 31: Evolución de la media en la escala EVA en las diferentes revisiones realizadas en ambos grupos de tratamiento.

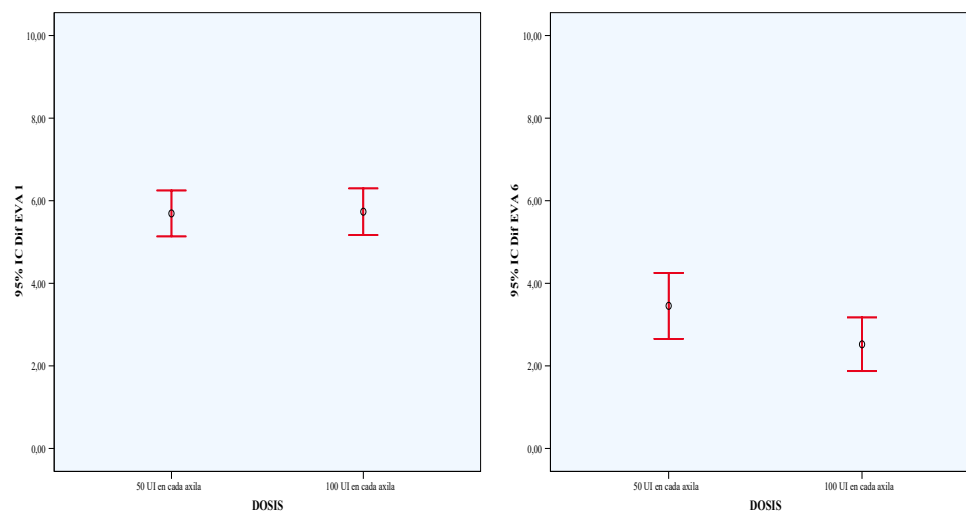
### 5.8.- Diferencia en la escala EVA entre ambos grupos de tratamiento en cada uno de los pares

En la tabla 21, se expone el número de procedimientos en los que los pacientes permanecían con control de la sudoración en cada una de las revisiones. Se recogen las diferencias entre la media/desviación típica basal y la media/desviación típica al mes, a los 6 meses, a los 9 meses y a >9 meses, siendo estas diferencias entre ambos grupos no significativas.

	N	Media/desviación típica	Significación
Diferencia EVA al mes			0,916
50 U	40	5,7+-1,7	
100 U	42	5,7+-1,8	
Diferencia EVA 6			0,070
50 U	39	3,4+-2,5	
100 U	42	2,5+-2,1	
Diferencia EVA 9			0,119
50 U	28	2,6+-2,3	
100 U	24	1,6+-2	
Diferencia EVA>9			0,743
50 U	18	0,7+-2	
100 U	12	0,5+-1,3	

Tabla 21: Diferencia en la escala EVA entre la media basal y las medias de las sucesivas consultas de seguimiento en ambos grupos.

Los resultados anteriores se muestran gráficamente en la figura 32.



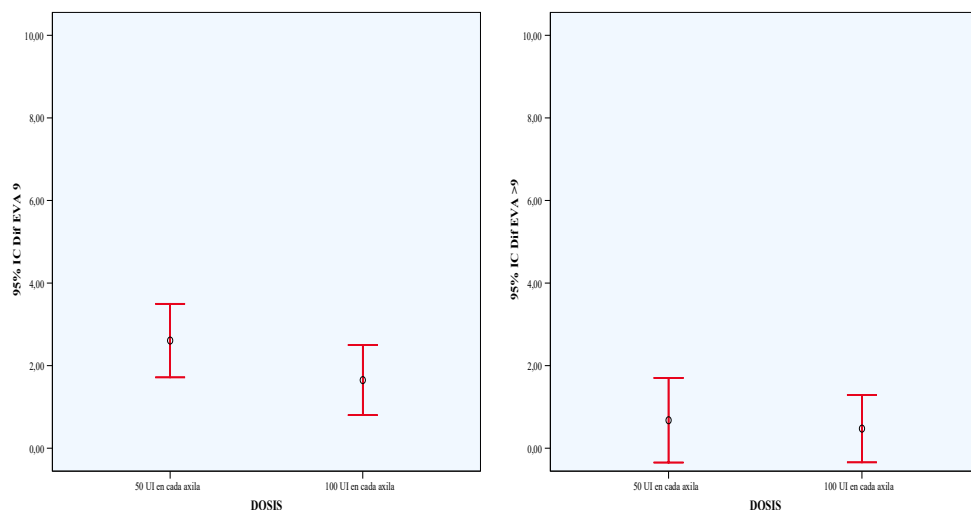
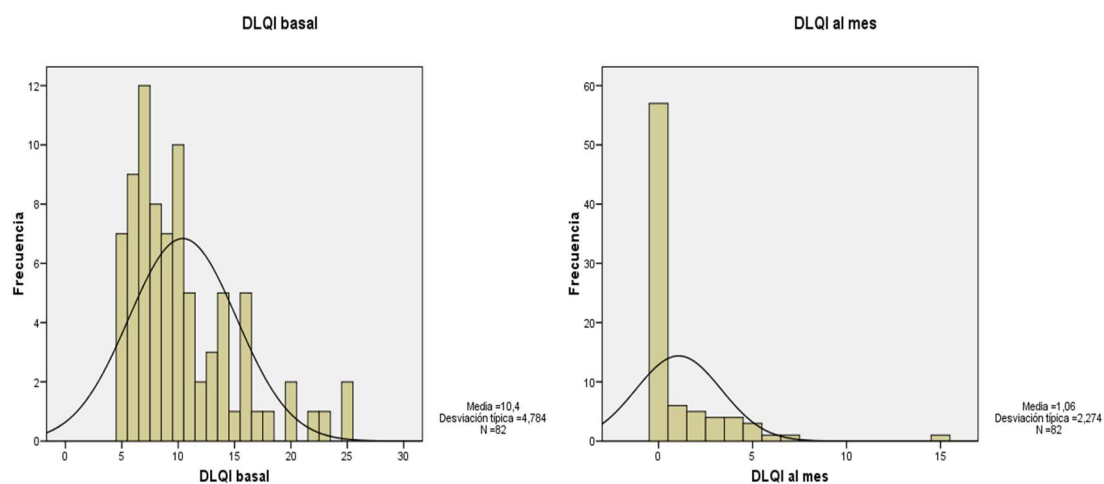


Figura 32: Representación gráfica de la diferencia en la escala EVA entre la media/desviación estándar basal y al mes, a los 6 meses, a los 9 meses y a >9 meses en ambos grupos de tratamiento.

### 5.9.- Resultados globales de la media de la escala DLQI en las sucesivas revisiones realizadas.

La evolución de la media de la escala DLQI en el total de los procedimientos realizados se muestra en la figura 33. Observamos como disminuye desde el valor basal hasta 1,16+2,3 al mes del tratamiento, y va aumentando progresivamente hasta ser de 8,9+6,16 en las revisiones realizadas a partir de los 9 meses, aún con resultados inferiores a los basales.



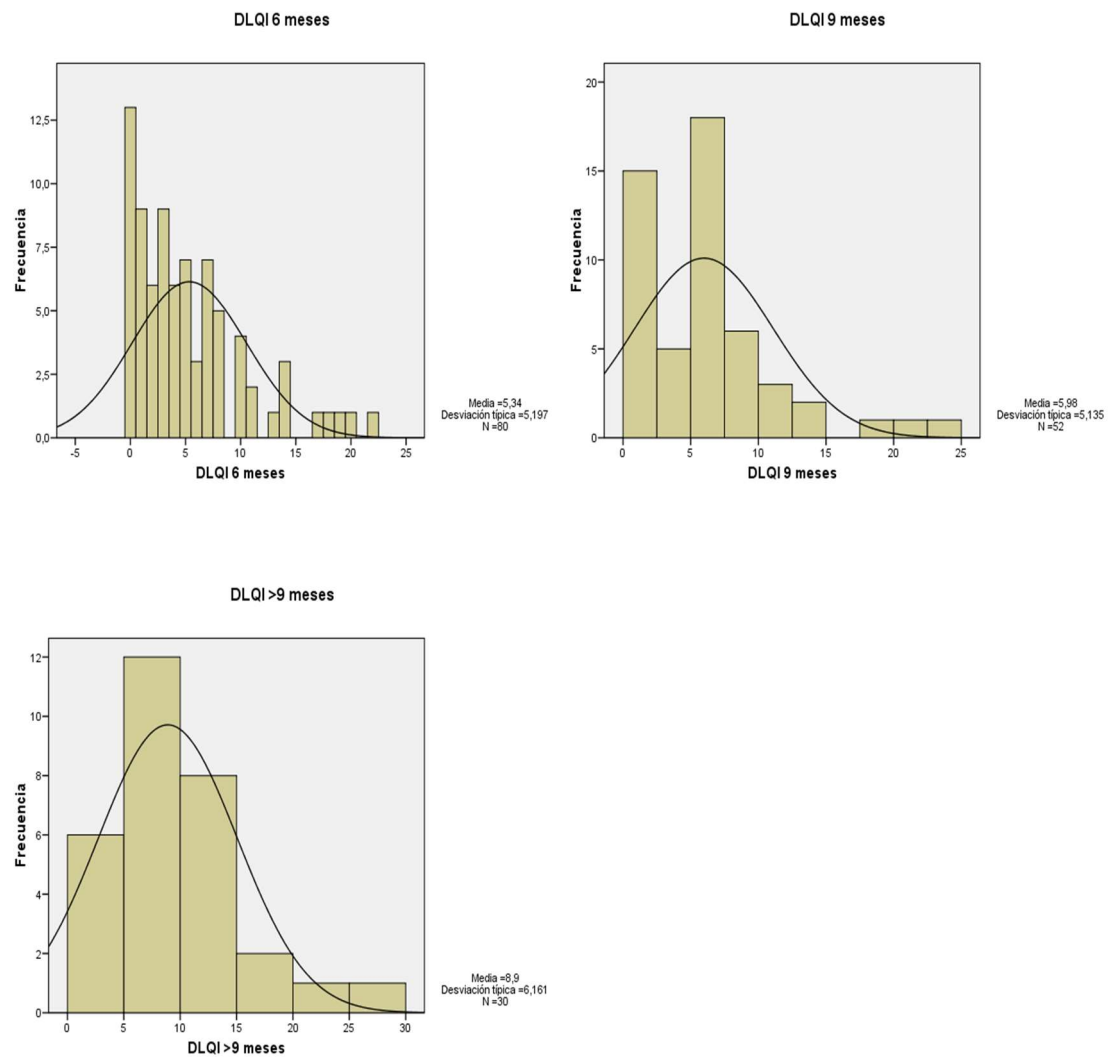


Figura 33: Evolución de la media de la escala DLQI en el total de los procedimientos realizados en las sucesivas revisiones.

### 5.10.- Resultados en la escala DLQI en ambos grupos de tratamiento en las revisiones realizadas

En la tabla 22 se muestran las diferencias en la escala DLQI en los cuatro pares definidos. Las diferencias en los tres primeros pares son significativas en ambos



grupos, siendo no significativas en el par 4 entre DLQI basal y DLQI >9 meses tanto en el grupo de 50 U como en el grupo de 100 U.

	50 U				100 U			
	N	Media	Desviación típica	<i>p</i>	N	Media	Desviación típica	<i>p</i>
<b>PAR 1</b> DLQI basal	40	11,50	5,910	0,001	42	9,41	3,13	0,000
	DLQI 1 mes	40	1,05		2,640	42	1,1	
<b>PAR 2</b> DLQI basal	39	11,45	5,972	0,001	42	9,41	3,13	0,000
	DLQI 6 meses	39	5,13		6,086	42	5,61	
<b>PAR 3</b> DLQI basal	28	11,43	5,953	0,001	23	8,87	3,21	0,003
	DLQI 9 meses	28	5,68		6,165	23	6,22	
<b>PAR 4</b> DLQI basal	18	11,06	5,985	0,105	12	8,50	2,78	0,873
	DLQI >9 meses	18	9,28		7,805	12	8,33	

Tabla 22: Resultados de la media, desviación estándar y significación estadística en la escala DLQI en ambos grupos de tratamiento en la evaluación basal y en las sucesivas revisiones realizadas durante el seguimiento.

La evolución de la media en la escala DLQI en las diferentes revisiones realizadas durante el seguimiento en ambos grupos de tratamiento se muestra en la figura 34.

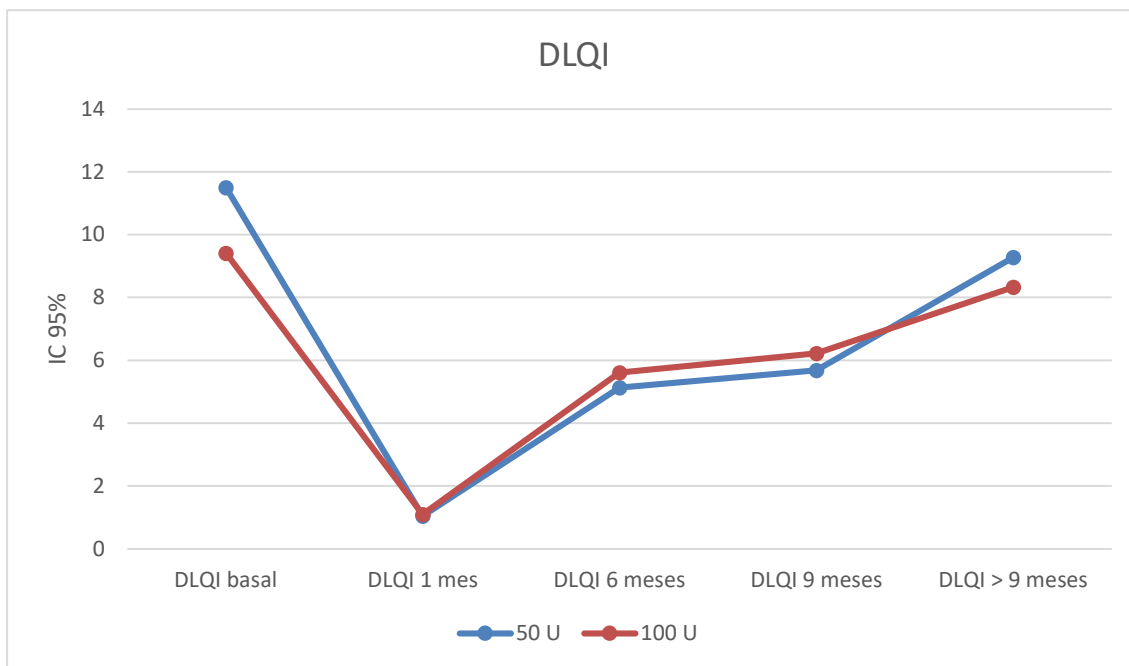
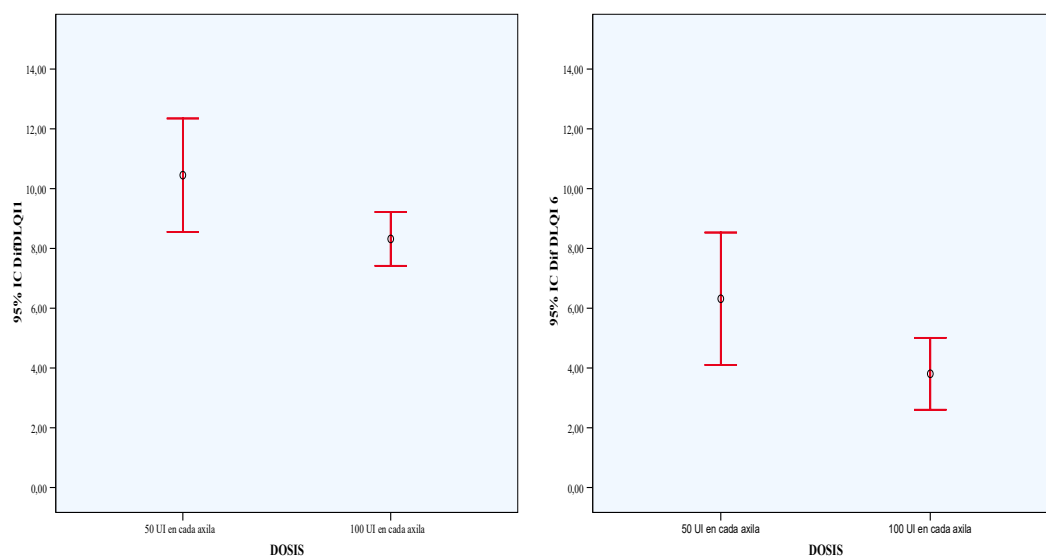


Figura 34: Evolución de la media en la escala DLQI en las diferentes revisiones realizadas en ambos grupos de tratamiento.

La diferencia en la media en la escala DLQI entre ambos grupos de tratamiento se muestra en la figura 34.



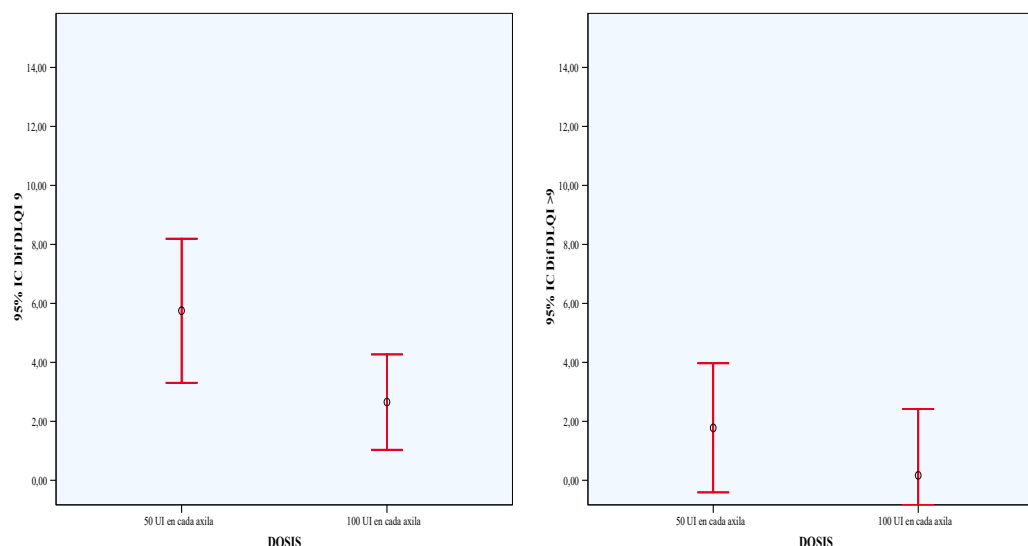


Figura 3: Representación gráfica de la diferencia en la escala DLQI entre la media/desviación estándar basal y al mes, a los 6 meses, a los 9 meses y a >9 meses en ambos grupos de tratamiento.

## 6.- ESCALA DE IMPRESIÓN DE MEJORÍA GLOBAL DEL PACIENTE (PGI-I)

En la tabla 23, se muestran los resultados de la escala de mejoría global del paciente, escala PGI-I, administrada al final de cada uno de los 82 procedimientos, tanto de forma global como en función de que la dosis administrada fuera 50 U o 100 U de toxina botulínica por axila.

Se observa como en ambos grupos la práctica totalidad de los pacientes refirieron encontrarse “mucho mejor” o “muchísimo mejor” que antes del tratamiento, no habiendo ningún paciente en el que el resultado no fuera positivo, siendo la diferencia entre ambos grupos de dosis no significativa.

ESCALA PGI-I		DOSIS		TOTAL	p
		50 U en cada axila	100 U en cada axila		
1	recuento	33	34	67	0,441
	%	82,5%	81,0%	81,7%	
2	recuento	6	8	14	
	%	15,0%	19,0%	17,1%	
3	recuento	1	0	1	
	%	2,5%	0,0%	1,2%	
Total	recuento	40	42	82	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 23: Número y porcentaje de procedimientos de las diferentes puntuaciones de la escala PGI-I en ambos grupos de tratamiento.

Los resultados anteriores quedan representados en figura 35, mostrando satisfacción en todos los procedimientos, con un porcentaje mayor al 80% de resultado "1" en ambos grupos.

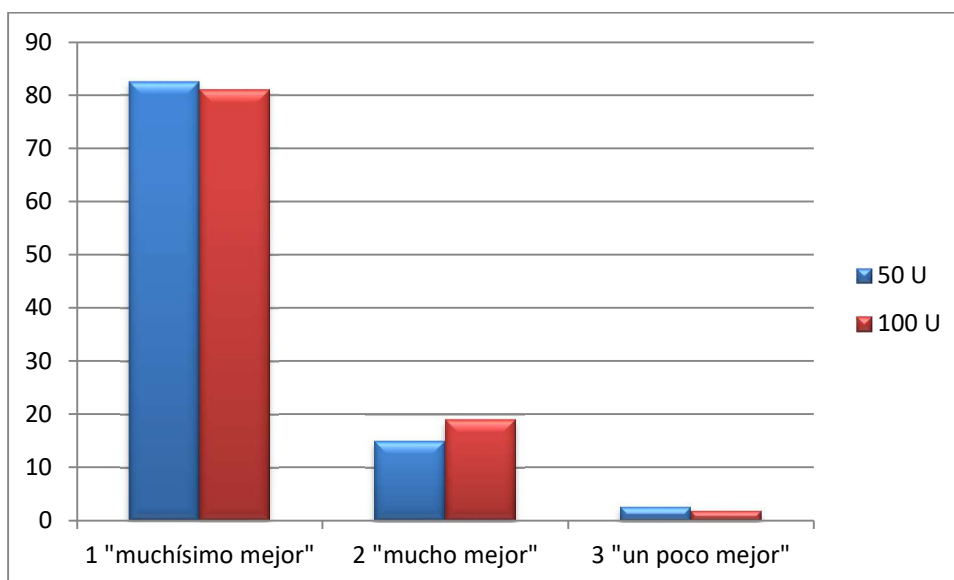


Figura 35: Porcentaje de las diferentes puntuaciones de la escala PGI-I según la dosis de toxina aplicada en cada axila.



# DISCUSIÓN



La hiperhidrosis primaria es una afección frecuente que produce un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes, interfiriendo en su vida social, laboral y familiar.

Se ha aceptado que su frecuencia está subestimada, ya sea porque los pacientes no consultan este problema o porque no es diagnosticado por los profesionales de la salud. Doolittle en 2016 describe que solo el 51% de los pacientes con hiperhidrosis habían consultado a su médico, y de estos, solo el 53% fueron diagnosticados de hiperhidrosis<sup>48</sup>.

Glaser et al. informan que el 85% de los pacientes con hiperhidrosis esperaron más de 3 años antes de consultar a un médico, y casi la mitad de ellos más de 10 años<sup>220</sup>.

Esta demora en la consulta debe hacernos reflexionar sobre la importancia que se le debe dar tanto por parte de los pacientes como por parte del personal médico a una patología que a pesar de no ser grave, estigmatiza al paciente y le reduce su calidad de vida, colaborando con nuestro estudio a promover una mejor comprensión del trastorno para proporcionar la atención y el tratamiento más adecuado<sup>221</sup>.

Después de toda la búsqueda bibliográfica, y a pesar de que son varias las publicaciones que utilizan dosis variables de onabotulinum toxina para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria severa, hemos encontrado muy pocos artículos en los que se haga una comparación entre dosis diferentes, reduciendo la posibilidad de cotejar nuestros datos con los de otros investigadores.

## **1.- DISCUSIÓN SOBRE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

La población de nuestro estudio han sido los pacientes derivados a consultas externas del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario Río Hortega, pertenecientes al área de salud de Valladolid Oeste.



### 1.1.- Discusión sobre la edad

La edad media de los pacientes fue de 33,4 años con una desviación estándar de 10,2, con un rango de edad entre 15 años del paciente más joven y 52 años del paciente de mayor edad. Estos resultados son similares a los publicados por Brehmer<sup>222</sup>, que describe en su grupo de estudio una edad media de 32± 9,5 años, con un rango de edad entre 16 y 65 años, este último dato superior al encontrado en nuestra serie, y también similares a los publicados por Hasimoto, con una edad media de 33,9± 17,3 años<sup>223</sup>.

Resultados diferentes son los descritos por Lynch, con edades medias superiores con valores de 37,6 años ± 8,82<sup>224</sup>, frente a poblaciones más jóvenes como las descritas por Shayesteh<sup>225</sup>, que informa de una edad media en su muestra de 27,9±9,9 años.

De forma general, se ha descrito un inicio temprano de la clínica de hiperhidrosis, en la infancia y la adolescencia, encontrando en los grupos de estudio medias de edad más altas quizá porque, como hemos comentado con anterioridad, los pacientes tardan muchos años en acudir al médico para consultar por esta patología. Un inicio típico de los síntomas generalmente se observa en individuos de 14 a 25 años, habiéndose considerado por algunos autores que la intensidad se reduce con el paso de los años. En nuestro estudio, el 32,3 % de los pacientes refirieron un inicio de la clínica por debajo de los 10 años, y un 44,8% entre los 10 y los 20 años, siendo solo el 12,9% restante los que referían un inicio más tardío de la hiperhidrosis, con edades superiores a 20 años.

Por esta razón, algunos autores, concluyen que toda manifestación de hiperhidrosis en pacientes mayores de 60 años, si tiene una distribución unilateral o asimétrica, si aparece durante el sueño o si se asocia a otros síntomas sistémicos debe impulsar a los médicos a buscar causas secundarias de la enfermedad<sup>226</sup>. Las causas secundarias más frecuentes son los trastornos endocrinos (como la diabetes mellitus, el hipertiroidismo y el hiperpituitarismo), seguidos de los trastornos neurológicos<sup>118</sup>.

Otros autores sin embargo informan que la gravedad de los síntomas de la sudoración no mejora con la edad, sino que permanece igual o empeora<sup>55</sup>.

## **1.2.- Discusión sobre la distribución por sexo**

En cuanto a la distribución por sexo, nosotros encontramos un porcentaje mayor de mujeres que de hombres, concretamente del 80,6 %, datos similares a los descritos por autores como Lynch, con un porcentaje de mujeres del 83% del total de 75 pacientes incluidos en su estudio<sup>224</sup>.

Otros autores, sin embargo, informan de diferencias menos marcadas entre ambos sexos. Glaser et al<sup>227</sup> en 2019, describen un porcentaje de mujeres del 55,3% muy inferior al de nuestra muestra, resultados muy similares a los encontrados por Castiglione<sup>228</sup> en 2024, con una proporción del 58% de mujeres frente al 42% de hombres.

Tanto hombres como mujeres ven afectada su vida social, familiar y sus relaciones personales con la aparición de hiperhidrosis, modificando su actitud ante la vida. Pero mientras las mujeres ven alterada su apariencia femenina y su imagen corporal por la hiperhidrosis<sup>229</sup>, y por tanto tienden a buscar ayuda más pronto, los hombres se sienten menos comprendidos, con imagen de suciedad y sienten más vergüenza a la hora de revelar su problema, por lo que habitualmente tratan de ocultarlo y piden menos ayuda médica<sup>230</sup>, situación que también puede explicar ese mayor porcentaje de mujeres frente a hombres observado en muchos de los artículos publicados sobre el tema, incluido el nuestro.

## **1.3.- Discusión sobre la localización de la hiperhidrosis**

En cuanto a la localización de la hiperhidrosis todos nuestros pacientes tenían hiperhidrosis axilar dado que era la localización objeto del estudio. De los 31 pacientes, 17 pacientes (54,8%) asociaban hiperhidrosis palmar y plantar, coexistiendo estas tres localizaciones en 16 pacientes (51,6%).

La hiperhidrosis primaria multifocal es más común de lo que se creyó inicialmente. Glaser en 2016<sup>55</sup> estudió la prevalencia de hiperhidrosis primaria multifocal, con 3 o más localizaciones afectadas, estableciéndola en un 81% de los

pacientes encuestados, similares a los descritos por Braganca con hiperhidrosis en más de una localización en un 78,1% de los pacientes que consultaron en dermatología<sup>77</sup>.

Por sitio de afectación, autores como Fujimoto<sup>59</sup> encuentran una prevalencia 1,7 veces mayor en mujeres que en hombres cuando la afectación es axilar, razón que puede explicar un mayor porcentaje de mujeres en nuestra muestra. En el caso de hiperhidrosis en cabeza/cara, estos mismos autores encuentran una prevalencia más alta en hombres que en mujeres.

#### **1.4.- Discusión sobre los antecedentes familiares**

Del total de la muestra estudiada, encontramos que el 51,6% de los pacientes tenían una historia familiar de hiperhidrosis, resultados algo superiores a los de otros autores como Henning et al<sup>46</sup>, con porcentajes de entre el 35 y el 45%, y a los encontrados por Mohammad A Abusailik<sup>37</sup> que describen antecedentes familiares positivos en el 35% de los pacientes.

Naumann en el estudio realizado en un total de 320 pacientes con hiperhidrosis axilar severa, encontró antecedentes familiares en un 38 % de los pacientes<sup>231</sup>.

Autores como Shayesteh informan de antecedentes familiares de hiperhidrosis en casi la mitad de los pacientes estudiados, concretamente en el 48%<sup>225</sup>, resultados también similares a los descritos por Lima<sup>60</sup> en 2015, con un 45% de pacientes con dichos antecedentes.

Otros autores sin embargo han publicado antecedentes familiares en el 85% de los pacientes de su estudio, porcentajes mucho más altos que los encontrados en nuestra serie<sup>232</sup>.

#### **1.5.- - Discusión sobre la ocupación laboral**

En nuestra muestra los pacientes desarrollaban actividades laborales muy diversas. Tres de los pacientes no registraron su actividad laboral. En el resto, el grupo

más numeroso fue el de estudiantes en un 18%, 21 trabajaban fuera de casa (75%) y 2 de los pacientes no trabajaban (7%). En la revisión de la bibliografía solo hemos encontrado alusión a la ocupación laboral de los pacientes en el artículo de Castiglione<sup>228</sup>, con datos concordantes con los de nuestro estudio, en el que informa de un 67,9% de pacientes que trabajaban frente al 14,8% de estudiantes.

## 2.- DISCUSIÓN SOBRE MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Como hemos comentado anteriormente el diagnóstico de hiperhidrosis es clínico, no siendo necesarias pruebas de laboratorio adicionales excepto que se sospeche que pueda tratarse de una hiperhidrosis secundaria, realizando en ese caso, analíticas y pruebas radiológicas que puedan acercarnos al diagnóstico de la patología causante de la hiperhidrosis.

En nuestro estudio, el diagnóstico fue clínico, presentando todos nuestros pacientes una hiperhidrosis primaria, no siendo necesarias otras pruebas complementarias.

Una vez realizado el diagnóstico el siguiente paso es establecer la gravedad de la hiperhidrosis, utilizando por nosotros la escala HDSS y la escala EVA, apoyándonos en estudios clásicos como el de Solish<sup>70</sup> de 2007, que consideran que tanto la gravimetría como la evaporimetría se usan en entornos de investigación para medir la cantidad de sudor que se produce, pero no son utilizadas en la práctica clínica habitual.

Se ha descrito la existencia de una discrepancia entre el método subjetivo y objetivo de evaluación de la sudoración<sup>233</sup>. Hay que tener en cuenta que la gravimetría se realiza en un momento concreto, en la consulta, a una temperatura determinada, de tal manera que las condiciones ambientales no siempre reproducen lo que sucede en la vida real durante las 24 horas del día, lo que puede conducir a resultados no extrapolables, puesto que la transpiración puede cambiar a lo largo del día en respuesta a factores desencadenantes como pueden ser la temperatura o el estrés. Las escalas de valoración subjetivas incluyen los aumentos en la producción del sudor que se producen a lo largo de todo el día, pudiendo representar mejor las variaciones que experimentan los pacientes.

En este punto es importante tener en cuenta que el Test de Minor no constituye una prueba para valorar la gravedad de la hiperhidrosis, si no que sirve para determinar el tamaño de la zona hiperhidrótica a tratar, utilizándolo por nosotros solo en aquellos casos en los que no se pudo delimitar claramente la zona de sudoración excesiva mediante la inspección visual, en concordancia con lo informado por otros autores<sup>36</sup>.

### 3.- DISCUSIÓN SOBRE LA DOSIS UTILIZADA

No existe un consenso claramente establecido sobre los protocolos de infiltración de toxina en la hiperhidrosis axilar primaria severa, habiendo variaciones en la dosis de onabotulinum toxin utilizada por axila.

Dos ensayos clínicos fueron incluidos en el programa de desarrollo clínico de onabotulinum toxin A.

Naumann y Lowe en 2001<sup>231</sup> realizaron el primer ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, controlado por placebo y multicéntrico para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar severa con toxina botulínica, incluyendo pacientes de 17 clínicas situadas en Bélgica, Alemania, Suiza y Reino Unido. Reclutaron un total de 465 pacientes de entre 18 y 75 años. La hiperhidrosis se evaluó mediante pruebas gravimétricas incluyendo 320 pacientes que produjeron  $\geq 50$  mg de sudor por axila durante cinco minutos, estando en reposo y a temperatura ambiente.

Del total de los pacientes incluidos en el estudio, 242 recibieron 50 U por axila de toxina botulínica tipo A (Botox®) y 78 pacientes se asignaron al grupo de placebo. Definieron a los pacientes que respondieron al tratamiento como pacientes con una reducción de  $>50\%$  desde el inicio en la sudoración axilar medida graviméricamente. Hay que tener en cuenta que la escala HDSS utilizada ampliamente en la literatura científica para evaluar la gravedad de la hiperhidrosis fue desarrollada posteriormente.

La dosis utilizada de toxina fue de 50 U en base a estudios previos con muy pocos pacientes que habían utilizado dosis de entre 30 y 100 U por axila, concluyendo

que aunque la dosis elegida fue segura y efectiva en la población estudiada, algunos pacientes pueden necesitar ajuste de dosis.

Odderson en 2002, siguiendo la línea anterior, realiza un estudio doble ciego, controlado con placebo, en dieciocho pacientes, para evaluar los beneficios de la infiltración de 50 U de toxina tipo A, Botox, encontrando mejorías durante al menos 5 meses<sup>234</sup>.

Posteriormente Heckman en 2005 y basándose en estudios previos, destacó los efectos benéficos de la toxina botulínica en esta patología, pero incidiendo en la falta de datos para establecer la relación dosis-eficacia. Planteó entonces un estudio en 43 pacientes con hiperhidrosis axilar tratados con dos dosis diferentes de toxina, en este caso abobotulinumtoxin (Dysport®), al considerar la no posibilidad de comparar toxinas diferentes al ser estas no intercambiables. Concluyó que ambas dosis eran igualmente efectivas<sup>235</sup>.

Lowey et al en 2007, realizan un estudio con un total de 322 sujetos con hiperhidrosis axilar primaria severa evaluada mediante la escala HDSS, distribuyéndolos en tres grupos de tratamiento, según que se infiltraran 50U de onabotulinumtoxinA, 75U o placebo. Concluyeron que aunque no observaron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento entre ambas dosis, existe la posibilidad de que algunos sujetos con mayor superficie de sudoración axilar puedan beneficiarse de la dosis de 75 U<sup>236</sup>.

El Comité Asesor Canadiense de Hiperhidrosis<sup>70</sup> formado por ocho expertos, establece en 2007 una serie de recomendaciones para el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la hiperhidrosis primaria tanto a nivel axilar, palmar, plantar como craneofacial. En la región axilar recomiendan inyectar por vía intradérmica una dosis de 50 a 100 U/axila según la respuesta del paciente y según la superficie de afectación, pudiendo las áreas más grandes requerir dosis mayores.

Lewis P Stolman y colaboradores<sup>10</sup> en 2008 hacen referencia a la infiltración de 50 UI de toxina botulínica consiguiendo una reducción de la sudoración durante 6 meses, así como la infiltración de dosis mayores consiguiendo alargar la respuesta hasta los 15 meses.

Otro estudio para evaluar la eficacia de la dosis de 50U y 100 U de onabotulinumtoxina fue planteado por Dressler en 2013<sup>237</sup>. Para ello infiltraron 50 U en una axila y 100 U en la otra axila en 51 pacientes con hiperhidrosis axilar, evaluando la mejoría en una escala de autoevaluación global de 4 ítems (0, sin efecto; 1, efecto menor; 2, buen efecto; 3, excelente efecto), no encontrando diferencias del efecto terapéutico entre ambas axilas.

Publicaciones posteriores al planteamiento de nuestro estudio, siguen describiendo la posibilidad de utilizar dosis de 50U o 100 U de onabotulinumtoxin A, administradas por vía intradérmica, para la hiperhidrosis axilar severa<sup>238</sup>. Otros autores en estudios recientes utilizan dosis intermedias, como es el caso de Kim que infiltra 65 U de toxina en cada axila<sup>239</sup>.

Grove en su estudio de 2024, utiliza dosis superiores de toxina en pacientes con axilas grandes<sup>152</sup> o con volumen de sudoración muy importante.

En una línea contraria a lo comentado hasta ahora, Siri-Archawawat et al en 2023, realizan un estudio para determinar si dosis más bajas de las publicadas hasta el momento podían producir beneficios similares. Para ello reclutan a 12 pacientes con hiperhidrosis axilar a los que les infiltran 25 U de onabotulinum toxina en una axila y 50 U en la otra axila, no encontrando diferencias en la tasa de producción del sudor ni en las puntuaciones de satisfacción entre ambas dosis. Concluyen, que las dosis bajas se asocian con resultados de eficacia y seguridad similares a las dosis convencionales en el tratamiento primario de la hiperhidrosis axilar<sup>240</sup>.

#### **4.- DISCUSIÓN SOBRE LA DILUCIÓN DE LA TOXINA**

Como hemos comentado con anterioridad, la toxina botulínica tipo A utilizada fue onabotulinumtoxinA (BOTOX, Allergan, Inc., Irvine, CA, EE.UU.), en la presentación de 100 U por vial, diluida en 2 ml de solución salina al 0,9%.

No hay consenso sobre los protocolos de dilución de la onabotulinumtoxinA para el tratamiento de la hiperhidrosis primaria, pudiéndose preparar utilizando de 1 a 10

ml de solución salina fisiológica<sup>224, 241-243</sup>, aunque la mayoría de los clínicos utilizan de 2 a 5 ml<sup>244</sup>.

La ficha técnica de Botox®informa de la reconstitución de la toxina botulínica con suero fisiológico, pero no indica el volumen a utilizar, por lo que en nuestro estudio la dilución se realizó siguiendo el método utilizado por autores como Glaser A<sup>245</sup>.

Algunos autores han diluido la toxina botulínica con lidocaína al 2% en vez de con suero fisiológico con el objetivo de disminuir el dolor durante el proceso de inyección. Para ello infiltraron en una axila la toxina reconstituída con suero salino y en la otra la toxina reconstituída con lidocaína, concluyendo que la dilución con lidocaína se asocia con una reducción significativa del dolor, con la misma eficacia, tolerancia y seguridad<sup>246, 247</sup>.

Durante el procedimiento, la toxina se reconstituyó inmediatamente antes de la infiltración, utilizando todo el vial de 100 U y no generando ningún sobrante. Shayestehet al<sup>248</sup> en 2023 publicaron un estudio con 106 pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad de la congelación de toxina botulínica ya reconstituída con suero fisiológico comparándola con toxina recién preparada. Para ello reclutó a 106 pacientes a los que infiltró en la axila derecha la toxina recién preparada y en la izquierda la toxina descongelada, no encontrando diferencias ni en la eficacia, evaluada mediante la escala HDSS y la escala EVA, ni en la seguridad para abobotulinum ni para onabotulinum.

## 5.- DISCUSIÓN SOBRE LA TÉCNICA DE INFILTRACIÓN

Para la infiltración la zona de hiperhidrosis se delimitó mediante inspección visual en aquellos pacientes con hiperhidrosis visible en el momento de la infiltración de toxina, y con el Test de Minor en aquellos que no pudieron delimitar visualmente la zona de hiperhidrosis.

No existe consenso sobre el número de puntos de infiltración de toxina botulínica en la axila. Recientemente se han publicado buenos resultados inyectando la toxina en menos puntos de los realizados clásicamente<sup>240</sup>.



El objetivo es realizar múltiples infiltraciones distribuidas uniformemente en forma de cuadrícula por toda la zona axilar para garantizar una cobertura completa<sup>228</sup>, con una separación entre inyecciones de 1-2 cm.

En nuestro estudio, al igual que Rosen et al<sup>249</sup>, la infiltración se realizó en 10 puntos, sobre la base de otros estudios que realizan de 10 a 15 infiltraciones por axila<sup>231, 236, 245</sup>, en cada uno de los cuales se infiltraron 5 U (para la dosis de 50 U por axila) o 10 U (para la dosis de 100 U por axila) de toxina.

La infiltración debe realizarse mediante inyecciones intradérmicas en la unión dermo-subcutánea, a una profundidad que dependerá de la localización de la zona hiperhidrótica.

En la axila, se recomienda administrar la toxina en la unión dermo-subcutánea que se encuentra en esta localización a unos 2 mm de profundidad<sup>236</sup>, mientras que en otras zonas como las plantas de los pies puede localizarse a 4,5 mm de profundidad<sup>241</sup>. La precisión de la infiltración es difícil, con estudios que informan que no han encontrado diferencias en la eficacia de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar cuando se administra por inyección subcutánea o intradérmica<sup>30, 240</sup>.

La aguja se insertó en un ángulo de aproximadamente 30°-45° con respecto a la superficie de la dermis, posición también utilizada por otros autores<sup>244</sup>.

## 6.- DISCUSIÓN SOBRE LAS ESCALAS

### 6.1.- HDSS

En la valoración de los pacientes que presentan hiperhidrosis, independientemente de cual sea la localización, es crucial determinar la severidad de la misma.

La escala más utilizada es la escala HDSS, escala fácil y rápida de cumplimentar, lo que facilita su uso tanto a nivel de investigación como en la práctica

clínica habitual, permitiendo un enfoque adecuado del tratamiento así como una evaluación postratamiento. Su amplia difusión a nivel mundial proporciona una herramienta útil para la comparación de los resultados entre las diferentes investigaciones clínicas.

Como comentamos anteriormente consta de una sola pregunta con cuatro posibles respuestas, incluyendo en nuestro estudio a aquellos pacientes con un grado severo de hiperhidrosis (puntuación 3 o 4).

Tras el tratamiento, se consideró como buen resultado una disminución de un punto respecto de la puntuación basal de la escala HDSS.

En nuestro estudio la puntuación media en la escala HDSS en la visita inicial, previa a la infiltración, fue de 3,2 con una desviación estandar de 0,4. Estos resultados son similares a los encontrados por Rummaneethorn<sup>250</sup>, con una media de 3,10 (+- 0,44), y superiores a los informados por Budamakuntla<sup>241</sup>, con HDSS media basal de 2,95.

La puntuación basal en la escala HDSS en nuestra serie fue 3 en el 78% de los procedimientos, siendo en el 22 % restante de 4. Glaser et al<sup>227</sup> encuentran en su serie puntuaciones de 4 en la escala HDSS algo superiores a las nuestras, concretamente del 36,5%, teniendo el 63,3% restante una puntuación de 3. Lee et al<sup>251</sup> en su muestra informan de un mayor porcentaje de puntuación 3 en esta escala que de puntuación 4, 89% frente al 11%.

Kouris<sup>252</sup> en su estudio informa de afectación intolerable y que siempre interfiere en las actividades de la vida diaria, HDSS 4, en el 63,9% de los pacientes.

La media basal en la escala HDSS en el grupo tratado con 50 U fue de 3,25 +- 0,44, disminuyendo al mes a 1,20+- 0,46. A medida que fueron pasando los meses la puntuación fue aumentando, aunque en la revisión posterior a los 9 meses seguían siendo inferiores a la media basal. De esta forma, a los 6 meses la media de la escala HDSS era de 1,92+-0,9, a los 9 meses era de 2,18+-0,94 y por encima de 9 meses fue de 2,78+-0,64. Estos resultados son algo inferiores a los descritos por Eid RO et al<sup>253</sup>, que infiltran 50 U de una toxina botulínica tipo A producida en China (Refinex<sup>®</sup>, *Shandong Bioresearchinstitute, China*), con valores de la media en la escala HDSS a los 6 meses de 1,76 +-0,56, y a los 12 meses de 2,47+- 0,51.

En el grupo tratado con 100 U, los resultados son algo inferiores a los encontrados en el grupo de 50 U, pero sin diferencias significativas entre ambos. Así, al mes la media era de  $1,22 \pm 0,47$ , a los 6 meses de  $2,24 \pm 0,76$ , a los 9 meses de  $2,50 \pm 0,78$  y por encima de 9 meses de  $3 \pm 0,42$ , este último valor aún inferior a la media basal que fue de  $3,2 \pm 0,40$ .

Al mes del tratamiento, la disminución media de la escala HDSS fue de  $2,1 \pm 0,6$  puntos en el grupo de 50 U, y de  $1,9 \pm 0,5$  en el grupo de 100 U, lo que representa una reducción de aproximadamente el 80% de la cantidad de sudor producida.

En el grupo de 50 U de toxina infiltrada el 97,5 % de los pacientes referían un grado de hiperhidrosis leve o moderado, concretamente el 83% puntuaba 1 en la escala HDSS y el 15% puntuaba 2. En el grupo de 100 U de toxina, el 81% de los pacientes puntuaba 1 y el 16,7% puntuaba 2.

Solo en uno de los procedimientos realizados tanto en el grupo de 50 U como en el grupo de 100 U no se consiguió el objetivo marcado de disminución de 1 punto en la escala HDSS respecto de la puntuación basal.

Estos resultados son algo superiores a los descritos por Glaser et al<sup>245</sup>, con puntuaciones de 1 o 2 al mes del tratamiento en el 92,9% de los pacientes infiltrados con 50 U de toxina por axila. Solish et al<sup>254</sup>. encontraron puntuaciones de 1 o 2, en la revisión a las 4 semanas del tratamiento, en el 85% de los pacientes de los pacientes tratados con 50 U de onabotulinumtoxin A.

A los 6 meses, se mantuvo una disminución de  $1,3 \pm 0,9$  en el 97,5% de los pacientes del primer grupo y de  $0,9 \pm 0,7$  en el 100% de los pacientes del grupo de la toxina de 100 U. Estos resultados con mejoría significativa durante al menos 6 meses son similares a los descritos por autores como Naumann<sup>231</sup> o Stolman LP<sup>10</sup>, sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, al contrario de lo descrito por estos últimos que consiguieron prolongar la respuesta con la infiltración de dosis superiores a 50 U por axila.

Badamarunkua<sup>241</sup> informa de disminuciones superiores a las encontradas por nosotros en la media de HDSS a los 6 meses después de la infiltración de 50 U de

toxina por axila, concretamente de 1,6 puntos. También con dosis de 50 U, Ibrahim et al<sup>255</sup>, informan de descenso de la puntuación media en la escala HDSS a los 6 meses de 1,85 puntos.

Campanati et al<sup>256</sup>, en un estudio con 79 pacientes con hiperhidrosis axilar o palmar, encuentran que un 69,6% de los pacientes tratados con toxina botulínica tenían puntuaciones de 1 o 2 en la escala HDSS a los 6 meses del tratamiento.

## 6.2.- EVA

Aunque la escala HDSS es la más frecuentemente utilizada para la cuantificación de la severidad de la hiperhidrosis, también se ha utilizado la escala visual analógica por algunos autores<sup>131,257</sup>. Woloster et al en 2012<sup>120</sup>, consideraron que valores de 0 a 4 reflejaban una hiperhidrosis nula o leve, moderada cuando la puntuación era de 5 a 7, y severa cuando era de 8 a 10.

Autores como Bergon-Sendín et al<sup>107</sup>, consideran que emplear la escala EVA además de la escala HDSS permite una mejor matización de los resultados, debido a que al analizar los datos de su estudio apreciaron que algunos pacientes que no habían mejorado en la escala HDSS sí referían disminución de la puntuación en la escala EVA, justificándolo porque disminuciones de la sudoración por debajo del 50% no se ven reflejadas en la puntuación en la escala HDSS pero sí suponen mejorías para el paciente.

De forma global, la puntuación basal media en nuestra muestra fue de 7,4  $\pm$  1,2, sin diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, valores similares a los publicados por Karimian-Teherani, con puntuaciones basales entre 8 y 10<sup>258</sup>.

Shayesteh et al en 2016<sup>225</sup>, publican medias basales en la escala EVA de 8,1  $\pm$  1,6, resultados algo superiores a los analizados en nuestro estudio. No ha sido posible comparar con estos autores las medias post-infiltración, pues ellos administran abobotulinum a dosis de entre 60-100 U por axila, y se sabe que las diferentes toxinas no son intercambiables<sup>148</sup>.

### 6.3.- DLQI

La hiperhidrosis produce una disminución de la calidad de vida de los pacientes que la sufren, con una tasa más alta de ansiedad que los pacientes sin HH<sup>259</sup>, por lo que los aspectos psicosociales son importantes en el manejo de estos pacientes. La creación del cuestionario DermatologyLifeQualityIndex (DLQI) facilitó muchos estudios sobre el impacto de las enfermedades de la piel en la calidad de vida de los pacientes, proporcionando un medio de evaluación comparable entre las diferentes series. Permite evaluar la eficacia del tratamiento en paralelo con las medidas de gravedad clínica evaluadas mediante la escala HDSS<sup>260</sup>.

Varios estudios en la literatura han demostrado un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes con HP. Wolosker et al. encontraron que el 94% de 1658 pacientes con hiperhidrosis tenían una calidad de vida pobre o muy pobre<sup>123</sup>.

La media basal en la escala DLQI en los 82 procedimientos realizados en nuestro fue de 10,4 con una desviación típica de 4,8. La puntuación mínima fue de 5 puntos, y la máxima de 25. Como comentamos anteriormente, valores superiores a 10 indican que la patología cutánea afecta gravemente a la vida del paciente, reflejando por tanto, un efecto negativo en su la calidad de vida.

Finlay<sup>98</sup> divide la escala DLQI en 6 subescalas: síntomas y sentimientos (pregunata 1 y2), actividades diarias (pregunta 3 y 4), ocio (preguntas 5 y 6), trabajo y escuela (pregunta 7), relaciones personales (pregunta 8 y 9) y tratamiento (pregunta 10).

Las puntuaciones más altas en la escala DLQI (respuesta mucho o muchísimo) se observaron en el subgrupo de actividades diarias en el que el 70% presentaba gran afectación por las manchas de la ropa, seguido de la subescala de síntomas y sentimientos, con un 95% de pacientes afectados, de los cuales casi el 38% refería esa afectación como muy importante. Porcentajes elevados también se recogieron en la subescala de ocio, con afectación para el desarrollo de actividades sociales y deportivas. Únicamente hemos encontrado un estudio que ha analizado estas subescalas. Hamm<sup>261</sup>, al igual que en nuestro estudio, observa las mayores deficiencias para las actividades diarias y los dominios de síntomas/sentimientos, dedicando más tiempo para el cambio

de ropa y para ducharse o bañarse, y limitando sus actividades en lugares públicos, disminuyendo su tiempo de ocio y reduciendo las actividades con familiares y amigos.

Por grupos de tratamiento, 50 U o 100 U de onabotulinuntoxinA, las puntuaciones medias del DLQI pretratamiento fueron  $11,5 \pm 5,9$  y  $9,4 \pm 3,1$ , respectivamente, sin diferencias significativas entre grupos. Glaser<sup>227</sup> encuentra resultados similares a los del grupo de 50 U, con media basal en la escala de  $11,4 \pm 5,9$ , similares a los resultados encontrados por otros autores con valores comprendidos entre 10,1 y 12,1<sup>109</sup>. Abusailik<sup>62</sup> describe valores de DLQI algo más elevados, con medias de 12,8, quizá debido a que la media de edad de los pacientes de su estudio fue de 14,7 años, pudiendo justificarse por una mayor afectación de la calidad de vida durante la adolescencia.

Peor calidad de vida basal que la evaluada en esta escala es la informada por Castiglione L<sup>228</sup> con media de  $19,9 \pm 5,3$  y Gibradze<sup>262</sup>, que en un grupo de 30 pacientes con hiperhidrosis axilar encuentra un valor medio basal de DLQI de  $18,1 \pm 4,3$ , con mejoría tras el tratamiento con toxina botulínica, con media de  $8,3 \pm 5,5$ .

En nuestra serie, tras la infiltración la media de la escala DLQI disminuyó en ambos grupos de tratamiento, siendo al mes del tratamiento de  $1,05 \pm 2,64$  en el grupo de 50 U y de  $1,1 \pm 1,9$  en el grupo de 100 U, disminuciones superiores al punto de corte establecido en 4 puntos. Kouris<sup>252</sup> también observa una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con media tras el tratamiento de 3,2 en hombres y 3,1 en mujeres, sin diferencias significativas entre ambos sexos.

Por grupos de tratamiento, se objetivó una disminución de 10 puntos en el grupo de 50 U y de 8 puntos en el grupo de 100 U un mes después del tratamiento, y de 6 puntos y casi 4 puntos, respectivamente, a los 6 meses, en línea con los resultados descritos por otros autores como Kouris A<sup>252</sup> y Mirkovic SE<sup>146</sup>.

Lynch<sup>224</sup> realiza un estudio de seguimiento a cinco años de pacientes con hiperhidrosis tratados con toxina botulínica. Encuentra una puntuación media basal en la escala DLQI de  $12,2 \pm 8,0$ , con una reducción de la puntuación de 10,6 puntos tras el tratamiento, disminución muy similar a la del grupo de 50 U de nuestro estudio.

## 7.- DISCUSIÓN SOBRE LA DURACIÓN DE LA MEJORÍA

En nuestro estudio, la infiltración de toxina independientemente de la dosis administrada, produjo una mejoría de la hiperhidrosis en 80 del total de 82 procedimientos realizados, es decir, en el 97,5%, resultados similares al 94% de buenos resultados al mes del tratamiento descritos por Naumann<sup>231</sup>. A los 6 meses desde la infiltración el 67% permanecían anhidróticos, mejoría que disminuyó progresivamente, de tal manera que a los 9 meses solo el 35,4% permanecía con control de la sudoración, con puntuación 1 o 2 en la escala HDSS. Cuando los resultados se analizaron por grupos de tratamiento no hubo diferencias significativas entre grupos.

Estos resultados son similares a los publicados en la literatura, con eficacia promedio de 6 a 9 meses<sup>152</sup>. Lowe et al<sup>236</sup>. midieron la mediana de la duración del efecto en el subgrupo de respondedores, definido como tiempo para volver a una puntuación HDSS de 3 o 4 puntos después del tratamiento, encontrando una duración del efecto de 205 días en el grupo infiltrado con 50 U, 197 días en el grupo de 75 U y 96 días en el grupo placebo. Otros autores han publicado duración del beneficio tras la infiltración de 50 U de onabotulinum de una media de 260 días<sup>263</sup>.

En dos de las infiltraciones no se obtuvo mejoría, habiendo una falta de respuesta primaria. Estos casos son diferentes de la ausencia de respuesta secundaria en la cual tras una mejoría inicial, los pacientes dejan de responder al tratamiento. En este segundo caso, una de las causas podría ser el desarrollo de anticuerpos, aspecto que no fue objetivo de nuestro estudio. Durante todo el seguimiento no registramos ninguna falta de respuesta secundaria, lo que nos hace pensar que no hubo desarrollo de anticuerpos, o en el caso de que sí hubieran aparecido, no se trataría de anticuerpos neutralizantes. Esta situación parece ser poco frecuente entre los pacientes tratados por hiperhidrosis axilar, habiéndose encontrado, en un análisis de datos de ensayos de terapia con onabotulinum toxina, solo un 0,5% de anticuerpos<sup>264</sup>. Otros autores han descrito una incidencia de anticuerpos neutralizantes del 1,8%, mayor cuando se administran dosis más altas de toxina<sup>265</sup>. En caso de dejar de responder al tratamiento habría que pensar además en otras posibles causas, como errores en el proceso de preparación, incorrecta conservación de la toxina o mala técnica de infiltración<sup>240</sup>.

## **8.- DISCUSIÓN SOBRE LOS EFECTOS SECUNDARIOS**

En nuestro estudio los efectos secundarios que aparecieron fueron leves, en concordancia con lo publicado<sup>222, 266</sup>.

Los pacientes refirieron molestias en la región axilar durante el procedimiento de infiltración de la toxina<sup>29, 140, 240</sup>. En contra de lo que sucede en el tratamiento con toxina botulínica en la localización palmar y plantar, que precisan en ocasiones bloqueos del nervio mediano y cubital para la infiltración<sup>267</sup>, la tolerancia a las infiltraciones en la región axilar fue buena, no habiendo ningún abandono en nuestro estudio por esta causa. Para reducir el dolor en algunos pacientes, la inyección se realizó tras aplicar un spray de Cloretilo que, mediante la producción de frío, produce anestesia local de segundos de duración. Existe también la posibilidad de utilizar cremas con anestésicos locales como la lidocaína y prilocaína, habitualmente más utilizadas en la infiltración de palmas y plantas<sup>268, 269</sup>.

No se registraron hematomas en el lugar de inyección<sup>270</sup>. Dos de los pacientes notificaron leve picor axilar tras la infiltración, y uno de ellos sensación de pinchazo. Una de las pacientes refirió leve aumento de la hiperhidrosis craneo facial que ya presentaba previamente al tratamiento con toxina botulínica en la región axilar, sin que pudieramos catalogarlo claramente como sudoración compensatoria al estar ya presente con anterioridad<sup>222</sup>. Estos resultados son inferiores a los informados en la ficha técnica del producto, que indica tasas de sudoración compensatoria del 4%, siendo en todo caso un efecto secundario reversible. No se notificaron efectos secundarios más graves o infrecuentes como el botulismo iatrogénico<sup>271</sup>.





# CONCLUSIONES



- La toxina botulínica tipo A, onabotulinumtoxinA, disminuye la gravedad de la sudoración medida mediante la escala HDSS y la escala EVA en pacientes con hiperhidrosis axilar primaria severa que no han respondido a tratamiento tópico, no habiendo diferencias significativas entre la infiltración de 50 U de toxina o 100 U de toxina por axila.
- La onabotulinumtoxinA condiciona una mejoría de la calidad de vida evaluada mediante la escala DLQI de los pacientes con hiperhidrosis, tanto con la dosis de 50 U como con la dosis de 100 U por axila.
- Los subgrupos de la escala DLQI donde se observó mayor afectación fueron el de actividad de la vida diaria y el de síntomas y sentimientos, así como en el subgrupo de ocio y actividades sociales y deportivas, con mejorías en ambos grupos tras el tratamiento.
- La infiltración de toxina botulínica en hiperhidrosis axilar primaria severa es una técnica segura.
- Los efectos secundarios encontrados fueron leves, consistentes en dolor durante la infiltración, y ocasionalmente picor, que en ningún caso provocó el abandono del tratamiento.
- Los pacientes informaron mejorías importantes en la escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente, sin diferencias entre grupos de tratamiento.
- Ninguno de los pacientes se comportó como no respondedor secundario, lo que indica una tasa baja de anticuerpos o al menos de anticuerpos neutralizantes, persistiendo el efecto positivo de la toxina tras infiltraciones repetidas.

- Consideramos que la realización de este estudio puede aportar información sobre la dosis más adecuada para controlar los síntomas que produce el aumento de la sudoración durante el mayor tiempo posible, mejorando la calidad de vida y la estética corporal y sin aumentar los efectos secundarios en el paciente. En base a nuestros resultados, recomendamos el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria severa con la dosis de 50 U de onabotulinumtoxin A.

# **BIBLIOGRAFIA**



- 1.- Thomas L, Fatah S, Carmichael AJ. Tap water iontophoresis may be ineffective for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(3):337-8.
- 2.- Sato K, Leidal R, Sato F. Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 1987;252(1):R166-80.
- 3.- Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin)*. 2019;6(3):211-259.
- 4.- Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(4):537-63.
- 5.- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Le T. Secrecionessudorípara y sebácea. *EMC-Dermatología* 2014;48(4):1-9.
- 6.- Bovell DL. The evolution of eccrine sweat gland research towards developing a model for human sweat gland function. *Exp Dermatol*. 2018;27(5):544-550.
- 7.-Cui CY, Schlessinger D. Eccrine sweat gland development and sweat secretion. *Exp Dermatol*. 2015;24(9):644-50.
- 8.- Hayakawa T, Fujita F, Okada F, Sekiguchi K. Establishment and characterization of immortalized sweat gland myoepithelial cells. *Sci Rep*. 2022;12(1).
- 9.- Teerasumran P, Velliou E, Bai S, Cai Q. Deodorants and antiperspirants: New trends in their active agents and testing methods. *Int J Cosmet Sci*. 2023;45(4):426-443.
- 10.- Stolman LP. Hyperhidrosis: medical and surgical treatment. *Eplasty*. 2008;8:e22.
- 11.- Cerfolio RJ, De Campos JR, Bryant AS, Connery CP, Miller DL, DeCamp MM, et al. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(5):1642-8.
- 12.- Sonntag, M., and T. Ruzicka. Hyperhidrosis-causes and current therapeutic strategies. *Z AllegMed* 2004;80(7): 289-294.
- 13.- Nwannunu CE, Limmer AL, Coleman K, Shah R, Patel RR, Mui UN, et al. Glycopyrroniumtosylate (qbrexza) for hyperhidrosis. *Skin Therapy Lett*. 2019;24(2):1–3.



- 14.-Ohshima Y, Tamada Y. Classification of Systemic and Localized Sweating Disorders. *Curr Probl Dermatol*. 2016;51:7-10.
- 15.- Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):657-666.
- 16.-Akbaş A, Kiliç F. Investigation on aetiological factors in patients with hyperhidrosis. *CutanOculToxicol*. 2018;37(4):344-349
- 17.-Marchese MR, Bussu F, Settini S, Scarano E, Almadori G, Galli J. Not only gustatory sweating and flushing: Signs and symptoms associated to the Frey syndrome and the role of botulinum toxin A therapy. *Head Neck*. 2021;43(3):949-955.
- 18.- Candau Perez E, Antón Andrés MJ, Andrés Toribio A, Pinilla Garcia D. Tratamiento de la hiperhidrosis secundaria a síndrome de Frey con toxina botulínica. A propósito de un caso. *Rehabil*, 2018;52(3):195-197.
- 19.- Betti C, Milani GP, Lava SAG, Bianchetti MG, Bronz G, Ramelli GP, et al. Auriculotemporal Frey syndrome not associated with surgery or diabetes: systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022 May;181(5):2127-34.
- 20.- Kostares E, Kostares M, Kostare G, Kantzanou M. Prevalence of Frey syndrome following extraoral surgical treatment for mandibular fractures: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2023;12:1153.
- 21.- Suda M, Tsutsumiuchi M, Uesaka Y, Hayashi N. A case of anti aquaporin-4 antibody positive myelitis with hyperhidrosis, following herpes zoster. *RinshoShinkeigaku*. 2017;57(1):26-8.
- 22.-Hansen C, Godfrey B, Wixom J, McFadden M. Incidence, severity, and impact of hyperhidrosis in people with lower-limb amputation. *J Rehabil Res Dev*. 2015;52(1):31-40.
- 23.- Mouhli N, Hfaïdh M, Abdennadher A, Ben Amor K, Rahali H, Amri K, et al. Botulinum toxin and hyperhidrosis of the amputation stump in war amputees. *Tunis Med*. 2024;102(4):200-204.

- 24.- Rocha Melo J, Rodrigues MA, Caetano M, Cantista P. Botulinum toxin in the treatment of residual limb hyperhidrosis: A systematic review. *Rehabil.* 2023;57(3):100754.
- 25.-Lannan FM, Powell J, Kim GM, Hansen CR, Pasquina PF, Smith DG. Hyperhidrosis of the residual limb: a narrative review of the measurement and treatment of excess perspiration affecting individuals with amputation. *ProsthetOrthot Int.* 2021;45(6):477-486.
- 26.- Gujda A, Bingham J, Logemann N. Botulinum toxin: An effective treatment for prosthesis-related hyperhidrosis in patients with traumatic amputations. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(1):1-3.
- 27.- Collercandy N, Thorey C, Diot E, Grammatico-Guillon L, Thillard EM, Bernard L, et al. When to investigate for secondary hyperhidrosis: data from a retrospective cohort of all causes of recurrent sweating. *Ann Med.* 2022;54(1):2089–101.
- 28.- Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Anna Glaser D, Lowe NJ, Naver H, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2):274–86.
- 29.- McConaghy JR, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. *Am Fam Physician.* 2018;97(11):729-734.
- 30.- Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ.* 2005;172(1):69-75.
- 31.- Henke AM, Billington ZJ, Gater DR Jr. Autonomic Dysfunction and Management after Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2022;12(7):1110.
- 32.- Beyer C, Cappetta K, Johnson JA, Bloch MH. Meta-analysis: Risk of hyperhidrosis with second-generation antidepressants. *Depress Anxiety.* 2017;34(12):1134-1146.
- 33.-Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2008;31(2):109-26.
- 34.- Rowane M, Valencia R, Schend J, Jhaveri D, Hostoffer R. Something to sweat about: Two cases of dupilumab-induced hyperhidrosis and bromhidrosis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:215265672092770.

- 35.- Cabreus P, Swartling C, Rystedt A. Postmenopausal craniofacial hyperhidrosis treated with botulinum toxin type B. *J Dermatol.* 2019;46(10):874-878.
- 36.- Rzany B, Bechara FG, Feise K, Heckmann M, Rapprich S, Wörle B. Update of the S1 guidelines on the definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(7):945-52.
- 37.- Lowe N, Naumann M, Eadie N. Treatment of hyperhidrosis with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(S1):e32764.
- 38.- Parveen A, Abbas S, Mehmood N, Patafi MAM, Wajid U, Luqman M, et al. Primary hyperhidrosis: From a genetics point of view. *J Family Med Prim Care.* 2023 Dec;12(12):3028-32.
- 39.- Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vasc Surg.* 2002;35(2):382-6.
- 40.- Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology.* 2006;212(4):343-53.
- 41.- Yamashita N, Tamada Y, Kawada M, Mizutani K, Watanabe D, Matsumoto Y. Analysis of family history of palmo-plantar hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2009;36(12):628-31.
- 42.- Hoorens I, Ongenaes K. Primary focal hyperhidrosis: current treatment options and a step-by-step approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):1-8.
- 43.- Higashimoto I, Yoshiura K-I, Hirakawa N, Higashimoto K, Soejima H, Totoki T, et al. Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. *Am J Med Genet A.* 2006;140A(6):567-72
- 44.- Chen J, Lin M, Chen X, Cao Z, Tan Z, Xiong W, et al. A novel locus for primary focal hyperhidrosis mapped on chromosome 2q31.1. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1150-3.

- 45.- Schote AB, Schiel F, Schmitt B, Winnikes U, Frank N, Gross K, et al. Genome-wide linkage analysis of families with primary hyperhidrosis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244565.
- 46.- Henning MA, Pedersen OB, Jemec GB. Genetic disposition to primary hyperhidrosis: a review of literature. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(10):735-740.
- 47.- Estevan FA, Wolosker MB, Wolosker N, Puech-Leão P. Epidemiologic analysis of prevalence of the hyperhidrosis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):630-634.
- 48.- Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(10):743-749.
- 49.- Liu Y, Bahar R, Kalia S, Huang RY, Phillips A, Su M, et al. Hyperhidrosis prevalence and demographical characteristics in dermatology outpatients in Shanghai and Vancouver. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153719.
- 50.- Ramos R, Moya J, Pérez J, Villalonga R, Morera R, Pujol R, et al. Hiperhidrosis primaria: estudio prospectivo de 338 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(6):201-3.
- 51.- Ramos R, Moya J, Turón V, Pérez J, Villalonga R, Morera R, et al. Hiperhidrosis primaria y ansiedad: estudio prospectivo preoperatorio de 158 pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(2):88-92.
- 52.- Lear W, Kessler E, Solish N, Glaser DA. An epidemiological study of hyperhidrosis. *Dermatol Surg* [Internet]. 2007;33(s1):S69-75.
- 53.- Shayesteh A, Janlert U, Brulin C, Boman J, Nylander E. Prevalence and Characteristics of Hyperhidrosis in Sweden: A Cross-Sectional Study in the General Population. *Dermatology*. 2016;232(5):586-91.
- 54.- Ribeiro Santos Morard M, Betanho Martins R, Lopes Ribeiro AC, Guimarães Rocha Lima P, dos Santos Carvalho B, Junior JCBS. Primary hyperhidrosis prevalence and characteristics among medical students in Rio de Janeiro. *PLoS One*. 2019;14(9):e0220664.
- 55.- Glaser DA, Ballard AM, Hunt NL, Pieretti LJ, Pariser DM. Prevalence of Multifocal Primary Hyperhidrosis and Symptom Severity Over Time: Results of a Targeted Survey. *Dermatol Surg*. 2016;42(12):1347-53.

- 56.- Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2):241-8.
- 57.- Cuenca Simón CM, Sierra Talamantes C. Tratamientos que mejoran la calidad de vida en pacientes con hiperhidrosis: revisión exploratoria. *Enferm Dermatol.* 2017; 11(32).
- 58.-Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I. Prevalence and disease burden of hyperhidrosis in the adult population. *Dermatology.* 2013;227(1):10-3.
- 59.- Fujimoto T, Inose Y, Nakamura H, Kikukawa Y. Questionnaire-based epidemiological survey of primary focal hyperhidrosis and survey on current medical management of primary axillary hyperhidrosis in Japan. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(3):409-17.
- 60.- Lima SO, Aragão JF, Machado Neto J, Almeida KB, Menezes LM, Santana VR. Research of primary hyperhidrosis in students of medicine of the State of Sergipe, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2015;90(5):661-5.
- 61.- Stefaniak T, Tomaszewski KA, Proczko-Markuszevska M, Idestal A, Royton A, Abi-Khalil C. Is subjective hyperhidrosis assessment sufficient enough? prevalence of hyperhidrosis among young Polish adults. *J Dermatol.* 2013;40(10):819-23.
- 62.- Nawaiseh M, Abusailik M, Bani Mustafa S, Alzboun H, Al-issa H, Oweis S, et al. Primary hyperhidrosis: Prevalence, severity, and impact on quality of life among Jordanian patients. *Indian J Dermatol.* 2021;66(5):573.
- 63.- Solish N, Wang R, Murray CA. Evaluating the patient presenting with hyperhidrosis. *ThoracSurg Clin.* 2008;18(2):133-140.
- 64.- Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol.* 2004;22(1):40-4.
- 65.- Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis--causes and treatment of enhanced sweating. *DtschArztebl Int.* 2009;106(3):32-7.

- 66.- Gross KM, Schote AB, Schneider KK, Schulz A, Meyer J. Elevated social stress levels and depressive symptoms in primary hyperhidrosis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92412.
- 67- Hund M, Kinkelin I, Naumann M, Hamm H. Definition of axillary hyperhidrosis by gravimetric assessment. *Arch Dermatol*. 2002;138(4):539-41.
- 68.- Stefaniak TJ, Proczko M. Gravimetry in sweating assessment in primary hyperhidrosis and healthy individuals. *Clin Auton Res*. 2013;23(4):197-200.
- 69.- Nguyen NV, Gralla J, Abbott J, Bruckner AL. Oxybutynin 3% gel for the treatment of primary focal hyperhidrosis in adolescents and young adults. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):208-12.
- 70.- Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC-H, Lynde C, Lupin M, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg*. 2007;33(8):908–23.
- 71.- Şener S, Karakoç Y. Effects of Direct Current Administration on Hyperhidrosis Disease Severity Scale in Patients with Axillary Hyperhidrosis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1-4.
- 72.- Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Estudio preliminar con oxibutinina transdérmica en hiperhidrosis secundaria. *Piel*. 2019;34(7):440–2.
- 73.- Milanez de Campos JR, Kauffman P, de Campos Werebe E, Andrade Filho LO, Kusniek S, Wolosker N, et al. Quality of life, before and after thoracic sympathectomy: report on 378 operated patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(3):886–91.
- 74.- Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ, ON BEHALF OF THE BOTOXR HYPERHIDROSIS CLINICAL STUDY GROUP. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1218–26.
- 75.- Schut C, Dalgard FJ, Bewley A, Evers AWM, Gieler U, Lien L, et al. Body dysmorphism in common skin diseases: results of an observational, cross-sectional

multicentre study among dermatological outpatients in 17 European countries. *Br J Dermatol.* 2022;187(1):115–25.

76.- Bahar R, Zhou P, Liu Y, Huang Y, Phillips A, Lee TK, et al. The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1126–33.

77.- Bragança GMG, Lima SO, Pinto Neto AF, Marques LM, Melo EV de, Reis FP. Evaluation of anxiety and depression prevalence in patients with primary severe hyperhidrosis. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):230–5.

78.- Kristensen JK, Vestergaard DG, Swartling C, Bygum A. Association of Primary Hyperhidrosis with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(1):adv00044.

79.- Kamudoni P, Mueller B, Salek MS. The development and validation of a disease-specific quality of life measure in hyperhidrosis: the Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQOL©). *Qual Life Res.* 2015;24(4):1017-27.

80.- Gabes M, Jourdan C, Schramm K, Masur C, Abels C, Kamudoni P, et al. Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQoL©): further validation and clinical application in patients with axillary hyperhidrosis using data from a phase III randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):473–81.

81.- Donhauser T, Apfelbacher C, Kann G, Masur C, Kamudoni P, Salek S, et al. Hyperhidrosis quality of life index (HidroQoL): further validation by applying classical test theory and item response theory using data from a phase III clinical trial. *J Patient Rep Outcomes.* 2023;7(1):55.

82.- Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* 1996;107(5):707-13.

83.- Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* 1997;133(11):1433-40.

- 84.- Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan MedSurg.* 2001;5(2):105-10.
- 85.- Jones-Caballero M, Peñas PF, García-Díez A, Chren MM, Badía X. La versión española de Skindex-29. Un instrumento de medida de la calidad de vida en pacientes con enfermedades cutáneas. *Med Clin (Barc).* 2002;118(1):5-10.
- 86.- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
- 87.- Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):942-9.
- 88.- Hebert AA, Bobonich MA, Rodriguez Capriles C, Gallo G, Li L, Somani N, et al. Higher rates of skin clearance and efficacy in challenging body areas are associated with better health-related quality of life following ixekizumab maintenance treatment in pediatric patients with plaque psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(1):55–60.
- 89.- Martinez-Cabriales S, Marcoux D, Liy-Wong C, Prajapati VH, Sibbald C, Cunningham N, et al. Multicenter Canadian case series of pediatric patients less than 12 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis treated with dupilumab. *PediatrDermatol.* 2024;41(1):5–11.
- 90.- Tiedra A, Mercadal J, Badía X, Mascaró JM, Herdman M, Lozano R. Adaptación transcultural al español del cuestionario DermatologyLifeQualityIndex (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.*, 1998;89:692-700.
- 91.- Loo WJ, Diba V, Chawla M, Finlay AY. Dermatology Life Quality Index: influence of an illustrated version. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):279-84.
- 92.- Hahn HB, Melfi CA, Chuang TY, Lewis CW, Gonin R, Hanna MP, et al. Use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in a midwestern US urban clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):44-8.
- 93.- Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-64.



- 94.- Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.
- 95.- Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008 ;159(5):997-1035.
- 96.- Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):987–1019.
- 97.- Ali FM, Salek MS, Finlay AY. Two Minimal Clinically Important Difference (2MCID): A New Twist on an Old Concept. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):715-717.
- 98.- Finlay AY, Sampogna F. What do scores mean? Informed interpretation and clinical judgement are needed. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1021-1022.
- 99.- Wechter T, Feldman SR, Taylor SL. The Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis. *Skin Therapy Lett*. 2019;24(1):1-7.
- 100.- Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):669-680.
- 101.- Gregoriou S, Sidiropoulou P, Kontochristopoulos G, Rigopoulos D. Management Strategies Of Palmar Hyperhidrosis: Challenges And Solutions. *Clin CosmetInvestigDermatol*. 2019;12:733-744.
- 102.- Alegre M, Catala A, Trelles M. Aspectos clínicos y novedades en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria. *Piel (Barc, Internet)*. 2016;31(10):670–3.
- 103.- Oliver B, Free R, Aires D. Preapplication of white petroleum jelly to adjacent skin to prevent -induced irritant dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):e7.
- 104.- Flanagan KH, Glaser DA. An open-label trial of the efficacy of 15% aluminum chloride in 2% salicylic acid gel base in the treatment of moderate-to-severe primary axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(5):477-80.

- 105.- Artzi O, Loizides C, Zur E, Sprecher E. Topical Oxybutynin 10% Gel for the Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Split Area Study. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(9):1120-1124.
- 106.- Fichatécnica de Kentera. [consultado 22 junio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/03270001/P\\_03270001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/03270001/P_03270001.html).
- 107.- Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Sáez-Martín LC, Suárez-Fernández R. Preliminary Experience with Transdermal Oxybutynin Patches for Hyperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(10):845-850.
- 108.- Millán-Cayetano JF, Del Boz J, Toledo-Pastrana T, Nieto-Guindo M, García-Montero P, de Troya-Martín M. Initial study of transdermal oxybutynin for treating hyperhidrosis. *J Dermatol.* 2017;44(6):717-720.
- 109.- Pariser DM, Hebert AA, Drew J, Quiring J, Gopalan R, Glaser DA. Topical Glycopyrronium Tosylate for the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis: Patient-Reported Outcomes from the ATMOS-1 and ATMOS-2 Phase III Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(1):135-145.
- 110.- Glaser DA, Hebert AA, Nast A, Werschler WP, Green L, Mamelok R, et al. Topical glycopyrroniumtosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: Results from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):128-138.e2.
- 111.- Lamb YN. Topical Glycopyrronium Tosylate in Primary Axillary Hyperhidrosis: A Profile of Its Use. *Clin Drug Investig.* 2019;39(11):1141-7.
- 112.- Chabicovsky M, Winkler S, Soeberdt M, Kilic A, Masur C, Abels C. Pharmacology, toxicology and clinical safety of glycopyrrolate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;370:154-169.
- 113.- Hebert AA, Glaser DA, Green L, Hull C, Cather J, Drew J, et al. Long-term efficacy and safety of topical glycopyrroniumtosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: Post hoc pediatric subgroup analysis from a 44-week open-label extension study. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):490-497.

- 114.- Hebert AA, Glaser DA, Green L, Werschler WP, Forsha DW, Drew J, et al. Glycopyrroniumtosylate in pediatric primary axillary hyperhidrosis: Post hoc analysis of efficacy and safety findings by age from two phase three randomized controlled trials. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):89-99.
- 115.- Szeimies RM, Abels C, Kilic A, Reich H, Berger B, Schulze Zur Wiesche E, et al. Long-term efficacy and safety of 1% glycopyrronium bromide cream in patients with severe primary axillary hyperhidrosis: Results from a Phase 3b trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):823-830.
- 116.- Yokozeki H, Fujimoto T, Wanatabe S, Ogawa S, Fujii C. Topical glycopyrroniumtosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dermatol*. 2022;49(1):86-94.
- 117.- Baker DM. Topical glycopyrrolate reduces axillary hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2131-36.
- 118.- Morgado-Carrasco D, de Lucas R. Topical Anticholinergics in the Management of Focal Hyperhidrosis in Adults and Children. A Narrative Review. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(4):356-67.
- 119.- Cruddas L, Baker DM. Treatment of primary hyperhidrosis with oral anticholinergic medications: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):952-63.
- 120.- Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg*. 2012;55(6):1696-700.
- 121.- Delort S, Marchi E, Corrêa MA. Oxybutynin as an alternative treatment for hyperhidrosis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(2):217-220.
- 122.- Wolosker N, Krutman M, Campdell TP, Kauffman P, Campos JR, Puech-Leão P. Oxybutynin treatment for hyperhidrosis: a comparative analysis between genders. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(4):405-8.

- 123.-Wolosker N, Kauffman P, de Campos JRM, Faustino CB, da Silva MFA, Teivelis MP, et al. Long-term results of the treatment of primary hyperhidrosis with oxybutynin: follow-up of 1,658 cases. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):709-15.
- 124.- Costa Ada S Jr, Leão LE, Succi JE, Perfeito JA, Filho Castelo A, Rymkiewicz E, et al. Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(2):101-5.
- 125.- Boz Gonzalez J, Rodríguez Barón D, Millán-Cayetano JF, de Troya Martin M. Tolerance of oral oxybutynin in the treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6).
- 126.- Millán-Cayetano JF, Del Boz J, García-Montero P, García-Harana C, Rivas Ruiz F, de Troya-Martín M. Survival study of treatment adherence by patients given oral oxibutynin for hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):1034-37.
- 127.- Hölzle E. Leitungswasseriontophorese [Tap water iontophoresis]. *Hautarzt*. 2012;63(6):462-8.
- 128.- Sato K, Timm DE, Sato F, Templeton EA, Meletiou DS, Toyomoto T, et al. Generation and transit pathway of H<sup>+</sup> is critical for inhibition of palmar sweating by iontophoresis in water. *J Appl Physiol*. 1993;75(5):2258-64.
- 129.- Ohshima Y, Shimizu H, Yanagishita T, Watanabe D, Tamada Y, Sugeno Y, et al. Changes in Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> concentrations in perspiration and perspiration volume with alternating current iontophoresis in palmoplantar hyperhidrosis patients. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(10):595-600.
- 130.- Kim DH, Kim TH, Lee SH, Lee AY. Treatment of Palmar Hyperhidrosis with Tap Water Iontophoresis: A Randomized, Sham-Controlled, Single-Blind, and Parallel-Designed Clinical Trial. *Ann Dermatol*. 2017;29(6):728-34.
- 131.- Dogruk Kacar S, Ozuguz P, Eroglu S, Polat S, Karaca S. Treatment of primary hyperhidrosis with tap water iontophoresis in paediatric patients: a retrospective analysis. *CutanOculToxicol*. 2014;33(4):313-6.

- 132.- Dagash H, McCaffrey S, Mellor K, Roycroft A, Helbling I. Tap water iontophoresis in the treatment of pediatric hyperhidrosis. *J Pediatr Surg.* 2017;52(2):309-12.
- 133.- Gollins CE, Carpenter A, Steen C, Bulinski H, Mahendran R. A retrospective analysis of the use of tap water iontophoresis for focal hyperhidrosis at a district general hospital: the patients' perspective. *J DermatologTreat.* 2019;30(7):724-6.
- 134.- Tratamiento iontoforético de la hiperhidrosis palmoplantar. Rioja Toro J, Cantalapiedra Puentes E, Romo Monje M, González Rebollo A, Prada Espinel J. *Rehabil2001(4):219-24.*
- 135.- Pariser DM, Ballard A. Iontophoresis for palmar and plantar hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* 2014;32(4):491-4.
- 136.- Vural AT, Özcan D, Güleç AT. Comparison of 10 versus 20 sessions tap water iontophoresis efficacy in the treatment of palmoplantar hyperhidrosis. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(5):2162–8.
- 137.- Chou P, Martin A, Ibraheim MK, Dao H Jr. Selecting an iontophoresis device: A source of consternation. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(2):364-6.
- 138.- Formosa C, Thorne CS, Gatt A. Effectiveness of Iontophoresis in Treating Plantar Hyperhidrosis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2023;113(1):21-003.
- 139.- Leow MQH, Tey HL. Treatment of primary palmar hyperhidrosis using glycopyrrolate iontophoresis: Intensity of electrical current used, efficacy and side effects. *Indian J Dermatol VenereolLeprol.* 2017;83(3):387-8.
- 140.- Wade R, Llewellyn A, Jones-Diette J, Wright K, Rice S, Layton AM, et al. Interventional management of hyperhidrosis in secondary care: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):599-608.
- 141.- Davarian S, Kalantari KK, Rezasoltani A, Rahimi A. Effect and persistency of botulinum toxin iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Australas J Dermatol.* 2008;49(2):75-9.
- 142.- Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:734-70.

- 143.- Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(10):1464-8.
- 144.- Botox approved for severe underarm sweating. *FDA Consum.* 2004;38(5):3.
- 145.- Farrugia MK, Nicholls EA. Intradermal botulinum A toxin injection for axillary hyperhidrosis. *J Pediatr Surg.* 2005;40(10):1668-9.
- 146.- Mirkovic SE, Rystedt A, Balling M, Swartling C. Hyperhidrosis Substantially Reduces Quality of Life in Children: A Retrospective Study Describing Symptoms, Consequences and Treatment with Botulinum Toxin. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(1):103-107.
- 147.- Samizadeh S, De Boule K. Botulinum neurotoxin formulations: overcoming the confusion. *Clin CosmetInvestig Dermatol.* 2018;11:273-287.
- 148.- Brin MF, Nelson M, Ashourian N, Brideau-Andersen A, Maltman J. Update on Non-Interchangeability of Botulinum Neurotoxin Products. *Toxins (Basel).* 2024;16(6):266.
- 149.- Lam KH, Jin R. Architecture of the botulinum neurotoxin complex: a molecular machine for protection and delivery. *Curr Opin Struct Biol.* 2015;31:89-95.
- 150.- Gu S, Rumpel S, Zhou J, Strotmeier J, Bigalke H, Perry K, et al. Botulinum neurotoxin is shielded by NTNHA in an interlocked complex. *Science.* 2012;335(6071):977-81.
- 151.- Garcia-Ruiz PJ, Sanz-Cartagena P, Martinez-Castrillo JC, Ares-Pensado B, Aviles-Olmos I, Blazquez-Estrada M, et al. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulinica: neurofarmacologia y distonias. *Rev Neurol.* 2018;66(5):163-72.
- 152.- Grove GL, Togsverd-Bo K, Zachariae C, Haedersdal M. Botulinum toxin A versus microwave thermolysis for primary axillary hyperhidrosis: A randomized controlled trial. *JAAD Int.* 2024;15:91-99.
- 153.- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=63194>

- 154.-Oshima M, Deitiker P, Jankovic J, Atassi MZ. The Regions on the Light Chain of Botulinum Neurotoxin Type A Recognized by T Cells from Toxin-Treated Cervical Dystonia Patients. The Complete Human T-Cell Recognition Map of the Toxin Molecule. *Immunol Invest*. 2018;47(1):18-39.
- 155.- Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology*. 2003;60(7):1186-8.
- 156.-Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, Bhidayasiri R, Marti MJ, Colosimo C, et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res*. 2016;29(1):105-17.
- 157.- Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel)*. 2019;11(9):491.
- 158.- Lacroix-Desmazes S, Mouly S, Popoff M-R, Colosimo C. Systematic analysis of botulinum neurotoxin type A immunogenicity in clinical studies. *Basal Ganglia*. 2017;9:12–7.
- 159.- Dressler D, Pan L, Adib Saberi F. Antibody-induced failure of botulinum toxin therapy: re-start with low-antigenicity drugs offers a new treatment opportunity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(10):1481-86.
- 160.- Hefter H, Rosenthal D, Bigalke H, Moll M. Clinical relevance of neutralizing antibodies in botulinum toxin long-term treated still-responding patients with cervical dystonia. *Ther Adv NeurolDisord*. 2019;12:175628641989207.
- 161.- Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord*. 2010;25(13):2211–8.
- 162.- Elovic EP, Brashear A, Kaelin D, Liu J, Millis SR, Barron R, et al. Repeated treatments with botulinum toxin type a produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb poststroke spasticity for caregivers and patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(5):799-806.

- 163.- Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, Molteni F, Satkunam L, Moraleda S, et al. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology*. 2017;88(14):1321–8.
- 164.- Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(2):275-90.
- 165.- Kaminaka C, Mikita N, Inaba Y, Kunimoto K, Okuhira H, Jinnin M, et al. Clinical and histological evaluation of a single high energy microwave treatment for primary axillary hyperhidrosis in Asians: A prospective, randomized, controlled, split-area comparative trial. *Lasers Surg Med*. 2019;51(7):592-9.
- 166.- Gonzalez Fernández D, Perez Oliva N. Actualización en hiperhidrosis focal primaria. *Med Cutan IberLat Am* 2012;40(6): 173-180
- 167.- Sánchez-Carpintero I, Martín-Gorgojo A, Ruiz-Rodríguez R. Microwave Treatment for Axillary Hyperhidrosis and Bromhidrosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(5):418-22.
- 168.- Hong HC, Lupin M, O'Shaughnessy KF. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2012;38(5):728-35.
- 169.- Grove GL, Togsverd-Bo K, Schwensen JFB, Andersson NW, Nissen CV, Zachariae C, et al. Impact of microwave thermolysis energy levels on patient-reported outcomes for axillary hyperhidrosis and osmidrosis. *Lasers Surg Med*. 2023;55(1):105-15.
- 170.- Puffer RC, Bishop AT, Spinner RJ, Shin AY. Bilateral brachial plexus injury after MiraDry procedure for axillary hyperhidrosis. *World Neurosurg*. 2019;124:370–2.
- 171.- Lee FG, Mansour AM, Wallace SJ, Miller NF. Conservative management of median nerve brachial plexopathy after microwave-based MiraDry treatment for axillary hyperhidrosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(12):e3992.
- 172.- Wen S, Unuma K, Makino Y, Mori H, Uemura K. Fatal consequence after MiraDry® treatment: Necrotizing fasciitis complicated with streptococcal toxic shock syndrome. *Leg Med (Tokyo)*. 2022;58(102095):102095.



- 173.- Wang YH, Cheng CY, Chang SL, Hu S, Huang YL. A single session of high-energy microwave axillary hyperhidrosis and osmidrosis therapy: Key pretherapeutic assessment and outcome analysis. *Lasers Surg Med.* 2023;55(4):372-7.
- 174.- Anna Glaser D, Coleman WP III, Fan LK, Kaminer MS, Kilmer SL, Nossa R, et al. A randomized, blinded clinical evaluation of a novel microwave device for treating axillary hyperhidrosis: The dermatologic reduction in underarm perspiration study. *Dermatol Surg.* 2012;38(2 Part 1):185–91.
- 175.- Parrish C, Waldbaum B, Coleman D, Blevins C, Rodgers K, Lee B, et al. Microwave Thermolysis Reduces Generalized and Social Anxiety in Young Adults With Axillary Hyperhidrosis. *Lasers Surg Med.* 2020;52(9):842-7.
- 176.- Lin MJ, Dubin DP, Genece J, Younessi S, Rai S, Khorasani H. A survey of long-term results with microwave energy device for treating axillary hyperhidrosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2021;23(3-4):49-51.
- 177.- Zhang Y, Gong Y-Y, Tang Y-L, Bai Y-S, Yang K, Chen H-Y, et al. Clinical efficacy of microwave in the treatment of axillary osmidrosis and primary hyperhidrosis. *Dermatol Ther.* 2022;35(8).
- 178.-Transcutaneous microwave ablation for severe primary axillary hiperhidrosis. Interventional procedures guidance. Dic 2017. [www.nice.org.uk/guidance/ipg601](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg601).
- 179.- Abtahi-Naeini B, Naeini FF, Saffaei A, Behfar S, Pourazizi M, Mirmohammadkhani M, et al. Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis by Fractional Microneedle Radiofrequency: Is it Still Effective after Long-term Follow-up? *Indian J Dermatol.* 2016;61(2):234.
- 180.- Abtahi-Naeini B, Naeini FF, Adibi N, Pourazizi M. Quality of life in patients with primary axillary hyperhidrosis before and after treatment with fractionated microneedle radiofrequency. *J Res Med Sci.* 2015;20(7):631-5.
- 181.- Schick CH, Grallath T, Schick KS, Hashmonai M. Radiofrequency Thermotherapy for Treating Axillary Hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2016;42(5):624-30.

- 182.-Kim M, Shin JY, Lee J, Kim JY, Oh SH. Efficacy of fractional microneedle radiofrequency device in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a pilot study. *Dermatology*. 2013;227(3):243-9.
- 183.- Goldman A, Wollina U. Subdermal Nd-YAG laser for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2008;34(6):756-62.
- 184.- Letada PR, Landers JT, Uebelhoer NS, Shumaker PR. Treatment of focal axillary hyperhidrosis using a long-pulsed Nd:YAG 1064 nm laser at hair reduction settings. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(1):59-63.
- 185.- Cervantes J, Perper M, Eber AE, Fertig RM, Tsatalis JP, Nouri K. Laser treatment of primary axillary hyperhidrosis: a review of the literature. *Lasers Med Sci*. 2018;33(3):675-81.
- 186.- Aydin F, Pancar GS, Senturk N, Bek Y, Yuksel EP, Canturk T, et al. Axillary hair removal with 1064-nm Nd:YAG laser increases sweat production. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):588-92.
- 187.- Taudorf EH, Henning M, Olsen J, Thorlacius L, Christensen R, Jemec G. Attempted treatment of primary axillary hyperhidrosis with one session of either Neodymium YAG laser or Intense Pulsed Light: A within patient randomized trial of treated versus untreated contralateral axilla. *Lasers Surg Med*. 2023;55(8):748-57.
- 188.- Chen KH, Changchien CH, Fang CL, Yang CS, Tsai CB, Chen MS, et al. Factors Affecting Postoperative Complications of Suction-Curettage by Arthroscopic Shaver for Bromhidrosis. *Ann Plast Surg*. 2023;90(5):471-77.
- 189.- Fang CL, Tsai CB, Chen MS, Yang HY, Fang KJ. Factors Affecting the Efficacy of Suction Curettage Using an Arthroscopic Shaver for Bromhidrosis. *Dermatol Surg*. 2021;47(2):245-9.
- 190.-Tsiogka A, Koller J. Long-term outcomes following sweat gland excision for axillary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1286-8.
- 191.- Bechara FG, Gambichler T, Bader A, Sand M, Altmeyer P, Hoffmann K. Assessment of quality of life in patients with primary axillary hyperhidrosis before and after suction-curettage. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):207-12.

- 192.- Bechara FG, Sand M, Tomi NS, Altmeyer P, Hoffmann K. Repeat liposuction-curettage treatment of axillary hyperhidrosis is safe and effective. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):739-43.
- 193.- Zhang L, Chen F, Kong J, Li Z, Wen X, Liu J. The curative effect of liposuction curettage in the treatment of bromhidrosis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7844. doi: 10.1097/MD.00000000000007844. PMID: 28816985; PMCID: PMC5571722.
- 194.- Tsitskari M, Friehs G, Zerris V, Georgiades C. CT-Guided, Ethanol Sympatholysis for Primary Axillary-Palmar Hyperhidrosis. *Cardiovasc InterventRadiol.* 2016;39(12):1722-7.
- 195.- Andresen JR, Scheer F, Schlöricke E, Andresen R. CT-assisted thoracic sympathicolysis for therapy of primary hyperhidrosis palmaris-retrospective analysis of the influence of the amount and position of the sympathetic agent on the therapeutic outcome and side effects. *Rofo.* 2021;193(5):574-81.
- 196.- Brock M, Frangakis C, Georgiades CS. CT-Guided, Percutaneous Ethanol Sympatholysis for Primary Hyperhidrosis. *Cardiovasc InterventRadiol.* 2018;41(3):477-82.
- 197.- Zhang L, Xu SS, Liu XL, Zhao W, Ma Y, Huang B. Comparison of CT-guided thoracic sympathetic nerve block and radiofrequency in the treatment of primary palmar hyperhidrosis. *Front Surg.* 2023;10.
- 198.- FiblaAlfara JJ, Molins López-Rodó L, Hernández Ferrández J, Guirao Montes Á. Effectiveness of bilateral clipping of the thoracic sympathetic chain for the treatment of severe palmar and/or axillary hyperhidrosis and facial flushing. *Cir Esp (Engl Ed).* 2019;97(4):196-202.
- 199.- Kara M, Kose S, Ozkan B, Sertcakacilar G. Does clip removal help for compensatory hyperhidrosis complicating thoracic sympathetic clipping? *Clin Auton Res.* 2019;29(3):353-5.
- 200.- FreixinetGilart J, Juliá-Serdà G, Calderón Murgas CL, Rodríguez Suárez P. Cardiorespiratory Side Effects in the Clipping Technique for the Treatment of Axillary and Palmar Hyperhidrosis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;54(9):486-7.

- 201.- Alkosha HM, Abuelnasr T, Mohammed M. Efficacy and Outcome Prediction of Unilateral Video-Assisted Thoracoscopic Sympathectomy in Primary Palmar Hyperhidrosis: A Comparative Study with Bilateral Sympathectomy. *World Neurosurg.* 2022;161:e308-e318.
- 202.- Ravendran K, Babu B, Madouros N, Panagiotopoulos N. Robotic Sympathectomy for Hyperhidrosis. *Cureus.* 2023;15(1):e33885.
- 203.- Cameron AE. Selecting the Right Patient for Surgical Treatment of Hyperhidrosis. *ThoracSurg Clin.* 2016;26(4):403-6.
- 204.- Wolosker N, Yazbek G, de Campos JR, Munia MA, Kauffman P, Jatene FB, et al. Quality of life before surgery is a predictive factor for satisfaction among patients undergoing sympathectomy to treat hyperhidrosis. *J Vasc Surg.* 2010;51(5):1190-4.
- 205.- Toolabi K, Parsaei R, Farid R, Zamanian A. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis: predictors of outcome over a 10-year period. *SurgEndosc.* 2022;36(5):3585-91.
- 206.- Shabat S, Furman D, Kupietzky A, Srour B, Mordechai-Heyn T, Grinbaum R, et al. Long-term Outcomes of Endoscopic Thoracoscopic Sympathectomy for Primary Focal Palmar Hyperhidrosis: High Patient Satisfaction Rates Despite Significant Compensatory Hyperhidrosis. *SurgLaparoscEndoscPercutan Tech.* 2022;32(6):730-735.
- 207.- Wolosker N, Milanez de Campos JR, Fukuda JM. Management of Compensatory Sweating After Sympathetic Surgery. *ThoracSurg Clin.* 2016;26(4):445-51.
- 208.- Alkosha HM, Mohammed MIR, Abuelnasr T, Amen MM. Predictors of compensatory sweating following video-assisted thoracoscopic sympathectomy in primary Palmar hyperhidrosis. *World Neurosurg.* 2023;177:e507–12.
- 209.- Carvalho C, Marinho AS, Barbosa-Sequeira J, Correia MR, Banquart-Leitão J, Carvalho F. Compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy for primary focal hyperhidrosis in children: Are there patient-related risk factors? *J Pediatr Surg.* 2022;57(2):203-6.
- 210.- Kargi AB. Plantar Sweating as an Indicator of Lower Risk of Compensatory Sweating after Thoracic Sympathectomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(6):479-83.

- 211.- Menna C, Ibrahim M, Andreetti C, Ciccone AM, D'Andrilli A, Maurizi G, et al. Long term compensatory sweating results after sympathectomy for palmar and axillary hyperhidrosis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(1):26-32.
- 212.- Du X, Zhu X, Wang T, Hu X, Lin P, Teng Y, et al. Compensatory hyperhidrosis after different surgeries at the same sympathetic levels: a meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2018;6(11):203.
- 213.- Felisberto Júnior G, Rubira CJ, Berumudes JP, Bueno DA-Silveira-Júnior S. Comparison between high and low levels thoracic sympathectomy for the treatment of palmar and axillary primary hyperhidrosis: systematic review and meta-analysis. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(6):486-92.
- 214.- Salim EF, Ali GA. Impact of Thoracoscopic T2 Sympathectomy on Patients With Primary Palmar and Axillary Hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(4):1032-37.
- 215.- Akil A, Semik M, Fischer S. Efficacy of Miniuniportal Video-Assisted Thoracoscopic Selective Sympathectomy (Ramicotomy) for the Treatment of Severe Palmar and Axillar Hyperhidrosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(5):415-19.
- 216.- Hajjar WM, Al-Nassar SA, Al-Sharif HM, Al-Olayet DM, Al-Otiebi WS, Al-Huqayl AA, et al. The quality of life and satisfaction rate of patients with upper limb hyperhidrosis before and after bilateral endoscopic thoracic sympathectomy. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(1):16-22.
- 217.- Mostafa TAH, Hamed AA, Mohammed BM, El Sheikh NA, Shama AAA. C-Arm Guided Percutaneous Radiofrequency Thoracic Sympathectomy for Treatment of Primary Palmar Hyperhidrosis in Comparison with Local Botulinum Toxin Type A Injection, Randomized Trial. *Pain Physician.* 2019;22(6):591-99.
- 218.- Romero FR, Haddad GR, Miot HA, Cataneo DC. Palmar hyperhidrosis: clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. *AnBrasDermatol.* 2016;91(6):716-25.
- 219.- Romero FR, Cataneo DC, Cataneo AJM. Outcome of Percutaneous Radiofrequency Thoracic Sympathectomy for Palmar Hyperhidrosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Autumn;30(3):362-66.

- 220.- Glaser DA, Hebert A, Pieretti L, Pariser D. Understanding Patient Experience With Hyperhidrosis: A National Survey of 1,985 Patients. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(4):392-96.
- 221.- Wohlrab J, Bechara FG, Schick C, Naumann M. Hyperhidrosis: A Central Nervous Dysfunction of Sweat Secretion. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(2):453-63.
- 222.- Brehmer F, Lockmann A, Grönemeyer LL, Kretschmer L, Schön MP, Thoms KM. Repetitive injections of botulinum toxin A continuously increase the duration of efficacy in primary axillary hyperhidrosis: a retrospective analysis in 101 patients. *J DtschDermatol Ges.* 2015;13(8):799-805.
- 223.- Hasimoto EN, Cataneo DC, Reis TAD, Cataneo AJM. Hyperhidrosis: prevalence and impact on quality of life. *J Bras Pneumol.* 2018;44(4):292-8.
- 224.- Lynch OE, Aherne T, Gibbons J, Boland MR, Ryan ÉJ, Boyle E, et al. Five-year follow-up of patients treated with intra-dermal botulinum toxin for axillary hyperhidrosis. *Ir J Med Sci.* 2020;189(3):1023-26.
- 225.- Shayesteh A, Boman J, Janlert U, Brulin C, Nylander E. Primary hyperhidrosis: Implications on symptoms, daily life, health and alcohol consumption when treated with botulinum toxin. *J Dermatol.* 2016;43(8):928-33.
- 226.- Kisielnicka A, Szczerkowska-Dobosz A, Purzycka-Bohdan D, Nowicki RJ. Hyperhidrosis: disease aetiology, classification and management in the light of modern treatment modalities. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(2):251-7.
- 227.- Glaser DA, Hebert AA, Nast A, Werschler WP, Green L, Mamelok RD, et al. A 44-Week Open-Label Study Evaluating Safety and Efficacy of Topical Glycopyrronium Tosylate in Patients with Primary Axillary Hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(4):593-604.
- 228.- Castiglione L, Murariu M, Boeriu E, Enatescu I. Assessing Botulinum Toxin Effectiveness and Quality of Life in Axillary Hyperhidrosis: A One-Year Prospective Study. *Diseases.* 2024;12(1):15.

- 229.- Shayesteh A, Persson M, Brulin C, Nylander E. 'Excessive sweating is not a feminine thing': A qualitative study of women's experiences suffering from primary hyperhidrosis. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254689.
- 230.- Shayesteh A, Brulin C, Nylander E. The Meaning of Living for Men Suffering From Primary Hyperhidrosis. *Am J Mens Health*. 2019;13(6):1557988319892725.
- 231.- Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 2001;323(7313):596-9.
- 232.- Tan Y, Huang W, Liu J, Duan Z, He X, Li Q, et al. The application of microwaves in axillary hyperhidrosis: Curative effect observation of a pathological examination over 1 year. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):134-140.
- 233.- Dobosz Ł, Stefaniak T, Halman J, Piekarska A. Differences in subjective and objective evaluation of hyperhidrosis. Study among medical students. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(5):700-4.
- 234.- Odderson IR. Long-term quantitative benefits of botulinum toxin type A in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2002;28(6):480-3.
- 235.- Heckmann M, Plewig G. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Arch Dermatol*. 2005 Oct;141(10):1255-9.
- 236.- Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N, Daggett S, Kowalski JW, Lai PY. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):604-11.
- 237.- Dressler D, Adib Saberi F. Towards a dose optimisation of botulinum toxin therapy for axillary hyperhidrosis: comparison of different Botox(®) doses. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(11):1565-7.
- 238.- Naik PP. Utilities of Botulinum Toxins in Dermatology and Cosmetology. *Clin CosmetInvestig Dermatol*. 2021;14:1319-30.

- 239.- Kim HM, Lee MJ, Lee MH, Lee H. Pressure-and dose-controlled, needle-free, transcutaneous pneumatic injection of botulinum neurotoxin-A for the treatment of primary axillary and palmo-plantar hyperhidrosis. *Skin Res Technol*. 2020;26(4):577-83.
- 240.- Siri-Archawawat D, Tawanwongsri W. Low-Dose OnabotulinumtoxinA using Seven-Point Pattern Intradermal Injections in Patients with Moderate-to-intolerable Primary Axillary Hyperhidrosis: A Single-Blinded, Side-by-Side Randomized Trial. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023;16(6):37-43.
- 241.- Budamakuntla L, Loganathan E, George A, Revanth BN, Sankeerth V, Sarvnamurthy SA. Comparative Study of Efficacy and Safety of Botulinum Toxin a Injections and Subcutaneous Curettage in the Treatment of Axillary Hyperhidrosis. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(1):33-39.
- 242.- Obed D, Salim M, Bingoel AS, Hofmann TR, Vogt PM, Krezdorn N. Botulinum Toxin Versus Placebo: A Meta-Analysis of Treatment and Quality-of-life Outcomes for Hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2021;45(4):1783-91.
- 243.- Paracka L, Kollwe K, Dengler R, Dressler D. Botulinum toxin therapy for hyperhidrosis: reduction of injection site pain by nitrous oxide/oxygen mixtures. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(9):1279-82.
- 244.- Nawrocki S, Cha J. Botulinum toxin: Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):969-79.
- 245.- Glaser DA, Pariser DM, Hebert AA, Landells I, Somogyi C, Weng E, et al. A Prospective, Nonrandomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescents with Primary Axillary Hyperhidrosis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):609-17.
- 246.- Güleç AT. Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a double-blind, randomized, comparative preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):314-8.
- 247.- Vadoud-Seyedi J, Simonart T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):986-9.



- 248.- Shayesteh A, Boman A, Hawas E, Carlberg B. Reconstituted and frozen botulinum toxin A is as effective and safe as fresh for treating axillary hyperhidrosis: A retrospective study. *PLoS One*. 2023;18(12):e0295393.
- 249.- Rosen R, Stewart T. Results of a 10-year follow-up study of botulinum toxin A therapy for primary axillary hyperhidrosis in Australia. *Intern Med J*. 2018;48(3):343-7.
- 250.- Rummaneethorn P, Chalermchai T. A comparative study between intradermal botulinum toxin A and fractional microneedle radiofrequency (FMR) for the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Lasers Med Sci*. 2020;35(5):1179-84.
- 251.- Lee DG, Kim JE, Lee WS, Kim MB, Huh CH, Lee YW, et al. A Phase 3, Randomized, Multi-center Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of NeuBoNT/A in Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;46(3):1400-06.
- 252.-Kouris A, Armyra K, Christodoulou C, Karimali P, Karypidis D, Kontochristopoulos G. Quality of Life in Patients with Focal Hyperhidrosis before and after Treatment with Botulinum Toxin A. *ISRN Dermatol*. 2014;2014:1-4.
- 253- Eid RO, Shaarawi E, Hegazy RA, Hafez V. Long-term efficacy of fractional microneedle radiofrequency versus botulinum toxin-A in primary axillary hyperhidrosis: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2024;39(1):177.
- 254.- Solish N, Benohanian A, Kowalski JW. Prospective open-label study of botulinum toxin type A in patients with axillary hyperhidrosis: effects on functional impairment and quality of life. *Dermatol Surg*. 2005;31(4):405-13.
- 255.- Ibrahim O, Kakar R, Bolotin D, Nodzinski M, Disphanurat W, Pace N, et al. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):88-95.
- 256.- Campanati A, Sandroni L, Gesuita R, Giuliano A, Giuliadori K, Marconi B, et al. Treatment of focal idiopathic hyperhidrosis with Botulinum Toxin Type A: clinical predictive factors of relapse-free survival. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(8):917-21.

- 257.- Schnider P, Moraru E, Kittler H, Binder M, Kranz G, Voller B, et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long-term follow-up in 61 patients. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):289-93.
- 258.- Karimian-Teherani D, Panhofer P, Ringhofer C, Jakesz R, Prager M, Zacherl J, et al. New epidemiological aspects of patients with severe hyperhidrosis presenting for sympathetic surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(6):651-5.
- 259.- Kamikava DYF, Wolosker N, Silva MFAD, Campos JRM, Puech-Leão P. Symptoms of anxiety and depression in patients with primary hyperhidrosis and its association with the result of clinical treatment with oxybutynin. *Clinics (Sao Paulo).* 2021 Jun 28;76:e2892.
- 260.- Chernyshov PV. The Evolution of Quality of Life Assessment and Use in Dermatology. *Dermatology.* 2019;235(3):167-74.
- 261.- Hamm H. Impact of hyperhidrosis on quality of life and its assessment. *Dermatol Clin.* 2014;32(4):467-76.
- 262.- Gibradze T, Kituashvili T, Lomidze M. Comparative analysis of the efficacies of botulinotoxin A therapy and fractional radio-frequency-lifting in the treatment of primary hyperhidrosis. *Georgian Med News.* 2023;(342):36-41.
- 263.-Talarico-Filho S, Mendonça DO Nascimento M, Sperandeo DE Macedo F, DE Sanctis Pecora C. A double-blind, randomized, comparative study of two type A botulinum toxins in the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2007;33(s1):S44-50.
- 264.- Smith C, Pariser D. Primary focal hyperhidrosis. In: UpToDate, Dellavalle R (Ed). <https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/primary-focal-hyperhidrosis>.
- 265.- Rahman E, Alhitmi HK, Mosahebi A. Immunogenicity to Botulinum Toxin Type A: A Systematic Review With Meta-Analysis Across Therapeutic Indications. *AesthetSurg J.* 2022;42(1):106-20.

- 266.- Wein T, Jog M, Bhogal M, Dhani S, Miller R, Ismail F, et al. Long-term Safety and Dosing of OnabotulinumtoxinA: A Prospective, Observational Study. *Can J Neurol Sci.* 2019;46(6):742-52.
- 267.- Solish MJ, Savinova I, Weinberg MJ. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Palmar Hyperhidrosis. *PlastReconstrSurg Glob Open.* 2022;10(3):e4172.
- 268.- Martina E, Diotallevi F, Radi G, Campanati A, Offidani A. Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):120.
- 269.- Marani A, Gioacchini H, Paolinelli M, Bobyr I, Martina E, Radi G, et al. Pain Control during the Treatment of Primary Palmar Hyperhidrosis with Botulinum Toxin A by a Topical Application of Liposomal Lidocaine: Clinical Effectiveness. *Toxins (Basel).* 2024;16(1):28.
- 270.- Campanati A, Diotallevi F, Radi G, Martina E, Marconi B, Bobyr I, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin B in Focal Hyperhidrosis: A Narrative Review. *Toxins (Basel).* 2023;15(2):147.
- 271.- Rouientan A, Alizadeh Otaghvar H, Mahmoudvand H, Tizmaghz A. Rare Complication of Botox Injection: A Case Report. *World J Plast Surg.* 2019;8(1):116-19.





## Article

# Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis with Two Doses of Botulinum Toxin A—Observational Study

María Jesús Antón Andrés , Ernesto Domingo Candau Pérez  and María Pilar Bermejo de la Fuente

Physical Medicine and Rehabilitation Service, Río Hortega University Hospital, 47012 Valladolid, Spain; ecandaup@saludcastillayleon.es (E.D.C.P.); pbermejof@saludcastillayleon.es (M.P.B.d.l.F.)

\* Correspondence: mantonan@saludcastillayleon.es

**Abstract:** Hyperhidrosis (HH) is defined as the production of more sweat than is necessary for its thermoregulatory function, negatively affecting patients' quality of life and interfering with their social, work and family life. In this context, the aim of this study was to evaluate the efficacy of two different doses of botulinum toxin type A (50 or 100 units) in each axilla in severe primary axillary hyperhidrosis. A descriptive, observational, cross-sectional and post-authorisation study was conducted on patients referred to our department. Thirty-one patients with severe primary axillary hyperhidrosis were included, some of whom received more than one infiltration during the follow-up period, performing a total of 82 procedures. They were assigned by simple random sampling to two types of treatment: infiltration of 50 or 100 units (U) of botulinum toxin A per axilla. Hyperhidrosis severity was assessed using the Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS), and quality of life was assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI) questionnaire. Onabotulinum toxin A infiltration reduced the severity of hyperhidrosis and improved the quality of life of the treated patients, with no significant differences between the two groups.

**Keywords:** axillary hyperhidrosis; botulinum toxin; onabotulinum toxin; quality of life; hyperhidrosis severity scale; dermatology quality of life index

**Key Contribution:** This study may contribute to unifying the dose of onabotulinum toxin A for the treatment of severe axillary hyperhidrosis, finding no significant differences between the doses of 50 U and 100 U per axilla.



**Citation:** Antón Andrés, M.J.; Candau Pérez, E.D.; Bermejo de la Fuente, M.P. Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis with Two Doses of Botulinum Toxin A—Observational Study. *Toxins* **2024**, *16*, 320. <https://doi.org/10.3390/toxins16070320>

Received: 25 May 2024  
Revised: 20 June 2024  
Accepted: 12 July 2024  
Published: 16 July 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

HH is defined as the production of more sweat than is necessary for its thermoregulatory function, being perceptible, unpredictable and involuntary. It is a common but underdiagnosed condition, which causes an alteration in body aesthetics, negatively affecting the quality of life of patients who suffer from it and interfering with their social, work and family life [1].

Although excessive sweating can appear at any age, palmar and plantar hyperhidrosis usually begins in childhood, axillary hyperhidrosis in adolescence due to enlargement of the apocrine glands and craniofacial hyperhidrosis in adulthood, with a frequent family history when it appears before the age of 20 [2].

There is a wide variation in the prevalence of primary HH worldwide, from as low as 2.8% to as high as 10% [3–5].

It is classified according to distribution as focal (mainly affecting palms, soles, axillae and craniofacial region) or generalised, according to aetiology as primary or secondary, and according to severity as mild, moderate or severe [6].

Approximately 93% of patients have primary HH, usually localised, bilateral and symmetrical, with no nocturnal onset. The cause is unknown, although it may be due to a

complex dysfunction of the autonomic nervous system, resulting in hyperactivity of the sympathetic system that innervates the sweat glands [6].

Secondary HH is usually generalised and asymmetrical, although there may be cases with focal presentation, such as Frey's syndrome or auriculotemporal syndrome [7,8], or stump hyperhidrosis [9]. When it is generalised, it may be due to infections, neurological, endocrine, tumour or drug-related disorders, among others [2,10].

Diagnosis is based on anamnesis and clinical findings, and there is no test that helps to confirm or rule it out. A main criterion for diagnosis is focal, visible and excessive sweating of at least six months duration without apparent cause, with at least two secondary criteria: bilateral and relatively symmetrical, impact on the activities of daily living, at least one episode per week, onset before the age of 25 years and a family history of idiopathic hyperhidrosis [11].

Topical antiperspirants with aluminium salts are recommended as the first treatment option in mild hyperhidrosis, and topical anticholinergics such as glycopyrronium can also be used [12]. Iontophoresis has been shown to be effective in the short term on the palms and soles, but not in the axillae due to the difficulty of its application given the characteristic anatomy of the area. In case of non-response, botulinum toxin type A, onabotulinum toxin, approved by the FDA in 2004 [13] for severe primary axillary hyperhidrosis, is used as a second-choice treatment.

A consensus has not been well established on toxin infiltration protocols, neither in terms of dilution nor in terms of the number of points to infiltrate per axilla or the recommended doses [14–20], which is why we considered it interesting to carry out this study to try to provide information on the most appropriate dose for controlling symptoms for as long as possible, improving quality of life and body aesthetics and without increasing side effects in the patient.

The main objective of the study was to assess the efficacy using the Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS), the quality of life using the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and the safety of two different doses (50 U vs. 100 U in each axilla) of botulinum toxin type A, in severe primary axillary hyperhidrosis, in real clinical practice. At the end of the study, the PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) scale was administered.

## 2. Results

Thirty-one patients aged between 15 and 52 years with a diagnosis of severe primary axillary hyperhidrosis were included and divided into two groups according to the dose of toxin received. The mean age of the patients was 33 years, with a predominance of the female sex, and there were no significant differences between the two groups. In the rest of the variables studied, no significant differences were found between groups (Table 1).

**Table 1.** Description of study variables.

	50 U TOXIN	100 U TOXIN	Significance
	N = 18	N = 13	
AGE	33.22 ± 10.55	33.62 ± 10.24	0.918
SEX			
Male	3 (16.7%)	3 (23.1%)	0.676
Female	15 (83.3%)	10 (76.9%)	
CLINIC START			
<10 years	6 (33.3%)	4 (30.8%)	0.965
10–15 years	8 (44.4%)	4 (30.8%)	
15–20 years	2 (11.1%)	3 (23.1%)	
>20 years	2 (11.1%)	2 (15.3%)	

Table 1. Cont.

	50 U TOXIN	100 U TOXIN	Significance
<b>FAMILY HISTORY</b>			
No	9 (50%)	6 (46.2%)	0.897
Yes	9 (50%)	7 (53.8%)	
<b>BILATERALITY</b>			
Yes	18 (100%)	13 (100%)	0.999
<b>PALMS</b>			
Yes	8 (44.4%)	9 (69.2%)	0.171
<b>PLANTS</b>			
Yes	8 (44.4%)	9 (69.2%)	0.171
<b>LOCATIONS OTHER THAN PALMS AND PLANTS</b>			
Head and neck	1 (5.6%)	0 (0%)	0.868
Trunk	2 (11.1%)	0 (0%)	0.615
Others	1 (5.6%)	2 (15.4%)	0.765
<b>ASSOCIATED SYMPTOMS</b>			
Coldness	2 (11.1%)	5 (38.5%)	0.173
Itching	2 (11.1%)	2 (15.4%)	0.847
<b>NIGHT SWEATS</b>			
No	18 (100%)	13 (100%)	0.999
<b>TRIGGERING FACTORS</b>			
Heat	0 (0%)	0 (0%)	0.999
Stress	1 (5.6%)	1 (7.7%)	0.615
Heat and stress	13 (72.2%)	9 (69.2%)	0.826
Always/no stimulus	4 (22.2%)	3 (23.1%)	0.704

Throughout the study, some patients required more than one infiltration as the toxin wore off and hyperhidrosis returned, and a total of 82 procedures were performed.

The number of procedures performed was similar in both groups, 40 in the 50 U toxin group in each axilla and 42 in the 100 U group. At baseline, the mean HDSS scale showed no significant difference between the two groups, and the DLQI scale was approximately two points lower in the 100 U per axilla group, but with no significant difference between groups (Table 2).

**Table 2.** Mean of scales HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) and DLQI (Dermatology Life Quality Index) in both groups.

	50 U N = 40	100 U N = 42	Significance
<b>HDSS Mean</b>	3.25 ± 0.44	3.19 ± 0.39	0.521
<b>DLQI Mean</b>	11.50 ± 5.91	9.36 ± 3.11	0.280

The highest scores on the DLQI scale (response much or very much) were recorded for questions related to feeling embarrassed or self-conscious, interference with social activities and stains on clothes. The table shows the data collected and the degree of significance (Table 3).

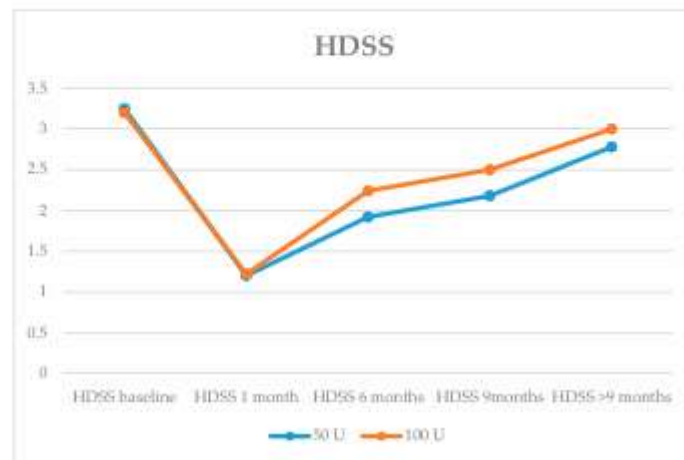
On the HDSS scale, a decrease in the mean of 2 points at one month of treatment was observed in both groups, with a decrease of more than one point persisting at the 9-month follow-up in the 50 U group and 0.7 points in the 100 U group, with no significant differences (Figure 1).



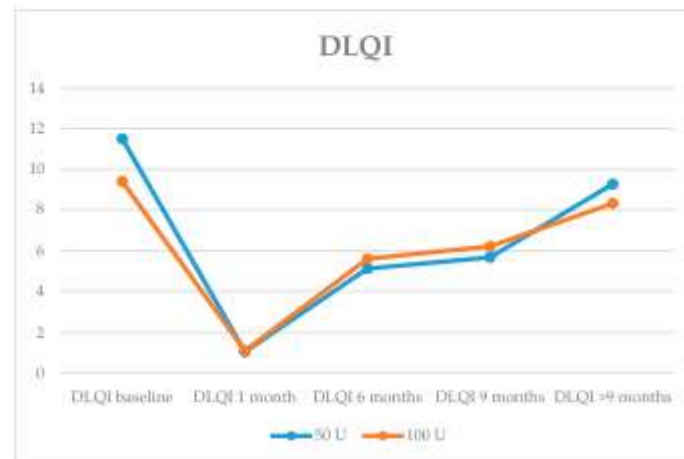
**Table 3.** The scores of each of the questions of the DLQI (Dermatology Life Quality Index) scale in the 50 U and 100 U toxin per axilla groups. *p* (significance).

		DOSE		Total N%	<i>P</i>
		50 U N = 40	100 U N = 42		
		N%	N%		
<b>Itching, Discomfort, Pain</b>	Nothing	21 (52.5%)	35 (83.3%)	56 (68.3%)	0.007
	A little	16 (40.0%)	5 (11.9%)	21 (25.6%)	
	A lot	3 (7.5%)	1 (2.4%)	4 (4.9%)	
	Very much	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.2%)	
<b>Embarrassed, Self-Conscious</b>	Nothing	2 (5.0%)	2 (4.8%)	4 (4.9%)	0.536
	A little	21 (52.5%)	26 (61.9%)	47 (57.3%)	
	A lot	10 (25.0%)	11 (26.2%)	21 (25.6%)	
	Very much	7 (17.5%)	3 (7.1%)	10 (12.2%)	
<b>Shopping/Housework Problems</b>	Nothing	8 (20.0%)	13 (31.0%)	21 (25.6%)	0.110
	A little	20 (50.0%)	25 (59.5%)	45 (54.9%)	
	A lot	10 (25.0%)	3 (7.1%)	13 (15.9%)	
	Very much	2 (5.0%)	1 (2.4%)	3 (3.7%)	
<b>Clothes</b>	Nothing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.867
	A little	5 (12.5%)	7 (16.7%)	12 (14.6%)	
	A lot	25 (62.5%)	25 (59.5%)	50 (61.0%)	
	Very much	10 (25.0%)	10 (23.8%)	20 (24.4%)	
<b>Social Activities</b>	Nothing	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0.243
	A little	20 (50.0%)	29 (69.0%)	49 (59.8%)	
	A lot	14 (35.0%)	10 (23.8%)	24 (29.3%)	
	Very much	5 (12.5%)	3 (7.1%)	8 (9.8%)	
<b>Sport</b>	Nothing	12 (30.0%)	12 (28.6%)	24 (29.3%)	0.006
	A little	11 (27.5%)	25 (59.5%)	36 (43.9%)	
	A lot	13 (32.5%)	4 (9.5%)	17 (20.7%)	
	Very much	4 (10.0%)	1 (2.4%)	5 (6.1%)	
<b>Work Study</b>	Nothing	10 (25.0%)	9 (21.4%)	19 (23.2%)	0.821
	A little	22 (55.0%)	27 (64.3%)	49 (59.8%)	
	A lot	6 (15.0%)	4 (9.5%)	10 (12.2%)	
	Very much	2 (5.0%)	2 (4.8%)	4 (4.9%)	
<b>Partner/Friends</b>	Nothing	14 (35.0%)	11 (26.2%)	25 (30.5%)	0.042
	A little	14 (35.0%)	25 (59.5%)	39 (47.6%)	
	A lot	9 (22.5%)	6 (14.3%)	15 (18.3%)	
	Very much	3 (7.5%)	0 (0.0%)	3 (3.7%)	
<b>Sexual Difficulties</b>	Nothing	22 (55.0%)	29 (69.0%)	51 (62.2%)	0.013
	A little	11 (27.5%)	13 (31.0%)	24 (29.3%)	
	A lot	5 (12.5%)	0 (0.0%)	5 (6.1%)	
	Very much	2 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	
<b>Take Away Time</b>	Nothing	24 (60.0%)	22 (52.4%)	46 (56.1%)	0.025
	A little	9 (22.5%)	19 (45.2%)	28 (34.1%)	
	A lot	5 (12.5%)	1 (2.4%)	6 (7.3%)	
	Very much	2 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	

On the DLQI scale, the mean decrease was more than 10 points after one month of treatment in the 50 U group, and more than 9 points in the 100 U group. At 9 months after treatment, the improvement persisted, with a mean of 5.68 in the 50 U group and 6.22 in the 100 U group. No significant differences were found between the two groups (Figure 2).



**Figure 1.** Evolution of mean HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) at baseline and at check-ups at 1 month, 6 months, 9 months and >9 months.



**Figure 2.** Evolution of mean DLQI (Dermatology Life Quality Index) scale at baseline and at check-ups at 1 month, 6 months, 9 months and >9 months.

To assess treatment outcomes, four groups or pairs were established for each of the scales. Pair 1 showed the baseline results and the results one month after treatment. Pair 2 recorded the patients' baseline data and six months after treatment. Pair 3 showed baseline data and data at 9 months of treatment, and finally Pair 4, which reflected baseline data and data from patients who continued to report sweating control, score 1 or 2 on the HDSS scale, beyond 9 months of infiltration.

Table 4 shows the differences between the baseline mean and the mean at successive revisions in both the HDSS and DLQI scales in both treatment groups, as well as the number of patients who remained in control of sweating (HDSS 1 or 2) at each of the revisions, with no significant differences between the two groups.

**Table 4.** Differences between groups in the mean HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) and DLQI (Dermatology Life Quality Index) scales in the reviews conducted.

	N	Mean/Standard Deviation	Significance
<b>Difference at 1 month</b>			
HDSS	40	2.1 ± 0.6	0.553
100 U	42	1.9 ± 0.5	
DLQI 50 U	40	10.4 ± 5.9	
100 U	42	8.3 ± 2.9	
<b>Difference at 6 months</b>			
HDSS 50 U	39	1.3 ± 0.9	0.066
100 U	42	0.9 ± 0.7	
DLQI 50 U	39	6.3 ± 6.7	
100 U	42	3.8 ± 3.8	
<b>Difference at 9 months</b>			
HDSS 50 U	28	1 ± 0.9	0.115
100 U	24	0.7 ± 0.7	
DLQI 50 U	28	5.7 ± 6.2	
100 U	24	2.7 ± 3.7	
<b>Difference at &gt;9 months</b>			
HDSS 50 U	18	0.3 ± 0.6	0.085
100 U	12	0 ± 0.4	
DLQI 50 U	18	1.8 ± 4.4	
100 U	12	0.2 ± 3.5	

In the 50 U group, one patient required a new infiltration before 6 months and 12 patients before 9 months, with 18 patients in whom the improvement in sweating was greater than 9 months, and no repeat treatment was indicated at that time. In the 100 U group, none of the 42 procedures performed required re-infiltration before 6 months, 18 required re-infiltration before 9 months, and in 12 patients, the improvement was sustained beyond 9 months.

At the end of each infiltration, the Patient Global Impression of Improvement scale, PGI-I, was administered. In both groups, practically all patients reported feeling "much better" or "better" than before treatment. There were no patients with a negative result, and the difference between the two groups was not significant (Table 5).

**Table 5.** Results of Patient Global Impression of Improvement Scale, PGI-I, with doses of 50 U or 100 U of toxin per axilla.

	50 U	100 U	Total	Significance
<b>Very much better</b>				
N	33	34	67	0.441
%	82.5%	81.0%	81.7%	
<b>Much better</b>				
N	6	8	14	0.441
%	15.0%	19.0%	17.1%	
<b>A little better</b>				
N	1	0	1	0.441
%	2.5%	0.0%	1.2%	
<b>Total</b>				
N	40	42	82	0.441
%	100.0%	100.0%	100.0%	

### 3. Discussion

Primary hyperhidrosis is a common condition that has a negative effect on the quality of life of patients, interfering with their social, work and family life. It has been accepted that its frequency is underestimated, either because patients do not consult this problem or because it is not diagnosed by health professionals. Doolittle in 2016 describes that only 51% of patients with hyperhidrosis had consulted their doctor, and of these, only 53% were diagnosed with hyperhidrosis [3]. Glaser et al. report that 85% of patients with hyperhidrosis waited more than 3 years before consulting a physician, and almost half of them more than 10 years [21].

In our series, we found that 51.6% of patients had a family history of hyperhidrosis, which is a result in line with other authors, such as Henning et al., with percentages between 35–56% [22]. Quality of life is impaired in up to 80% of patients with HH, with a higher likelihood of developing anxiety or depression than in patients without HH [23,24].

The development of the DLQI in 1994 quickly contributed to its use in clinical trials to assess improvement in quality of life in parallel with clinical severity measures for different dermatological conditions [25], helping to measure quantitatively what previously could only be explained by subjective patient feedback.

The use of botulinum toxin for hyperhidrosis is well documented in the medical literature, being the treatment of choice in patients with severe primary axillary hyperhidrosis who have not responded to topical treatment with aluminium salts. In Spain, onabotulinum toxin A is only approved for axillary hyperhidrosis, and there is no commercial authorisation for its use in other locations, although there are many published studies of its use in clinical practice with good results.

In our study, the mean baseline HDSS scores in both groups were  $3.25 \pm 0.44$  and  $3.19 \pm 0.39$ , somewhat lower than those described in other series [26]. The mean pre-treatment DLQI scores were  $11.5 \pm 5.9$  and  $9.4 \pm 3.1$ , respectively, similar to the results found by other authors of values between 10.1 and 12.1, and lower than those described by Castiglione L [27]. These scores indicate a moderate to severe negative effect of hyperhidrosis on quality of life [28].

At one month after treatment, the mean decrease in the HDSS scale was  $2.1 \pm 0.6$  in the 50 U group, and  $1.9 \pm 0.5$  in the 100 U group, which represents a reduction of approximately 80%. At 6 months, a decrease of  $1.3 \pm 0.9$  was maintained in 97.5% of patients in the first group and  $0.9 \pm 0.7$  in 100% of patients in the 100 U toxin group. These results with significant improvement for at least 6 months are similar to those described by authors such as Naumann [29] or Stolman LP [30]; however, we did not find significant differences between the two groups, contrary to what is described by the latter who managed to extend the response with the infiltration of doses greater than 50 U per axilla.

Quality of life improved in both groups after treatment, with a decrease of 10 points in the 50 U group and 8 points in the 100 U group 1 month after treatment, and 6 points and almost 4 points, respectively, at 6 months, in line with the results described by other authors such as Kouris A [31] and Mirkovic SE [32].

No significant side effects other than mild pain at the site of infiltration were reported [18]. None of the patients reported compensatory sweating either, although rates of around 4% have been reported, being reversible in case of occurrence.

A limitation of our study is the sample size. During the follow-up period we were only able to recruit 31 patients, perhaps due to the fact that despite being a very frequent entity, patients consult very little. All procedures performed during the follow-up period were included, with a total of 82, in order to improve the results.

### 4. Conclusions

Based on the results of our study, we can conclude that the infiltration of botulinum toxin type A is an effective, safe and minimally invasive therapy that reduces the severity of sweating and improves the quality of life of patients with severe primary axillary hyperhidrosis who have not responded to topical treatment, with no significant differences



between the infiltration of 50 U or 100 U of onabotulinum toxin A per axilla. This study could contribute to unifying the dosage of onabotulinum toxin A for the conservative treatment of this common and disabling pathology.

## 5. Materials and Methods

An observational, descriptive, cross-sectional study was designed. Patients were recruited from the Physical Medicine and Rehabilitation Service of the Río Hortega University Hospital in Valladolid, Spain, referred from Primary Care or Dermatology with severe primary axillary hyperhidrosis. Patients were assigned to one of the two study groups by simple randomisation.

Inclusion criteria were patients over 14 years of age with severe primary axillary hyperhidrosis that did not improve with topical treatments. All patients signed the informed consent document for participation in the study and for toxin infiltration.

Exclusion criteria included a previous treatment with botulinum toxin within the last 3 months, a known allergy to botulinum toxin type A or the excipients of the formulation, fever or local infection at the infiltration site, pregnancy, lactation and motor neuron or neuromuscular transmission diseases.

The study was conducted in compliance with all applicable laws and regulations, in accordance with international ethical principles, primarily the Declaration of Helsinki and the ICH (International Conference of Harmonization) Standards of Good Clinical Epidemiological Practice. Patients were identified by a code, and their data were treated with absolute confidentiality. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the Valladolid West Health Area, with internal code CEIC 142/17.

For data collection, a database was created in Excel and then exported to the SPSS 15.0 statistical programme, which was used for statistical analysis.

For the descriptive statistical analysis, the normality of the quantitative variables was established with the Kolmogorov–Smirnov test, described as mean  $\pm$  standard deviation. Paired comparisons were made for each of the procedures performed (basal vs. follow-up) using the paired *t*-test or Wilcoxon test. To study differences between independent means (50 U vs. 100 U), the unpaired Student's *t*-test or Mann–Whitney test was used. Fisher's exact test was used to study the association between variables, which allows us to analyse whether two dichotomous variables are associated when the sample to be studied is small. A significance level of 5% was established.

The HDSS is the most commonly used scale to assess the severity of hyperhidrosis [16] and its impact on activities of daily living. It consists of 4 possible answers to the question *how would you rate the severity of your hyperhidrosis?* with 1 indicating 'never noticeable', 2 'tolerable', 3 'barely tolerable' and 4 'intolerable'. A score of 1 was indicative of mild hyperhidrosis and 2 indicated moderate hyperhidrosis whereas scores of 3 or 4 pointed to severe hyperhidrosis. A reduction of 1 point on this scale is considered to correspond to a decrease in sweating of approximately 50%, and 2 points to a reduction of 80%. A decrease of 1 point post-treatment was defined as a good outcome.

The DLQI [33] is a quality-of-life questionnaire for use in dermatology published in 1994, with a time frame covering the last week. It consists of 10 items, each of which includes a Likert-type scale with four possible responses: very much, much, a little or not at all, with the scores being 3, 2, 1 and 0, respectively. A value of 3 indicates a worse quality of life. The total score is obtained by adding the score obtained in each of the items, ranging from 0 to 30 points. We have defined a decrease of 4 points as the minimum clinically important difference [34].

The PGI-I consists of a single question in which the patient is asked to rate the relief obtained from the treatment. It follows a seven-point Likert-type scale: very much better, much better, a little better, no change, a little worse, much worse or very much worse.

Botulinum toxin infiltration was performed in the rehabilitation department of our hospital. The hyperhidrosis area was delimited by visual inspection in those patients with visible hyperhidrosis at the time of toxin infiltration and with the Minor's Test in those who could not visually delimit the hyperhidrosis area.

The botulinum toxin type A used was onabotulinum toxin A (BOTOX, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA), in the form of 100 U per vial, diluted in 2 mL of 0.9% saline solution. There is no consensus on dilution protocols for onabotulinum toxin A for the treatment of primary hyperhidrosis, and it can be prepared using 1 to 10 mL of physiological saline solution, although most clinicians use 2 to 5 mL [17]. The technical data sheet for onabotulinum toxin A (Botox) reports the reconstitution of the botulinum toxin with physiological saline but does not indicate the volume to be used, so the dilution was carried out following the method used by authors such as Glasser A [35]. We used 1 mL syringes graduated in 10 units of 0.1 mL and sterile 30-gauge needles.

There is no consensus on the number of botulinum toxin infiltration sites in the axilla; recent authors have evaluated the effectiveness of toxin with fewer infiltration sites with good results [19]. In our study, the axilla was divided into ten squares and was made on the basis of previous studies, which performed 10 to 15 infiltrations per axilla [29,35], each of which was infiltrated with 5 U (for the dose of 50 U per axilla) or 10 U (for the dose of 100 U per axilla) of toxin.

In the axilla, it is recommended that the toxin be administered by intradermal injections into the dermo-subcutaneous junction which can be found in this location at a depth of about 2 mm. The accuracy of infiltration is difficult, with studies reporting that they have found no difference in the efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of axillary hyperhidrosis when administered by subcutaneous or intradermal injection [19,36]. The needle was inserted at an angle of approximately 45° to the surface of the dermis, a position also used by other authors [17], and at a depth of 2 mm.

To reduce the pain, in some patients, the injection was performed after applying ice spray [37].

Patients were assessed prior to toxin infiltration, at 1 month, 6 months, 9 months and after 9 months.

**Author Contributions:** Conceptualisation, M.J.A.A.; methodology, M.J.A.A. and E.D.C.P.; software, M.J.A.A.; validation, M.J.A.A., E.D.C.P. and M.P.B.d.l.F.; formal analysis, M.J.A.A.; investigation, M.J.A.A. and E.D.C.P.; data curation, M.J.A.A.; writing—original draft preparation, M.J.A.A.; writing—review and editing, M.J.A.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Western Valladolid Health Zone, Spain (protocol code 142/17).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data are available upon reasonable request.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Lowe, N.; Naumann, M.; Eadie, N. Treatment of Hyperhidrosis with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, Insights, and Impact. *Medicine* **2023**, *102*, e32764. [[CrossRef](#)]
2. Cerfolio, R.J.; De Campos JR, M.; Bryant, A.S.; Connery, C.P.; Miller, D.L.; DeCamp, M.M.; Krasna, M.J. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus for the Surgical Treatment of Hyperhidrosis. *Ann. Thorac. Surg.* **2011**, *91*, 1642–1648. [[CrossRef](#)]
3. Doolittle, J.; Walker, P.; Mills, T.; Thurston, J. Hyperhidrosis: An Update on Prevalence and Severity in the United States. *Arch. Dermatol. Res.* **2016**, *308*, 743–749. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Hasimoto, E.N.; Cataneo, D.C.; Reis, T.A.D.; Cataneo, A.J.M. Hyperhidrosis: Prevalence and impact on quality of life. *J. Bras. Pneumol.* **2018**, *44*, 292–298. [[CrossRef](#)]



5. Fujimoto, T.; Inose, Y.; Nakamura, H.; Kikukawa, Y. Questionnaire-Based Epidemiological Survey of Primary Focal Hyperhidrosis and Survey on Current Medical Management of Primary Axillary Hyperhidrosis in Japan. *Arch. Dermatol. Res.* **2022**, *315*, 409–417. [\[CrossRef\]](#)
6. Wohlrab, J.; Bechara, F.G.; Schick, C.; Naumann, M. Hyperhidrosis: A Central Nervous Dysfunction of Sweat Secretion. *Dermatol. Ther.* **2023**, *13*, 453–463. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Marchese, M.R.; Bussu, F.; Settimi, S.; Scarano, E.; Almadori, G.; Galli, J. Not Only Gustatory Sweating and Flushing: Signs and Symptoms Associated to the Frey Syndrome and the Role of Botulinum Toxin A Therapy. *Head Neck* **2021**, *43*, 949–955. [\[CrossRef\]](#)
8. Safarpour, D.; Jabbari, B. Botulinum Toxin Treatment for Cancer-Related Disorders: A Systematic Review. *Toxins* **2023**, *15*, 689. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Lannan, F.M.; Powell, J.; Kim, G.M.; Hansen, C.R.; Pasquina, P.F.; Smith, D.G. Hyperhidrosis of the Residual Limb: A Narrative Review of the Measurement and Treatment of Excess Perspiration Affecting Individuals with Amputation. *Prosthet. Orthot. Int.* **2021**, *45*, 477–486. [\[CrossRef\]](#)
10. Kisielnicka, A.; Szczerkowska-Dobosz, A.; Purzycka-Bohdan, D.; Nowicki, R. Hyperhidrosis: Disease aetiology, classification and management in the light of modern treatment modalities. *Adv. Dermatol. Allergol.* **2022**, *39*, 251–257. [\[CrossRef\]](#)
11. Marani, A.; Gioacchini, H.; Paolinelli, M.; Bobyr, I.; Martina, E.; Radi, G.; Campanati, A. Pain Control during the Treatment of Primary Palmar Hyperhidrosis with Botulinum Toxin A by a Topical Application of Liposomal Lidocaine: Clinical Effectiveness. *Toxins* **2024**, *16*, 28. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Morgado-Carrasco, D.; de Lucas, R. [Translated Article] Topical Anticholinergics in the Management of Focal Hyperhidrosis in Adults and Children: A Narrative Review. *Actas Dermo-Sifiligráficas* **2024**, *115*, 356–367. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Botox Approved for Severe Underarm Sweating. *FDA Consum.* **2004**, *38*, 3.
14. Lowe, N.J.; Glaser, D.A.; Eadie, N.; Daggett, S.; Kowalski, J.W.; Lai, P.Y.; North American Botox in Primary Axillary Hyperhidrosis Clinical Study Group. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis: A 52-Week Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2007**, *56*, 604–611. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Vadoud-Seyedi, J.; Simonart, T. Treatment of Axillary Hyperhidrosis with Botulinum Toxin Type A Reconstituted in Lidocaine or in Normal Saline: A Randomized, Side-by-Side, Double-Blind Study. *Br. J. Dermatol.* **2007**, *156*, 986–989. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Solish, N.; Bertucci, V.; Dansereau, A.; Hong, H.C.H.; Lynde, C.; Lupin, M.; Storwick, G. A Comprehensive Approach to the Recognition, Diagnosis, and Severity-Based Treatment of Focal Hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol. Surg.* **2007**, *33*, 908–923. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Nawrocki, S.; Cha, J. Botulinum Toxin: Pharmacology and Injectable Administration for the Treatment of Primary Hyperhidrosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2020**, *82*, 969–979. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Wade, R.; Llewellyn, A.; Jones-Diette, J.; Wright, K.; Rice, S.; Layton, A.M.; Woolacott, N. Interventional Management of Hyperhidrosis in Secondary Care: A Systematic Review. *Br. J. Dermatol.* **2018**, *179*, 599–608. [\[CrossRef\]](#)
19. Siri-Archawawat, D.; Tawanwongsri, W. Low-Dose OnabotulinumtoxinA Using Seven-Point Pattern Intradermal Injections in Patients with Moderate-to-Intolerable Primary Axillary Hyperhidrosis: A Single-Blinded, Side-by-Side Randomized Trial. *J. Clin. Aesthetic Dermatol.* **2023**, *16*, 37–43.
20. Grove, G.L.; Togsvered-Bo, K.; Zachariae, C.; Haedersdal, M. Botulinum Toxin A versus Microwave Thermolysis for Primary Axillary Hyperhidrosis: A Randomized Controlled Trial. *JAAD Int.* **2024**, *15*, 91–99. [\[CrossRef\]](#)
21. Glaser, D.A.; Hebert, A.; Pieretti, L.; Pariser, D. Understanding Patient Experience With Hyperhidrosis: A National Survey of 1,985 Patients. *J. Drugs Dermatol.* **2018**, *17*, 392–396.
22. Henning, M.A.; Pedersen, O.B.; Jemec, G.B. Genetic Disposition to Primary Hyperhidrosis: A Review of Literature. *Arch. Dermatol. Res.* **2019**, *311*, 735–740. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Kamikava DY, F.; Wolosker, N.; Silva MF, A.D.; Campos JR, M.D.; Puech-Leão, P. Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Primary Hyperhidrosis and Its Association with the Result of Clinical Treatment with Oxybutynin. *Clinics.* **2021**, *76*, e2892. [\[CrossRef\]](#)
24. Paller, A.S.; Rangel, S.M.; Chamlin, S.L.; Hajek, A.; Phan, S.; Hogeling, M.; Griffith, J.W. Stigmatization and Mental Health Impact of Chronic Pediatric Skin Disorders. *JAMA Dermatol.* **2024**, *160*, 621–630. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Chernyshov, P.V. The Evolution of Quality of Life Assessment and Use in Dermatology. *Dermatology* **2019**, *235*, 167–174. [\[CrossRef\]](#)
26. Şener, S.; Karakoç, Y. Effects of Direct Current Administration on Hyperhidrosis Disease Severity Scale in Patients with Axillary Hyperhidrosis. *BioMed Res. Int.* **2019**, *2019*, 3232015. [\[CrossRef\]](#)
27. Castiglione, L.; Murariu, M.; Boeriu, E.; Enatescu, I. Assessing Botulinum Toxin Effectiveness and Quality of Life in Axillary Hyperhidrosis: A One-Year Prospective Study. *Diseases* **2024**, *12*, 15. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Pariser, D.M.; Hebert, A.A.; Drew, J.; Quiring, J.; Gopalan, R.; Glaser, D.A. Topical Glycopyrronium Tosylate for the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis: Patient-Reported Outcomes from the ATMOS-1 and ATMOS-2 Phase III Randomized Controlled Trials. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2019**, *20*, 135–145. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Naumann, M.; Lowe, N.J. Botulinum Toxin Type A in Treatment of Bilateral Primary Axillary Hyperhidrosis: Randomised, Parallel Group, Double Blind, Placebo Controlled. *BMJ* **2001**, *323*, 596. [\[CrossRef\]](#)
30. Stolman, L.P. Hyperhidrosis: Medical and Surgical Treatment. *Eplasty* **2008**, *8*, e22.

31. Kouris, A.; Armyra, K.; Christodoulou, C.; Karimali, P.; Karypidis, D.; Kontochristopoulos, G. Quality of Life in Patients with Focal Hyperhidrosis before and after Treatment with Botulinum Toxin A. *ISRN Dermatol.* **2014**, *2014*, 308650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Mirkovic, S.E.; Rystedt, A.; Balling, M.; Swartling, C. Hyperhidrosis Substantially Reduces Quality of Life in Children: A Retrospective Study Describing Symptoms, Consequences and Treatment with Botulinum Toxin. *Acta Derm. Venereol.* **2018**, *98*, 103–107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Finlay, A.Y.; Khan, G. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a Simple Practical Measure for Routine Clinical Use. *Clin. Exp. Dermatol.* **1994**, *19*, 210–216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Basra MK, A.; Salek, M.S.; Camilleri, L.; Starkey, R.; Finlay, A.Y. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. *Dermatology* **2015**, *230*, 27–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Glaser, D.A.; Pariser, D.M.; Hebert, A.A.; Landells, I.; Somogyi, C.; Weng, E.; Brin, M.F.; Beddingfield, E. A Prospective, Nonrandomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescents with Primary Axillary Hyperhidrosis. *Pediatr. Dermatol.* **2015**, *32*, 609–617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Haider, A.; Solish, N. Focal Hyperhidrosis: Diagnosis and Management. *Can. Med. Assoc. J.* **2005**, *172*, 69–75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Martina, E.; Diotallevi, F.; Radi, G.; Campanati, A.; Offidani, A. Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review. *Toxins* **2021**, *13*, 120. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.





# ANEXOS



## 1.- Hoja de información al paciente/ consentimiento para participar en el estudio.

### **Estudio observacional para describir la eficacia, seguridad y calidad de vida de la infiltración de diferentes dosis de toxina botulínica en hiperhidrosis axilar primaria Severa.**

Por favor lea atentamente esta hoja de información:

En este momento se le está proponiendo su participación en un estudio clínico de investigación, que tiene como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y calidad de vida con la infiltración de dos dosis diferentes de toxina botulínica, Botox, en hiperhidrosis axilar primaria.

El hecho de que usted acceda a colaborar en este estudio, no supondrá ninguna alteración en su programa de controles en el hospital, ni se le someterá a ningún procedimiento ni tratamiento distinto a los que recibiría por parte de su médico si no participara en este estudio. Por este motivo usted no obtendrá ningún beneficio directo por su participación en él.

Su participación consistirá en el registro de datos clínicos relacionados con su patología, así como aspectos que puedan estar relacionados con su capacidad para realizar determinadas actividades (trabajar, estudiar, hacer deportes,...). También le pediremos que conteste a una serie de preguntas y escalas relacionadas con su grado de satisfacción y la evolución de su calidad de vida.

Su participación es totalmente voluntaria, pudiendo abandonar el estudio cuando lo desee y sin dar explicaciones. Si decide no participar, cuando vuelva al hospital su médico le atenderá del mismo modo que lo haría si participase en el estudio.

La información recogida se incluirá en una base de datos, y no se utilizará para otro fin que no sea el estrictamente científico. Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio. Usted será identificado exclusivamente por un número. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustarán a lo dispuesto en la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999 de 13 de diciembre. De acuerdo con esta Ley, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico.

Los resultados de este estudio se presentarán en publicaciones o comunicaciones en congresos. En ningún caso se le identificará en estas publicaciones.

Si tiene alguna duda relativa al estudio, por favor consulte a su médico.

Nombre del médico:

Teléfono de contacto:

Mediante el presente, declaro que he leído y comprendido el texto de información para el consentimiento informado y voluntariamente declaro mi consentimiento a participar en el estudio clínico referenciado anteriormente.

Nombre del paciente y DNI

Valladolid, a        dede 20

## 2.- Consentimiento informado sobre el uso de toxina botulínica en hiperhidrosis



### **CONSENTIMIENTO INFORMADO SOBRE EL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN HIPERHIDROSIS**

#### **IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO**

Consiste en la inyección con Toxina Botulínica en las zonas afectadas por sudoración excesiva

(región axilar, palmar o plantar). La toxina botulínica tipo A fue aprobada en 1992 para el tratamiento de varias alteraciones neurológicas, aumentando progresivamente sus indicaciones, incluyendo actualmente la hiperhidrosis.

#### **Cómo se realiza**

La toxina se inyecta mediante una pequeña aguja en la región subcutánea de las zonas afectadas. La aplicación de toxina en la axila generalmente es bien tolerada, siendo algo más dolorosa en manos y pies, siendo a veces necesario el uso de un anestésico local para disminuir el dolor de la inyección.

#### **OBJETIVOS DEL PROCEDIMIENTO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR**

Disminuir la hipersudoración en las zonas corporales inyectadas de forma temporal, habitualmente con una duración variable entre 5-10 meses. La mejoría suele iniciarse en la primera semana postinyección y es dosis dependiente.

#### **ALTERNATIVAS RAZONABLES AL PROCEDIMIENTO**

Aplicaciones tópicas. En palmas y plantas pueden realizarse previamente técnicas conservadoras como la iontoforesis con agua bidestilada.

Tratamiento quirúrgico cuando no ha habido respuesta adecuada con técnicas conservadoras

#### **CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN**

Disminución temporal de la hipersudoración en los lugares de aplicación, variando los resultados en función de las características individuales, no pudiendo garantizarse absolutamente las expectativas de resultado.

#### **CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN**

Persistencia de la sudoración.

#### **POSIBLES RIESGOS DERIVADOS DEL TRATAMIENTO**

##### **Generales:**

Pérdida de fuerza generalizada transitoria.

El dolor relacionado con las agujas y/o nerviosismo/ansiedad puede producir reacciones vasovagales (hipotensión transitoria y síncope).

Se han notificado también reacciones pseudogripales con febrícula, dolor articular leve y malestar general los primeros días tras inyección de toxina.

Dolor de cabeza, náuseas, sofocos

Cuadro de alergia grave, incluso shock anafiláctico (extremadamente raro).

#### **Locales:**

Al igual que con la administración de cualquier otra inyección, puede aparecer dolor a la punción, aparición de pequeñas hemorragias y/o hematomas, infección localizada en algún punto de inyección, inflamación/edema. Ocasionalmente, ligero escozor o molestia puede notarse después de las inyecciones e incluso durar algún día.

En las infiltraciones con toxina botulínica en las palmas de las manos puede aparecer un cuadro de debilidad principalmente en la eminencia tenar que suele afectar principalmente a la pinza entre el pulgar y el índice, de carácter reversible, desapareciendo en unas semanas. Para intentar disminuir la frecuencia de este efecto secundario se limitan las infiltraciones en dicha localización, pudiendo continuar la hipersudoración a dicho nivel.

Tras el tratamiento con toxina botulínica de la hiperhidrosis primaria de la axila se ha detectado un aumento de la sudoración en otras zonas corporales en el 4.5 % de los pacientes, de carácter temporal.

#### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS.**

En teoría, el efecto de la toxina puede verse aumentado por el uso concomitante de antibióticos aminoglucósidos o espectinomina, o por fármacos que interfieran en la transmisión neuromuscular .

#### **CONTRAINDICACIONES**

Individuos con hipersensibilidad/alergia conocida a toxina botulínica tipo A o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

En caso de infección en las zonas de inyección propuestas.

Individuos con trastornos de la función muscular (miopatías, miastenia gravis, ELA...)

Cuadro febril, infeccioso en el momento de la infiltración.

Embarazo, lactancia.

#### **DECLARACIONES Y FIRMAS**

##### **Relativo al paciente y familiares o tutor**

El abajo firmante, autorizo libremente al médico rehabilitador y/o al médico residente supervisado por el facultativo especialista, a la aplicación de toxina botulínica, como tratamiento de la hiperhidrosis. Previamente, he sido informado de las características del problema, así como de las posibilidades de tratamiento existentes en la actualidad, de la forma de aplicación de la toxina botulínica, de las contraindicaciones de su uso, y de los posibles riesgos de su utilización.

Declaro que he comprendido adecuadamente la información que se me ha dado y que he podido realizar todas las preguntas que he considerado oportunas, obteniendo la respuesta a las mismas.

Esta aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Se que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo si / no para utilizar material gráfico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Valladolid,                    de                    de

Fdo: D / Dña

DNI

- Firma (en su condición de paciente)
  
- Firma (en su condición de familiar o tutor del paciente, en caso de que éste no tenga capacidad para decidir en este momento)

**Relativo al médico**

Dr / Dra..... he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar, explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico



### 3.- Escala de severidad de hiperhidrosis (HDSS)

**Paciente:**

**Nº Historia:**

**Fecha:**

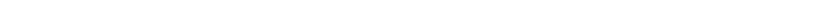
**Pre/post-infiltración:**

SEVERIDAD	DEFINICIÓN
1	Sudoración no objetivable que no interfiere con las actividades de la vida diaria.
2	Sudoración tolerable que en ocasiones interfiere con las actividades de la vida diaria.
3	Sudoración poco tolerable que frecuentemente interfiere con las actividades de la vida diaria.
4	Sudoración intolerable que siempre interfiere con las actividades de la vida diaria.

### 4.- Escala analógica visual de sudoración (EVA)

0

10



## 5.-DermatologyLifeQualityIndex –DLQI

**ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA EN DERMATOLOGÍA**

DLQI

Hospital núm.:

Fecha:

Puntuación:

Nombre:

Diagnóstico:

Dirección:

El propósito de este cuestionario es medir cuánto ha afectado su problema de la piel a su calidad de vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Marque una casilla por pregunta.

1.	Durante la última semana, ¿cuánta <b>picazón, molestia, dolor o sensación punzante</b> ha sentido en la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Durante la última semana, ¿qué tan <b>avergonzado o cohibido</b> se ha sentido debido a su problema de la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Durante la última semana, ¿cuánto ha interferido su problema de la piel con ir de <b>compras</b> o cuidar la <b>casa</b> o el <b>jardín</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
4.	Durante la última semana, ¿cuánta influencia ha tenido su problema de la piel en la <b>ropa</b> que utiliza?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
5.	Durante la última semana, ¿cuánto ha afectado su problema de la piel a sus actividades <b>sociales</b> o <b>recreativas</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
6.	Durante la última semana, ¿cuánto le ha dificultado su problema de la piel el practicar <b>deportes</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
7.	Durante la última semana, ¿su problema de la piel le ha impedido <b>trabajar</b> o <b>estudiar</b> ?	si no	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
	Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿en qué medida su piel ha sido un problema en el <b>trabajo</b> o los <b>estudios</b> ?	Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Durante la última semana, ¿en qué medida su problema de la piel le ha generado dificultades con su <b>pareja</b> o con cualquiera de sus <b>amigos</b> cercanos o <b>familiares</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
9.	Durante la última semana, ¿en qué medida su problema de la piel le ha ocasionado <b>dificultades sexuales</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>
10.	Durante la última semana, ¿en qué medida su <b>tratamiento</b> para la piel le ha resultado un problema, por ejemplo, desordenando su casa o quitándole tiempo?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No es pertinente <input type="checkbox"/>

Revise que haya respondido **TODAS** las preguntas. Gracias.

## 6.- Escala de impresión de mejoría global del Paciente (PGI-I).

### Patient Global Impression of Improvement

<b>El PGI-I consiste en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue según una escala de Likert de siete puntos:</b>	
<b>Muchísimo mejor</b>	<b>1</b>
<b>Mucho mejor</b>	<b>2</b>
<b>Un poco mejor</b>	<b>3</b>
<b>Ningún cambio</b>	<b>4</b>
<b>Un poco peor</b>	<b>5</b>
<b>Mucho peor</b>	<b>6</b>
<b>Muchísimo peor</b>	<b>7</b>

## 7.- Informe del Comité Ético de Investigación clínica

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. \_\_\_\_\_ Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del  
Área de Salud de Valladolid Oeste,

#### CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado, en su reunión del día 4 de Diciembre de 2017, el Estudio Observacional titulado: **“Estudio observacional para describir la eficacia, seguridad y calidad de vida de la infiltración de diferentes dosis de toxina botulínica en hiperhidrosis axilar primaria severa”**, Código Interno CEIC: 142/17

- Protocolo, versión 1.0.
- Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión 1.0.

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados, tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Hospital Universitario Río Hortega, por la **Dra. María Jesús Antón Andrés** como Investigadora Principal.

**Título:** “Estudio Observacional para describir la eficacia seguridad y calidad de vida de la infiltración de diferentes dosis de toxina botulínica en hiperhidrosis axilar primaria severa”

**Investigador principal:** Dra. María Jesús Antón Andrés

Dña. \_\_\_\_\_, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Valladolid Oeste,

HACE CONSTAR QUE:

En la reunión celebrada el día 4 de Diciembre, Acta 12/2017, el Comité Ético de Investigación Clínica decidió emitir **INFORME FAVORABLE** al estudio, cumpliéndose los requisitos establecidos en la Legislación vigente para que la citada decisión sea válida.

El CEIC del Hospital Universitario del Río Hortega, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y en la actualidad lo conforman los siguientes miembros:

D.	<b>(Presidente).</b> Director Médico.
Dña.	<b>(Secretario).</b> Servicio de Farmacología Clínica.
<b>Vocales:</b>	
D.	Servicio de Farmacia Hospitalaria.
D.	Servicio de Farmacia Hospitalaria.
D.	Servicio de Farmacología Clínica.
D.	Asesoría Jurídica.
Dña.	Farmacia de Atención Primaria.
D.	Servicio de Anestesiología y Reanimación.
D.	Diácono.

Lo que firmo en Valladolid, a 5 de Diciembre de 2017

**Fdo.**  
**Secretario CEIC**



## 8.- Resolución de la AEMPS



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**DESTINATARIO:**

**D<sup>a</sup> MARÍA JESÚS ANTÓN ANDRES**

Fecha: 04/12/2017

**REFERENCIA: ESTUDIO TOXINA HIPERHIDROSIS**

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA DESCRIBIR LA EFICACIA, SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA DE LA INFILTRACIÓN DE DIFERENTES DOSIS DE TOXINA BOTULINICA EN HIPERHIDROSIS AXILAR PRIMARIA SEVERA”, con código MAA-TOX-2017-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 16452 / RG 26854  
Fecha: 05/12/2017 12:49:17

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: XB5VCSQ9B1

Fecha de la firma: 04/12/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID





DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** D<sup>a</sup> MARÍA JESÚS ANTON ANDRES

Vista la solicitud formulada con fecha fecha **23 de octubre de 2017**, por D<sup>a</sup> **MARÍA JESUS ANTÓN ANDRES**, para la clasificación del estudio titulado **“ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA DESCRIBIR LA EFICACIA, SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA DE LA INFILTRACIÓN DE DIFERENTES DOSIS DE TOXINA BOTULÍNICA EN HIPERHIDROSIS AXILAR PRIMARIA SEVERA”**, con código **MAA-TOX-2017-01**, y cuyo promotor es D<sup>a</sup> **MARÍA JESÚS ANTON ANDRES**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **30 de octubre de 2017**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP)**.

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo <sup>(2)</sup> a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico).

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma<sup>(3)</sup> en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen<sup>(4)</sup>.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: XB5VCSQ9B1

Fecha de la firma: 04/12/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(5)</sup>

Madrid, a 04 de diciembre de 2017

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

<sup>3</sup> Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

<sup>4</sup> En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

<sup>5</sup> De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 04/12/2017

Localizador: XB5VCSQ9B1

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS