

# TESIS DOCTORAL

## Evaluación de la efectividad de los fármacos anticolinérgicos sistémicos para el tratamiento de pacientes con hiperhidrosis



Autor:  
**José Francisco Millán Cayetano**

Directores:  
**Javier del Boz González**  
**Francisco Martos Crespo**

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
Programa Biomedicina, Investigación Traslacional  
y Nuevas Tecnologías en Salud  
Facultad de Medicina  
2018



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: José Francisco Millán Cayetano

 <http://orcid.org/0000-0003-2481-7800>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**Autor:** José Francisco Millán Cayetano

**ORCID** <https://orcid.org/0000-0003-2481-7800>

Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons: Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada (CC-BY-NC-ND):



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta tesis doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA).



*«Aquel que duda y no investiga,  
se torna no solo infeliz,  
sino también injusto»*

Blaise Pascal





# Agradecimientos

## A mis padres

A mis padres, por todo

A Nina, Marta, Jorge y Jaime, por tantos años juntos

A María, por entenderme

A Javier del Boz, por su enseñanza y su inestimable ayuda  
para la realización de esta tesis

A Paco Rivas, por su gran contribución y apoyo

A Pablo y Cristina, por haber sido los mejores compañeros de  
residencia

A mis compañeros del servicio de Dermatología del Hospital  
Costa del Sol, por haberme acogido y guiado

A todos los que de una u otra forma han contribuido a la elab-  
oración de este trabajo



D. Francisco Javier Del Boz González, Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga y especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología en el Hospital Costa del Sol de Marbella.

D. Francisco Martos Crespo, Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga y profesor titular del departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga.

D. Antonio José García Ruiz, Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga y profesor titular del departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga.

Certifican que:

La Tesis Doctoral titulada «Evaluación de la efectividad de los fármacos anticolinérgicos sistémicos para el tratamiento de pacientes con hiperhidrosis» ha sido realizada por el Licenciado en Medicina Don José Francisco Millán Cayetano. El trabajo ha sido realizado bajo nuestra dirección y demuestra la capacidad técnica e interpretativa de su autor que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para su juicio por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Málaga.



Fco Javier del Boz



Fco Martos Crespo



Antonio José García

Málaga, septiembre de 2018





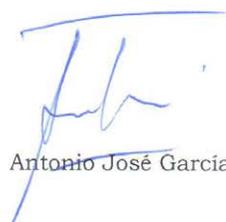
El doctorando José Francisco Millán Cayetano, los directores de tesis Francisco Martos Crespo y Francisco Javier del Boz González y el tutor Antonio José García Ruiz, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral por compendio de publicaciones, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados en la realización del trabajo, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.



Fco Javier del Boz



Fco Martos Crespo



Antonio José García

Málaga, septiembre de 2018





# Aportaciones científicas derivadas de la presente tesis doctoral

## Publicaciones científicas

Como primer autor:

**Millán-Cayetano JF**, del Boz J, Rivas-Ruiz F, Blázquez-Sánchez N, Hernández-Ibáñez C, de Troya-Martín M. Oral oxybutynin for the treatment of hyperhidrosis: outcomes after one-year follow-up. *Australas J Dermatol*. 2017; 58:e31-e35. DOI: 10.1111/ajd.12473.

**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; 44:717-720. DOI: 10.1111/1346-8138.13748.

**Millán-Cayetano JF**, del Boz J, de Troya-Martín M. Glicopirrolato en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria. Cuándo y cómo. *Piel (Barc)*. 2018; 33:77-80. DOI: 10.1016/j.piel.2017.07.004.

**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 oxybutynin for hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1034-1037. DOI: 10.1111/jdv.14734.

Como segundo autor:

Del Boz J, **Millán-Cayetano JF**, Blázquez-Sánchez N, de Troya-Martín N. Individualized Dosing of Oral Oxybutynin for the Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis in Children and Teenagers. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33:327-31. DOI: 10.1111/pde.12857.

Del Boz J, **Millán Cayetano JF**, Rivas-Ruiz F, de Troya-Martín M. Oral glycopyrrolate after the failure of oral oxybutynin in the

treatment of primary hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2017; 176:821-823. DOI: 10.1111/bjd.14876.

Del Boz J, **Millán-Cayetano JF**, García-Montero P, García-Harana C, Rivas-ruiz F, de Troya-Martín M. Adjusting oral oxybutynin medication for hyperhidrosis to reflect seasonal temperatura variations. *Dermatol Ther.* 2018; 8:e12615. DOI: 10.1111/dth.12615.

Como tercer autor:

Toledo-Pastrana T, Márquez-Enríquez J, **Millán-Cayetano JF**. Oral Oxybutynin for Local and Multifocal Hyperhidrosis: A Multi-center Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108:597-599. DOI: 10.1016/j.ad.2016.11.013.

## **Ponencias en cursos y reuniones científicas**

Tratamientos «clásicos» en el manejo de la hiperhidrosis. 45 Congreso Nacional de la AEDV. Madrid, 10.05.2017-13.05.2017.

## **Comunicaciones orales y pósteres presentados**

Como primer autor:

*Comunicación oral:* Oxibutinina oral en el tratamiento de la hiperhidrosis. **Millán-Cayetano JF**, del Boz-González J, Hernández-Ibáñez C, García-Montero P, de Troya-Martín M. IX Reunión Nacional de Residentes de Dermatología. Granada, 26.09.2014-27.09.2014.

*Comunicación oral:* Oxibutinina oral para el tratamiento de la hiperhidrosis, experiencia tras un año de tratamiento. **Millán-Cayetano JF**, del Boz J, Rivas Ruiz F, Hernández Ibáñez C, García

Montero P, Blázquez Sánchez N, de Troya Martín M. Reunión Anual de la Sección Territorial Andaluza de la AEDV. Jaén 2015, 13.03.2015-14.03.2015.

*Póster:* Resolución de hidrocistomas faciales múltiples mediante el uso de glicopirrolato tópico. **Millán-Cayetano JF**, del Boz J, García-Montero P, García-Harana C, Repiso-Jiménez JB, de Troya-Martín M. XI Reunión Nacional de Residentes de Dermatología. Bilbao, 07-08.10.2016.

*Póster:* Estudio preliminar sobre la utilidad de la oxibutinina transdérmica para el tratamiento de la hiperhidrosis. **Millán-Cayetano JF**, del Boz J, Toledo-Pastrana T, García-Montero P, Nieto-Guindo M, de Troya-Martín M. XI Reunión Nacional de Residentes de Dermatología. Bilbao, 07-08.10.2016.

*Comunicación oral:* Supervivencia en pacientes con hiperhidrosis en tratamiento con oxibutinina oral. **Millán-Cayetano JF**, del Boz J, Rivas-Ruiz F, García-Montero P, García-Harana C, de Troya-Martín M. 45 Congreso Nacional de la AEDV. Madrid, 10.05.2017-13.05.2017.

*Póster:* Treatment survival rate in patients with hyperhidrosis under oxybutynin. **Millán-Cayetano JF**, del Boz J, Rivas-Ruiz F, García-Montero P, García-Harana C, de Troya-Martín M. 26th Congress of the EADV. Ginebra, 13-17.09.2017.

Como segundo autor:

*Comunicación oral:* Oxibutinina oral en el tratamiento de la hiperhidrosis focal primaria de niños y adolescentes. Del Boz J, **Millán-Cayetano JF**, Hernández-Ibáñez C, García-Montero P, Blázquez-Sánchez N, de-Troya-Martín M. XXVI Reunión del Grupo Español de Dermatología Pediátrica. Sevilla, 23.01.2015-24.01.2015.

**Póster: Glicopirrolato oral en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria no controlada mediante oxibutinina oral: 22 casos.** Del Boz-González J, **Millán-Cayetano JF**, Hernández-Ibáñez

C, Blázquez-Sánchez N, García-Montero P, de Troya-Martín M. 43 Congreso Nacional de la AEDV. Sevilla, 13.05.2015-17.05.2015.

*Póster:* Oral Glycopyrrolate for treating primary hyperhidrosis after failure of oral oxybutynin. Del Boz-González FJ, **Millán-Cayetano JF**, Blázquez-Sánchez N, de Troya-Martín M. 24th Congress of de European Academy of Dermatology and Venereology. Copenhagen, 7.11.2015-11.10.2015.

*Póster:* Glicopirrolato oral en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria no controlada mediante oxibutinina oral: 23 casos. Del Boz-González FJ, **Millán-Cayetano JF**, García-Montero P, Blázquez-Sánchez N, de Troya-Martín M. XXVII Reunión Anual del GEDET de la AEDV. Málaga, 13.11.2015-14.11.2015.

*Póster:* Resolución de hidrocistomas faciales múltiples mediante el uso de glicopirrolato tópico. Repiso-Jiménez JB, **Millán-Cayetano JF**, del Boz J, García-Montero P, García-Harana C, de Troya-Martín M. XXVIII Reunión Anual del GEDET de la AEDV. Santiago de Compostela, 25-26.11.2016.

*Póster:* Estudio preliminar sobre la utilidad de la oxibutinina transdérmica para el tratamiento de la hiperhidrosis. del Boz J, **Millán-Cayetano JF**, Toledo-Pastrana T, García-Montero P, Nieto-Guindo M, de Troya-Martín M XXVIII Reunión Anual del GEDET de la AEDV. Santiago de Compostela, 25-26.11.2016.

*Póster:* Glicopirrolato oral en el tratamiento de hiperhidrosis primaria mal controlada con oxibutinina oral en niños y adolescentes. Del Boz-González J, **Millán-Cayetano JF**, García-Montero P, García-Harana C, Nieto-Guindo M, de Troya-Martín M. XXVIII Reunión Anual del Grupo Español de Dermatología Pediátrica. Granada, 27.01.2017-28.01.2017.

Como tercer autor:

*Comunicación oral:* Individualización de la dosis de oxibutinina oral para el tratamiento de hiperhidrosis a lo largo del año. Rodrí-

guez-Barón D, del Boz J, **Millán-Cayetano JF**, García-Montero P, García-Harana C, Salas Márquez C, de Troya-Martín M, Rivas-Ruiz F. Reunión Anual de la Sección Territorial Andaluza de la AEDV. Almería, 09.03.2018-10.03.2018.

## **Becas y premios de investigación**

### Becas:

Ayuda de Formación Fundación Piel Sana. Fundación Piel Sana de la AEDV. 45 Congreso Nacional de la AEDV. Madrid, 10.05.2017-13.05.2017.

### Premios:

Segundo Premio en la IX Reunión Nacional de Residentes de Dermatología. Granada, 26.09.2014-27.09.2014 por Oxibutinina oral en el tratamiento de la hiperhidrosis. Millán-Cayetano JF, del Boz-González J, Hernández-Ibáñez C, García-Montero P, de Troya-Martín M.

Primer Premio en la Reunión Anual de la Sección Territorial Andaluza de la AEDV Jaén 2015, 13.03.2015-14.03.2015 por Oxibutinina oral para el tratamiento de la hiperhidrosis, experiencia tras un año de tratamiento. Millán-Cayetano JF, del Boz J, Rivas Ruiz F, Hernández Ibáñez C, García Montero P, Blázquez Sánchez N, de Troya Martín M.

Primer Premio en la XXVII Reunión Anual del GEDET de la AEDV. Málaga, 13.11.2015-14.11.2015 por Glicopirrolato oral en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria no controlada mediante oxibutinina oral: 23 casos. Del Boz-González FJ, Millán-Cayetano JF, García-Montero P, Blázquez-Sánchez N, de Troya-Martín M.

# ÍNDICE

<b>Abreviaturas.</b>	19
<b>Resumen.</b>	21
<b>Introducción.</b>	27
Mecanismos fisiopatológicos de la sudoración.	29
Epidemiología.	32
Calidad de vida y complicaciones.	33
Diagnóstico y evaluación de la hiperhidrosis.	34
Tratamiento.	37
Antitranspirantes.	38
Iontoforesis.	40
Glicopirrolato tópico.	41
Toxina botulínica.	43
Sistemas de microondas.	45
Cirugía local.	46
Simpatectomía.	47
<b>Justificación e hipótesis.</b>	49
Otras perspectivas en el tratamiento de la hiperhidrosis.	51
Hipótesis de trabajo.	55
<b>Objetivos.</b>	57
<b>Metodología.</b>	61
Metodología.	63
Consideraciones previas.	63
Metodología para resolver el objetivo 1.	65
Metodología para resolver el objetivo 2.	65
Metodología para resolver el objetivo 3.	66

Metodología común.	67
Metodología estadística.	67
Consideraciones éticas.	68
Protección de datos.	69
Consentimiento informado.	69
<b>Resultados.</b>	71
Respuesta al objetivo 1.	73
Respuesta al objetivo 2.	77
Respuesta al objetivo 3.	79
<b>Discusión.</b>	81
Tema de investigación.	83
Discusión por objetivos específicos.	84
Objetivo 1.	84
Objetivo 2.	87
Objetivo 3.	89
Discusión global de los resultados.	91
<b>Perspectivas.</b>	95
<b>Conclusiones.</b>	101
Objetivo 1.	102
Objetivo 2.	102
Objetivo 3.	103
Global.	103
<b>Bibliografía.</b>	105
<b>Anexos.</b>	117
<b>Otras publicaciones.</b>	121
<b>Certificados de comunicaciones, ponencias y premios.</b>	123



## **ABREVIATURAS**

<b>ACh:</b>	Acetilcolina.
<b>AT:</b>	Antitranspirantes.
<b>DLQI:</b>	Dermatology Life Quality Index.
<b>G1O:</b>	Glicopirrolato oral.
<b>HH:</b>	Hiperhidrosis.
<b>HHIQ:</b>	Hyperhidrosis Impact Questionnaire.
<b>HDSS:</b>	Hyperhidrosis Disease Severity Scale.
<b>IMC:</b>	Índice de masa corporal.
<b>OxO:</b>	Oxibutinina oral.
<b>OxT:</b>	Oxibutinina transdérmica.
<b>QoL:</b>	Quality of Life.
<b>SNC:</b>	Sistema nervioso central.
<b>SNS:</b>	Sistema nervioso simpático.
<b>UI:</b>	Unidades Internacionales.



# RESUMEN





## **Introducción:**

Uno de los mecanismos básicos para el control de la homeostasis humana es la sudoración. Esta se encuentra alterada en pacientes con hiperhidrosis, en los cuales la producción de sudor excede las necesidades fisiológicas y altera en gran medida su calidad de vida. El mecanismo fisiopatológico no está definido aunque la teoría más aceptada lo atribuye a un aumento de la descarga colinérgica a nivel de las glándulas sudoríparas ecrinas. Existen muchos tratamientos que se han venido empleando para su manejo como los antitranspirantes, la iontoforesis, el glicopirrolato tópico, la toxina botulínica o la cirugía.

## **Justificación e hipótesis:**

A pesar de todo ello en muchas ocasiones no se consigue un buen control de la hiperhidrosis. Por eso, es necesario explorar nuevas opciones de tratamiento. Existen datos publicados acerca de la utilidad de los anticolinérgicos sistémicos, sobre todo de la oxibutinina y del glicopirrolato. Nuestra hipótesis es que los anticolinérgicos sistémicos podrían ser una opción de tratamiento efectiva y segura para pacientes con HH en un entorno clínico.

## **Objetivo:**

El objetivo principal fue determinar la efectividad y seguridad de los anticolinérgicos sistémicos oxibutinina y glicopirrolato para tratamiento de pacientes con hiperhidrosis en cualquier localización, en un entorno asistencial. Se determinaron tres objetivos específicos. 1. Evaluar la efectividad y efectos adversos de la oxibutinina oral para tratamiento de hiperhidrosis en cualquier localización. 2. Evaluar la efectividad y efectos adversos de la oxibutinina transdérmica para tratamiento de hiperhidrosis en cualquier localización. 3. Evaluar la efectividad y efectos adversos del glicopirrolato oral para tratamiento de hiperhidrosis en cualquier localización sin respuesta o con intolerancia a oxibutinina oral.

## Metodología:

**Primer objetivo:** estudio observacional retrospectivo incluyendo pacientes con hiperhidrosis que iniciaron tratamiento con oxibutinina oral.

**Segundo objetivo:** estudio observacional prospectivo incluyendo pacientes con hiperhidrosis que iniciaron tratamiento con oxibutinina transdérmica.

**Tercer objetivo:** estudio observacional prospectivo incluyendo pacientes con hiperhidrosis que iniciaron tratamiento con glicopirrolato oral con ineffectividad o intolerancia a oxibutinina oral.

Para evaluar la efectividad se utilizó la Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS), una escala específica validada frente a otras de tipo cuantitativo y cualitativo. Se recogieron datos epidemiológicos, sobre el tipo de HH, tratamiento pautado, respuesta, efectos adversos y motivo de abandono del tratamiento a los 3 y a los 12 meses.

## Resultados:

**Primer estudio:** se incluyeron 110 pacientes (edad media 33,6 años, 70% mujeres). El 83% realizó una pauta progresivamente creciente e individualizada (el resto una pauta fija). A los 3 meses el 79% presentó respuesta, siendo excelente en el 63% y parcial en el 16%. A los 12 meses respondió el 62%, siendo la respuesta excelente en el 50% y parcial en el 12%. Con respecto a los efectos adversos, se observaron en el 77% a los 3 meses y en el 70% a los 12 meses, predominando la xerosis orofaríngea (61% y 65% respectivamente). Ninguno presentó efectos adversos graves. La pauta posológica progresivamente creciente e individualizada presentó, con respecto a la pauta fija, un RR 1,98 (IC95% 1,16–3,39  $p=0,001$ ) a los 3 meses y de 1,99 (IC95% 1,02–3,89,  $p=0,021$ ) a los 12 meses de adherencia al tratamiento.

**Segundo estudio:** se incluyeron 13 pacientes (edad media 36,5 años, 53,8% mujeres). En el primer grupo (7 pacientes tratados previamente con oxibutinina oral) tan solo 1 respondió a los 3 meses (abandonó posteriormente por irritación local), otro no respondió y 5 abandonaron tratamiento. En el segundo grupo (6 pacientes no tratados con oxibutinina oral anteriormente) 4 pacientes respondieron (1 con respuesta excelente y 3 parcial) mientras que 2 abandonaron tratamiento; a los 12 meses todos habían suspendido el tratamiento. Tres pacientes presentaron irritación local y solo 1 efectos adversos sistémicos (xerosis orofaríngea). Ninguno presentó efectos adversos graves.

**Tercer estudio:** se incluyeron 23 pacientes (edad media 31 años, 74% mujeres). A los 3 meses respondió el 82%, siendo la respuesta excelente en el 65% y parcial en el 17%. A los 12 meses respondió el 92,3%, excelente en el 76,9% y parcial en el 15,4. Los efectos adversos aparecieron en el 78% a los 3 meses y en el 62% a los 12 meses (xerosis orofaríngea en el 72% y el 100%, respectivamente). Ninguno presentó efectos adversos graves. De entre los que abandonaron inicialmente la oxibutinina oral por efectos adversos, tan solo 3 dejaron también el glicopirrolato por la misma razón.

## **Conclusiones:**

El uso de oxibutinina y glicopirrolato en sus formas orales parece efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes con hiperhidrosis en cualquier localización que requieran tratamiento sistémico. Para la oxibutinina oral, el uso de una dosificación progresivamente creciente e individualizada se asocia a una mayor adherencia al tratamiento. La oxibutinina transdérmica podría considerarse para casos seleccionados no tratados previamente, con pluripatología y polimedicados con contraindicación para el uso de oxibutinina oral. La inefectividad o intolerancia a un anticolinérgico sistémico no se traduce obligatoriamente en inefectividad o intolerancia a otros anticolinérgicos.



# INTRODUCCIÓN





# Mecanismos fisiopatológicos de la sudoración

Uno de los mecanismos esenciales para el control de la homeostasis humana es la regulación de la temperatura corporal. En este proceso intervienen numerosos factores, pero es la sudoración el que más contribuye a su mantenimiento.

El cuerpo humano contiene unos 4 millones de glándulas sudoríparas. Existen dos tipos principales: las glándulas apocrinas y las glándulas ecrinas; existe también un tercer subtipo del que se ha cuestionado su propia existencia, las glándulas apoecrinas (o tipo mixto entre las anteriores). Las primeras (glándulas apocrinas) componen menos del 10% del total de glándulas sudoríparas, su función principal es la secreción de un material lipofílico y feromonas y están situadas predominantemente en axilas, pubis y área perineal. Secretan el sudor a través del folículo piloso. Las segundas (glándulas ecrinas) cuentan por más del 90% del total de

glándulas sudoríparas y son las responsables en sí mismas del mecanismo de termorregulación. A diferencia de las glándulas apocrinas, las ecrinas se encuentran localizadas en toda la superficie cutánea y secretan el sudor directamente a la superficie cutánea (Figura 1)<sup>1,2</sup>.

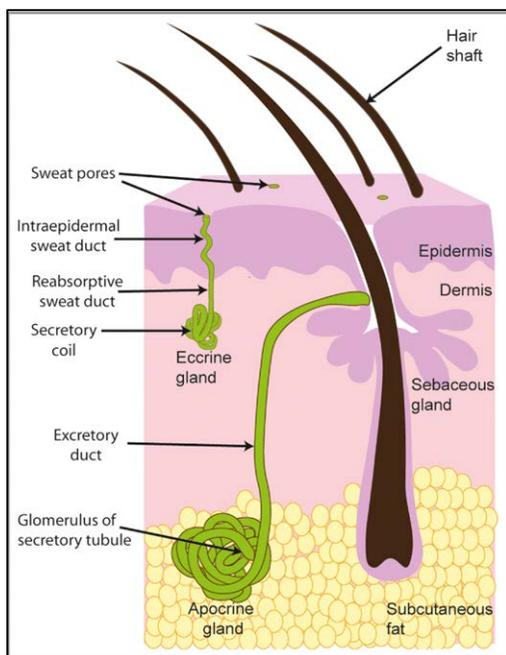


Figura 1. Esquema ilustrativo de la piel. Pueden observarse la diferentes disposición de las glándulas ecrinas y apocrinas. Reproducido con permiso, de Hu Y, *et al*<sup>2</sup>.

Como la mayoría de los sistemas humanos, su control principal se encuentra localizado físicamente en el sistema nervioso central (SNC). Concretamente el centro termorregulador se encuentra ubicado en el núcleo preóptico del hipotálamo anterior. Está compuesto, entre otros muchos, por dos grupos de neuronas: neuronas sensibles al frío y neuronas sensibles al calor. De este modo, si se produce un aumento de temperatura en la zona, se producirá una vasodilatación periférica y una elevación en la producción de sudor para disminuir la temperatura corporal. Si se produjera una disminución de temperatura ocurriría todo lo contrario, una vasoconstricción periférica y ausencia de sudoración<sup>1</sup>.

Según sabemos, una vez estimulado el centro termorregulador, se produce una transmisión nerviosa que depende del sistema nervioso simpático (SNS) a través del puente y de la columna intermediolateral de la médula espinal para finalmente llegar a los ganglios simpáticos. Es aquí donde se produce una sinapsis neuronal, de modo que la señal continúa a través de los nervios periféricos que finalmente estimularán a las glándulas sudoríparas liberando acetilcolina (ACh) en la placa motora<sup>3</sup>. Existe una vía alternativa o «vía emocional»<sup>4</sup>. En ella, se produce una conexión que va desde el sistema límbico (sobre todo de la amígdala) hacia la columna intermediolateral (la misma que en la vía anterior) produciéndose a partir de entonces el mismo proceso de señalización<sup>2,5</sup>. Existen otras vías alternativas propuestas, que influyen en menor medida, como se muestra en la Figura 2 y que dependen del sistema cardiovascular y muscular<sup>6</sup>.

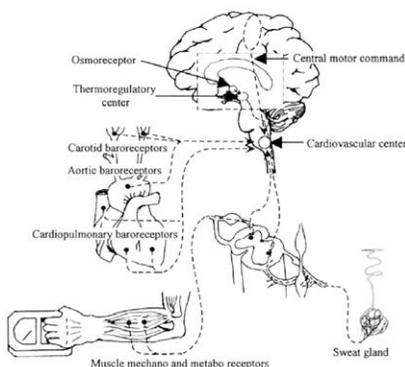


Figura 2. Esquema ilustrativo en el que se muestra la vía clásica desde el centro termorregulador hipotalámico hasta la glándula sudorípara así como las posibles vías alternativas. Reproducido con permiso, de Shibasaki M, et al<sup>6</sup>.

El destino final de toda esta vía es la glándula sudorípara ecrina. Esta posee una gran multitud de receptores como los muscarínicos (siendo M<sub>3</sub> el más abundante y diana principal de la ACh) y los  $\alpha_1$ -  $\beta_2$ - y  $\beta_3$ - adrenorreceptores<sup>2</sup>. Esto explica también por qué en situaciones de estrés, éste tipo de glándula también puede verse activada e incrementarse la producción de sudor que característicamente será frío, dado que éstos últimos receptores (que responden a adrenalina y noradrenalina principalmente) producen al mismo tiempo una vasoconstricción periférica.

### ETIOLOGÍA DE LA HIPERHIDROSIS SECUNDARIA

<b>Generalizada</b>	Farmacológica
	Abuso de drogas
	Alteraciones cardiovasculares
	Fallo respiratorio
	Infecciones
	Neoplasias
	Alteraciones endocrinometabólicas (tirotoxicosis, hipoglucemia, feocromocitoma, acromegalia, tumor carcinóide)
<b>Regional</b>	Neurológica (enfermedad de Parkinson)
	Accidente cerebrovascular
	Daño nervioso periférico
<b>Focal</b>	Lesiones en SNC o SNP que provoquen anhidrosis localizada pueden provocar también sudoración compensatoria en otras zonas (accidente cerebrovasculares, lesiones medulares, neuropatías, síndrome de Ross)
	Síndrome de Frey
	Sudoración gustatoria
	Nevus ecrino
	Ansiedad social
	HH focal unilateral (alteraciones neurológicas o tumorales)

Tabla 1. Causas de hiperhidrosis secundaria según tipo de afectación corporal. Adaptado de Hornberger J, *et al*<sup>5</sup>.

La hiperhidrosis (HH) es una patología que se define como aquella situación en la cual se produce una mayor cantidad de la necesaria para las necesidades fisiológicas de sudor. A día de hoy no se ha encontrado ningún tipo de mecanismo fisiopatológico claro que justifique por qué hay pacientes que la sufren, si bien los últimos trabajos apuntan a tres posibles causas: causas genéticas/familiares (por afectación de los genes situados en los *loci* 2q31.1 o 14q11.2-q13), alteraciones histológicas en los ganglios simpáticos (en pacientes con HH estos ganglios simpáticos suelen tener un mayor tamaño, mayor número de células, más células en apoptosis y menor cantidad de colágeno)<sup>7</sup> y/o una mayor expresión de ACh o del receptor nicotínico  $\alpha_1$ <sup>8</sup>. No obstante, existen casos en los que la HH surge de forma secundaria a otros procesos iatrógenos o patológicos. Estas causas pueden consultarse en la Tabla 1.

## Epidemiología

La prevalencia de la HH se ha estimado en un 2,8-4,8% de la población total estadounidense<sup>9,10</sup>. Sin embargo, en población europea (Suecia) se ha estimado que hasta el 5,5% puede padecer una HH primaria y más de un 10% una HH secundaria<sup>11</sup>. Si centramos la población de estudio a las consultas de Dermatología, este porcentaje puede elevarse hasta el 12,3-14,5%<sup>12</sup>. Todo ello se traduce en que la HH se imponga como un motivo de consulta frecuente con los consiguientes costes sanitarios.

La HH es más frecuente en mujeres<sup>13</sup> y existe una mayor prevalencia en aquellos pacientes cuya edad que oscila entre los 18 y los 40 años<sup>9,10</sup>. Menos del 50% de los pacientes afectados refieren antecedentes familiares<sup>12</sup> y en la mayoría de los pacientes la HH comenzó a aparecer durante la infancia<sup>13</sup>, seguida por la edad adulta. Los pacientes suelen tener un índice de masa corporal (IMC) de entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> y 24,9 kg/m<sup>2</sup> (valores considerados

normales) excepto los que padecen una HH facial, que suelen presentar un IMC por encima de 24,9 kg/m<sup>2</sup> (valores considerados elevados)<sup>13</sup>.

Las zonas anatómicas más frecuentemente afectadas varían según los estudios. Clásicamente se ha considerado a la HH axilar como la forma más frecuente<sup>14</sup> si bien recientemente se ha evidenciado una mayor prevalencia de la HH palmar<sup>13,15</sup>, seguidas ambas en orden de frecuencia por la craneofacial y plantar. Menos frecuente es la HH que afecta al tronco, así como la generalizada<sup>9,10</sup>. Resulta llamativo que tan solo el 15% de los pacientes presenta una única zona anatómica implicada. De forma que el 35,2% de ellos tienen dos localizaciones afectadas y el 32,9% hasta tres zonas, siendo la mayor asociación la observada entre palmas y plantas, seguida de palmas y axilas<sup>13</sup>.

## **Calidad de vida y complicaciones**

La HH es un trastorno que puede llegar a alterar de forma llamativa tanto la esfera física como la psicosocial de los que la padecen y puede llegar a impactar en el sistema de salud de forma negativa. En primer lugar, se ha demostrado que la HH se sitúa entre las 10 entidades dermatológicas con peor calidad de vida según el Skin-dex-29 en sus tres vertientes (dominio de síntomas, dominio de emociones y dominio de función)<sup>16</sup>. Los pacientes con HH presentan una mayor prevalencia de ansiedad y depresión (21,3% y 27,2% respectivamente) y además esta prevalencia es dependiente de la gravedad de la HH, de modo que a mayor intensidad existe una mayor prevalencia de ambos procesos<sup>17</sup>. Se ha demostrado que su asociación con la sintomatología depresiva<sup>18</sup> se debe a una falta de confianza en sí mismo y un exceso de vergüenza debido a su patología. Otros estudios psicológicos han encontrado, en pacientes con HH, conductas como la evitación, miedo, discapacidad para la habilidad social, etc<sup>19</sup>. Por tanto, los pacientes con HH se

encuentran limitados en el ámbito psicológico, impidiendo una adecuada relación mental consigo mismo y en las relaciones sociales con otras personas.

En segundo lugar, la HH también es causa de complicaciones puramente médicas. De esta forma, se ha relacionado tanto con el empeoramiento de dermatosis previas como con la aparición de otras nuevas dermatosis. La presencia de HH en pacientes se ha relacionado con la aparición o empeoramiento de eccemas dishidróticos, dermatitis irritativas de contacto, eccema crónico de manos, tiñas (*tinea manuum, pedis, interdigitalis*), intertrigo, verrugas vulgares e impétigo.

Con todo lo anterior, llegamos al tercer y último aspecto, el laboral. Todos los anteriores puntos hacen hincapié en los problemas psíquicos y físicos que puede llegar a producir la HH. Pero todos estos problemas pueden abocar al aumento del gasto sanitario, no solo directo (tratamiento de la HH directamente) sino que también aumentan el gasto indirecto traducido en complicaciones médicas, bajas laborales, incapacidades, etc. que podrían evitarse con un adecuado manejo desde el inicio<sup>20</sup>.

## **Diagnóstico y evaluación de la hiperhidrosis**

La clasificación de la HH puede realizarse en base a dos criterios principales. Si tenemos en cuenta su origen, puede ser primaria (cuando no hay una causa evidente que la justifique) o secundaria (cuando sí la hay). Por otro lado, podremos clasificarla según las áreas anatómicas afectadas, de modo que consideraremos que una HH es focal cuando afecta a áreas localizadas, multifocal si afecta a dos o más áreas anatómicas y generalizada si afecta a toda o a la mayoría de la economía corporal.

Al evaluar a un paciente con HH el punto esencial es realizar una correcta historia clínica que incluya una exploración física detallada<sup>21</sup>. La historia clínica debe incluir el patrón de sudoración (duración, frecuencia, volumen, áreas, simetría, desencadenantes, sudor nocturno), edad de inicio, impacto en la calidad de vida e historia familiar. La exploración física debe evidenciar la sudoración en las localizaciones descritas. Existe un test específico, el test de Minor<sup>22</sup>, que aporta información sobre la superficie afectada (Figura 3) y debería ser incluido en la mayoría de pacientes evaluados por HH. La HH primaria se define como un exceso de sudoración visible de al menos 6 meses de duración y que, al menos, cumpla dos de las siguientes características: que sea bilateral y relativamente simétrico, que dificulte actividades diarias, que al menos curse con un episodio semanal, que se instaure antes de los 25 años, que presente antecedentes familiares y que no se dé durante el sueño<sup>5</sup>. Si las características son típicas de HH primaria, no es necesario realizar pruebas para descartar una causa secundaria. Sin embargo, si la historia clínica y/o examen físico es sugestivo de que la HH pueda ser secundaria y dicha causa no es evidente, será necesario realizar pruebas dirigidas (análisis de laboratorio, pruebas radiológicas, etc.) para procurar hallar su origen y tratarlo. Por tanto, el diagnóstico de HH primaria debe realizarse tras haber descartado las posibles causas secundarias.



Figura 3. Test de Minor en paciente con HH palmar. Tras aplicar alcohol yodado se espolvorea almidón. De este modo, el polvo blanco representa las áreas donde no se produce sudoración mientras que las zonas oscuras corresponden a las zonas donde se produce la sudoración. Tomada de archivo personal.

Una vez determinado el origen primario o secundario de la HH será necesario establecer la gravedad del cuadro. Las mejores pruebas para ello son la gravimetría y la evaporimetría. Ambas pruebas miden de forma objetiva la producción de sudor en cada individuo si bien hay muchas limitaciones para su uso rutinario en un entorno clínico y tan solo se vienen usando para proyectos de investigación. El test de Minor comentado anteriormente no aporta información sobre gravedad de la HH sino únicamente sobre superficie total de área afectada. Una herramienta útil es la Dermatology Life Quality Index (DLQI), escala que valora la afectación de la calidad de vida en pacientes con enfermedades dermatológicas y que consta de 10 ítems con 4 posibles respuestas pero que no es específica para la HH<sup>23</sup>. Existe una escala específica para esta enfermedad, el Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HHIQ)<sup>24</sup> que consta de un dominio basal y otro para el seguimiento, útil también para procesos de investigación pero no en un entorno clínico debido a su longitud. En los últimos años, se ha desarrollado otra escala que resulta especialmente interesante para la práctica clínica diaria, la Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)<sup>25</sup>. Se trata de una escala específica para la HH que da información cualitativa de la gravedad de la HH según cómo afecte a la calidad de vida del paciente que la padece. Ha demostrado su validez y reproducibilidad mostrando una correlación de fuerte a moderada con el HHIQ y con la gravimetría. Consta de un solo ítem en el cual el paciente debe seleccionar un enunciado, entre los cuatro disponibles, que mejor refleje su experiencia con la HH. Una puntuación de 1 traduce una HH leve, una puntuación de 2 indica una HH moderada y una puntuación de 3-4 indica una HH grave (Tabla 2). La mejoría de un punto se correlaciona con una reducción del 50% de la producción de sudor y una mejoría de dos puntos se correlaciona con una reducción del 80% de la producción de sudor<sup>21</sup>.

Puntuación Intensidad	¿Cómo valoraría la intensidad de su sudoración?
Puntuación 1 Leve	Mi sudoración apenas (o no) es perceptible y nunca interfiere en mi actividad diaria
Puntuación 2 Moderada	Mi sudoración es tolerable pero a veces interfiere en mi actividad diaria
Puntuación 3 Grave	Mi sudoración es poco tolerable y frecuentemente interfiere en mi actividad diaria
Puntuación 4 Grave	Mi sudoración es intolerable y siempre interfiere en mi actividad diaria

Tabla 2. Escala Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS), adaptada de: Solish N, *et al.*<sup>21</sup>.

## Tratamiento

Con todo lo comentado, parece clara la necesidad de procurar un tratamiento para la gran mayoría de los pacientes con HH. La elección de uno u otro va a depender de la afectación de la calidad de vida, de la edad, de la localización, de la respuesta a tratamientos previos, de la medicación habitual, de los antecedentes del paciente, del coste del tratamiento, etc. Las posibles opciones terapéuticas han ido variando a lo largo de los años, con la irrupción reciente de tratamientos novedosos que han mejorado los resultados en cuanto a efectividad y tolerancia.

De forma básica, debe recomendarse a los pacientes una serie de medidas generales. Estas incluyen el evitar los factores desencadenantes que favorezcan la aparición de la HH (calor, situaciones estresantes, ambientes húmedos, entre otros) y el uso de ropa holgada y que no contenga materiales sintéticos (mejor aquellas prendas realizadas con algodón). Incluso existen empresas que han desarrollado materiales específicos que favorecen la transpiración reduciendo la producción de sudor y favoreciendo su evaporación. También la psicoterapia ha demostrado ser útil para el manejo de los pacientes con HH<sup>26</sup>.

A continuación se detallan los tratamientos habitualmente empleados para el manejo de los pacientes con HH.

## **Antitranspirantes**

Los antitranspirantes (AT) fueron los primeros que se utilizaron como tratamiento para la HH. A lo largo de los años se han venido utilizando AT orgánicos como el ácido tánico, glutaraldehído o formaldehído, AT vegetales como el ácido benzoico, el hamamelis o el ácido tánico y los AT metálicos como el aluminio, zirconio, vanadio, etc. Entre todos ellos el que más se ha utilizado dado su bajo precio, ausencia de toxicidad y disponibilidad es el aluminio, que detallaremos en las siguientes líneas.

Las sales metálicas actúan de forma que al ser aplicadas sobre la piel, precipitan al unirse a los mucopolisacáridos de modo que provocan una obstrucción directa de las glándulas eccrinas y limitan la emisión de sudor. Con el paso de los días, el propio proceso de renovación epidérmica va a revertir este proceso, motivo por el cual el tratamiento con sales metálicas como AT debe ser continuado<sup>27</sup>. Pero además, esta precipitación parece que provoca también un daño de las células luminales de forma que su uso crónico va a producir una destrucción de las células secretoras y con el tiempo es posible que la propia HH mejore o que el requerimiento de aplicación de AT disminuya<sup>28</sup>.

Existen dos formas fundamentales en que se usa el aluminio para la HH. El cloruro de aluminio es la más frecuente y la que se encuentra en los preparados comerciales, en concentraciones altamente variables. La segunda forma es el cloruro de aluminio hexahidratado que debe recomendarse como fórmula magistral y cuyas concentraciones pueden oscilar entre el 10% y el 30% dependiendo de la intensidad de la sudoración y de la localización que deseemos tratar. Esta fórmula clásicamente se ha preparado sobre alcohol etílico. No obstante, también puede realizarse en gel (con o

sin ácido salicílico 2-4% para mejorar la penetración)<sup>29</sup> o incluso en espuma termofóbica<sup>30</sup>.

La pauta de administración más utilizada requiere su aplicación diaria durante unos 7 días para posteriormente utilizarla tan solo, según necesidad, entre 2 y 3 veces en semana. Se recomienda que se aplique por las noches, sobre la piel limpia y lo más seca posible, evitando zonas de piel irritada o tras la depilación (en este caso lo mejor sería esperar unas 24-48 horas para su uso). El efecto máximo se alcanzaría pasados los 10-14 días de uso continuado.

El principal efecto secundario es la irritación cutánea, que puede llegar a afectar al 70% de los pacientes, condicionando el abandono del tratamiento en el 10-25% de ellos. Esta se produce debido a que la unión de la sal de aluminio con agua residual o incluso sudor puede generar ácido clorhídrico, responsable de ejercer una acción irritativa. Para su tratamiento se recomienda emplear bicarbonato sódico, trietanolamina o corticoides tópicos de baja potencia como la hidrocortisona<sup>27</sup>. Por otro lado, hay que tener en cuenta la corta duración de su efecto, de ahí que deban realizarse aplicaciones repetidas para mantenerlo y no está exento de un cierto coste económico. Con respecto a la toxicidad, es poco frecuente aunque se ha documentado en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal y cuando se usa junto a hidróxido de aluminio oral. Se ha demostrado que en pacientes con patología mamaria (principalmente cáncer de mama) existe un aumento de moléculas relacionadas con el metabolismo del hierro así como niveles elevados de aluminio<sup>31,32</sup> tanto en el microambiente celular como en fluidos extraídos a través del pezón. A pesar de ello, existen pocos trabajos que hayan estudiado este tema y los resultados de que disponemos actualmente no han sido capaces de aclarar su posible papel patogénico<sup>33</sup>. Además, tampoco se ha demostrado que el uso de AT basados en sales metálicas sean la causa de dichos niveles y podría actuar como factor de confusión frente al resto de productos que contienen los AT comerciales<sup>34</sup>.

## Iontoforesis

La iontoforesis es otro tratamiento clásico, cuya indicación aprobada es el tratamiento de la HH palmar, plantar o axilar. Se trata de una técnica que consiste en el paso de una corriente eléctrica a través de la piel para inhibir el funcionamiento de las glándulas sudoríparas y reducir así el sudor. De forma básica, un circuito eléctrico está formado por 3 componentes: fuente de voltaje, resistencia y medio conductor. En el caso de la iontoforesis, está compuesta por una fuente eléctrica (fuente de voltaje), un potenciómetro (resistencia) y unas cubetas que contienen laminillas de metal – almohadillas – agua (medio conductor)<sup>35</sup>. De esta forma tenemos un circuito eléctrico abierto que se cerrará al aplicar la piel de palmas, plantas o axilas para permitir el paso de la corriente eléctrica (Figura 4). La corriente eléctrica empleada puede ser tanto continua como alterna, siendo la segunda la que ha demostrado una mayor efectividad y tolerancia en los estudios realizados<sup>36</sup>.

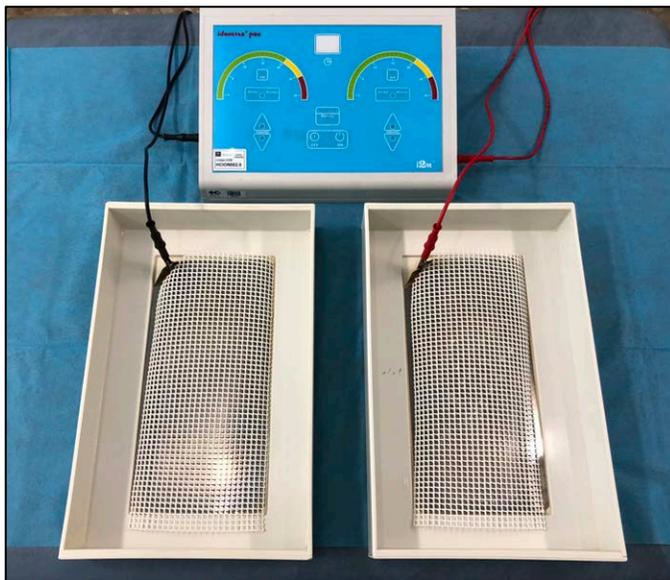


Figura 4. Sistema de iontoforesis. Se aprecia la fuente de voltaje con la que se controla el amperaje. El medio conductor está compuesto por las dos cubetas con la placa de metal, las cuales se rellenan de agua para posteriormente introducir en ellas las manos y/o pies, cerrándose de esta forma el circuito eléctrico. Tomada de archivo personal.

La pauta de tratamiento habitual requiere sesiones de 10 minutos cada 2-3 días hasta que se alcance un amperaje de 10-18 mA. Si tras dos semanas de sesiones ha habido respuesta, se recomienda mantener sesiones más espaciadas en el tiempo (quincenales o según sea necesario en cada caso).

El hecho de que para el tratamiento se use una corriente eléctrica hace que tenga una serie de contraindicaciones que deben tenerse siempre presentes. Las absolutas incluyen el embarazo y el portar marcapasos. Las relativas incluye su empleo en niños, en portadores de prótesis y la epilepsia. Los efectos adversos incluyen el dolor que puede llegar a provocar el paso de la corriente eléctrica, eritema, irritación cutánea, vesiculación, infecciones y sensación de calambres (mayor riesgo si la piel está erosionada). Esta última puede reducirse aplicando vaselina en las zonas desepitelizadas.

Además de la iontoforesis clásica con agua, en los últimos años existen estudios en los que se ha diluido en el agua glicopirrolato (anticolinérgico) a una concentración de 0,04% obteniendo una media de respuesta en 7,3 días pero con una alta tasa de efectos adversos sistémicos por absorción sistémica con un 80,8% de pacientes que llegan a presentar xerosis orofaríngea<sup>37</sup>. También se ha diseñado un dispositivo de iontoforesis seca en el que no se emplea agua como resistencia y que ha demostrado su efectividad al mejorar escalas como la IGA, el PSA y los registros de gravimetría<sup>38</sup>.

## **Glicopirrolato tópico**

El glicopirrolato es un fármaco anticolinérgico sintético de amonio cuaternario diseñado en la década de 1960<sup>39</sup>. Se comenzó a utilizar para tratamiento de pacientes con HH en el último cuarto del siglo XX, concretamente en pacientes con síndrome de Frey<sup>40</sup>. Posteriormente se ha empleado también para mejorar la hipersudora-

ción diabética gustatoria así como la HH craneofacial, axilar e inguinal.

Dado que no se encuentra comercializado en nuestro país, se viene empleando formulado en fórmula magistral. Inicialmente las concentraciones utilizadas fueron del 0,5% si bien con el paso de los años y la publicación de varios trabajos, ha quedado en evidencia su efectividad en concentraciones que alcanzan hasta el 4%<sup>41-43</sup>. Es importante en su formulación, la elección de un excipiente adecuado. De este modo, será útil utilizarlo formulado en solución cuando queramos tratar cara y cuero cabelludo (directamente o a modo de spray) mientras que será mejor utilizarlo en forma de gel o crema para tratar áreas menos seboreicas (como las axilas). Sea cual sea su formulación, el producto debe conservarse en el frigorífico y protegido de la luz para evitar su degradación y así preservar su efectividad<sup>39</sup>.

El principal inconveniente para su uso es su coste y disponibilidad. Dado que no se encuentra comercializado en España, debe solicitarse como medicación extranjera. Además, su precio puede llegar a alcanzar los 4000€ por 100 g del producto base. Esto hace que deba realizarse una selección cuidadosa de los pacientes candidatos a tratamiento con glicopirrolato tópico, ya que en muchos casos existen alternativas disponibles con igual efectividad y menor coste.

Su aplicación debe realizarse por la mañana para obtener el efecto máximo a lo largo del día. Tras su aplicación, debe realizarse un correcto lavado de manos y evitar aplicarlo en la zona periocular, ya que su contacto con los ojos se traduce en una midriasis transitoria produciendo visión borrosa. Se debe extremar la precaución en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. Asimismo, se debe evitar la zona peribucal para evitar su ingesta y/o absorción sistémica que puedan producir efectos adversos sistémicos. El tratamiento debe continuarse de forma diaria, ya que la duración del efecto no se prolonga más allá de 24 horas.

## Toxina botulínica

La toxina botulínica es la toxina bacteriana responsable del botulismo. No obstante, se comenzó a aplicar de forma intralesional para tratar a pacientes con espasmos hemifaciales, blefarospasmos y estrabismo. Existen varios tipos de toxina botulínica, si bien es la A la más potente, seguida por la B y la F. La C y la D no ejercen efecto en humanos. El mecanismo de acción es fácil de comprender y común a todas ellas. Una vez se administra, se dirige hacia la terminación nerviosa, donde se produce una endocitosis de la toxina que, a través de una serie de mecanismos moleculares intraneuronales, va a inhibir la liberación de ACh. De este modo, va a impedir que esa ACh provoque una contracción muscular o que esa misma ACh se una a las glándulas ecrinas, disminuyendo la sudoración<sup>44</sup>. El mecanismo de acción se encuentra esquematizado en la Figura 5.

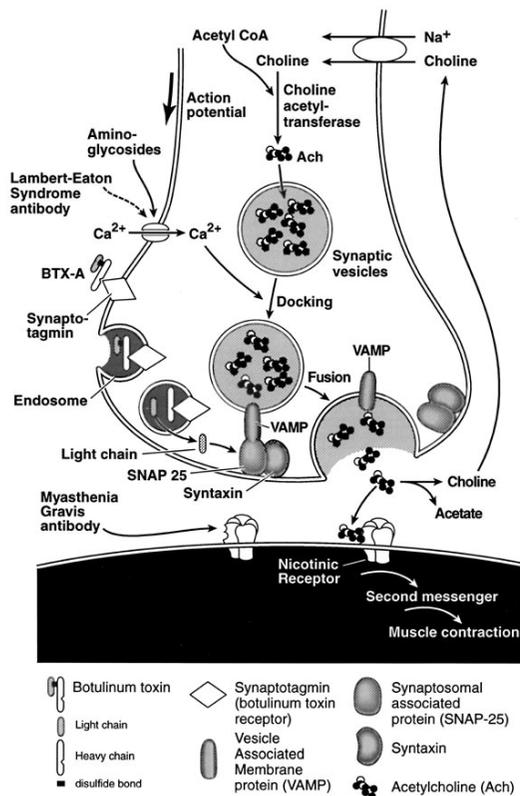


Figura 5. Neurotransmisión colinérgica y mecanismo de acción de la toxina botulínica. Reproducido con permiso, de Huang W, *et al*<sup>44</sup>.

Tras varios años, se aprobó su uso para el tratamiento de las arrugas de expresión que aparecen en el tercio superior de la cara y también para el tratamiento de la HH. Actualmente, en nuestro país se encuentra comercializada una forma cuya indicación, además de las comentadas anteriormente y alguna otra, incluye el tratamiento de la HH axilar que interfiere con las actividades de la vida cotidiana y que no responde a tratamientos tópicos<sup>45</sup>. De este modo, el tratamiento con toxina botulínica obtiene igual tasa de respuesta que la simpatectomía, siendo claramente coste-efectiva frente a esta última<sup>46</sup>.

Para su administración suele diluirse un vial de 100 unidades internacionales (UI) en 5 ml de suero fisiológico, de modo que se administrarían 25 dosis de 0,1 ml (2 UI por punto) en cada axila. Las complicaciones son poco frecuentes, siendo transitorias y leves la mayoría. Estas incluyen: infección, dolor, inflamación, parestesias, hipoestesia, edema, eritema, hematomas, etc. Complicaciones mucho menos frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea<sup>47</sup>. Una vez administrada, su efectividad comienza a percibirse en menos de una semana (en pocos días) y su duración media es de unos 6 meses, si bien hay pacientes en los que su duración puede ser mayor o menor.

A pesar de no contar con la aprobación para su uso en HH en otras localizaciones, también se ha venido empleado para el tratamiento de HH sobre todo palmar y plantar, con muy buena respuesta<sup>48,49</sup>. Se ha llegado incluso a utilizar en otras localizaciones como las ingles, área craneofacial, submamaria, en HH de miembros amputados, entre otros. No obstante, en estos casos debe explicarse al paciente las expectativas y posibles complicaciones derivadas<sup>50</sup>.

## Sistemas de microondas

Recientemente se han venido aplicando al campo de la HH los sistemas de microondas. Estos sistemas se basan en la emisión de microondas que van a producir un aumento de temperatura local en tejidos ricos en agua (como las glándulas sudoríparas) mientras que el resto de tejidos se van ver implicados en muy menor medida, mediante un proceso conocido como diatermia<sup>51</sup>.

Actualmente tan solo existe un dispositivo disponible y está diseñado para el tratamiento de la HH axilar. Dicho dispositivo emite microondas a una frecuencia de 5,8 GHz que van a profundizar hasta la unión dermo-hipodérmica provocando una destrucción de las glándulas tanto ecrinas (mejorando por tanto la HH) como de las apocrinas (mejorando también la bromhidrosis).

Para su aplicación, es necesario delimitar con plantillas la zona a tratar. Una vez colocadas, se realiza una anestesia tumescente de toda la región para posteriormente aplicar el cabezal. Éste tiene una superficie de 10x30 mm y realiza una succión del tejido antes de iniciar la emisión, de modo que se minimizan los daños colaterales centrandolo en la región en contacto con el cabezal<sup>52</sup>. Dado que este tiene una superficie determinada no modificable, el número de aplicaciones y por tanto también el tiempo de tratamiento serán variables de un individuo a otro. Con ello, la duración de una sesión para cada axila es de entre 25 y 40 minutos y es necesario (en la mayoría de casos) realizar dos sesiones separadas entre 3-4 meses para obtener un resultado óptimo. Una vez se realiza, el efecto es casi inmediato (menos de 24 horas). Si bien al inicio lo más frecuente es que aparezca una anhidrosis, con el paso del tiempo se recupera cierta producción de sudor aunque con menos intensidad que antes del tratamiento.

Los efectos secundarios de este tipo de dispositivos no son raros e incluyen la aparición de dolor al perderse el efecto de la anestesia, hematomas, aparición de nódulos subcutáneos y alopecia perma-

nente (lo cual en algunos casos podría considerarse una ventaja). Se ha comunicado también daño de troncos nerviosos en dos pacientes pero cuya función se recuperó tras el paso de varios meses. Dada la frecuencia de aparición de dolor post-tratamiento e inflamación se recomienda administrar antiinflamatorios una vez finalizado.

Su ventaja principal es que una vez se realizan dos sesiones de tratamiento la HH suele ser permanente, si bien los periodos de seguimiento en los estudios disponibles son limitados (unos 2 años)<sup>53</sup>. Además de que permite tratar a la vez la HH y la bromhidrosis y varios estudios han demostrado su eficacia en comparación con la toxina botulínica y con la liposucción/curetaje quirúrgica<sup>54</sup>. Es un tratamiento que requiere material consumible lo cual aumenta su coste si bien, a largo plazo podría considerarse su uso en pacientes que requieran infiltraciones periódicas de toxina botulínica.

## **Cirugía local**

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de la HH se centran en el tratamiento de la HH axilar y todas se basan en la destrucción local de las glándulas sudoríparas<sup>55</sup>. De este modo, tras realizar una anestesia local de la zona (suele recomendarse la realización de una anestesia tumescente) pueden realizarse diversas técnicas para su destrucción. La primera es el curetaje en la que tras una incisión se introduce en el tejido subcutáneo una cureta, extrayendo con ella el tejido suficiente que incluya las glándulas ecrinas para evitar la producción de sudor<sup>56</sup>. La segunda es la liposucción, de forma que tras una pequeña incisión introduciremos un liposuctor que extraerá el tejido subcutáneo de la misma forma que la cureta pero mediante un método de absorción por vacío<sup>57</sup>. La tercera versión sería la exéresis directa del tejido glandular. Este método implica una incisión de mayor tamaño que

permita la eversión de ambos bordes de modo que con unas tijeras de disección cortaremos el tejido subcutáneo llegando hasta la dermis con posterior sutura directa de la incisión realizada<sup>55</sup>. Dado que en el proceso se eliminan las glándulas, el efecto suele ser duradero a largo plazo y suele percibirse desde la primera semana.

Al tratarse de un método relativamente agresivo las complicaciones no son raras e incluyen la formación de hematomas, la aparición de infección y parestesias. Dado el plano de disección necesario no es raro que aparezcan áreas alopécicas. Otras alteraciones durante el proceso de cicatrización son la necrosis, las dehiscencias y la formación de bridas que en ocasiones pueden ser molestas y limitar la movilidad<sup>55</sup>.

## **Simpatectomía**

La simpatectomía puede considerarse como el tratamiento quirúrgico clásico. Se basa en la sección (simpatectomía) o destrucción (simpaticolisis) o simple interrupción (simpatotomía) de los ganglios simpáticos que intervienen en el control de la sudoración.<sup>58</sup> Se realiza bajo anestesia general y, aunque antiguamente se realizaba mediante toracotomía, actualmente ha demostrado igual efectividad su realización mediante acceso endoscópico. Los métodos para realizar la simpatectomía incluyen la electrocoagulación directa, la sección, el clipaje y la radiofrecuencia.

Las mayores tasas de respuesta se obtienen para la HH palmar, que alcanzan prácticamente el 100%. Según un orden decreciente de respuesta resulta también efectiva para la HH axilar y la craneofacial<sup>59</sup>.

Al ser una técnica invasiva no está exenta de complicaciones, que se calcula aparecen en torno al 1-2%<sup>59</sup>. Además de las complicaciones asociadas a la cirugía (sangrado, infección, etc.), destaca la

aparición de neumotórax, enfisema subcutáneo, derrame pleural y dolor postquirúrgico, entre otros.

No obstante, la realización de una simpatectomía, a pesar de mejorar la HH que se desea tratar puede desencadenar una serie de efectos paradójicos. Entre ellos destaca la aparición de sudoración compensatoria, es decir, la aparición de una HH no presente antes de la simpatectomía. Su aparición es aleatoria si bien se ha comprobado que depende mucho del nivel al que se realiza la simpatectomía de modo que es más frecuente que aparezca en aquellos pacientes en los que se realiza a nivel de T2 para la mejoría de HH craneofacial. No se conoce bien el por qué de esta HH compensatoria aunque existen dos teorías que intentan explicarla, la teoría refleja o la teoría de la redistribución<sup>60</sup>. Lo que sí es importante conocer es que esta HH compensatoria puede influir tanto o más en la calidad de vida de los pacientes que la HH primaria que se deseaba tratar. Suele afectar sobre todo a espalda, abdomen y escote y, como se ha comentado, es independiente del tipo de técnica y del número de ganglios intervenidos. Además, otros efectos paradójicos incluyen la anhidrosis o la hipohidrosis de los pies.

A pesar de todo, ello cuenta con una alta tasa de satisfacción que ronda el 90%, siendo casi del 100% en pacientes afectados de HH palmar.

Cada uno de los métodos de tratamiento expuestos tiene ventajas e inconvenientes concretos y la elección de uno u otro dependerá de la intensidad de la sudoración, de la afectación de la calidad de vida, de la localización de la hiperhidrosis, de la historia personal, de la patología concomitante, así como el coste y la disponibilidad en el área geográfica concreta. No hay un consenso establecido sobre cual es el manejo más adecuado sino que se basa en la experiencia personal el optar por uno u otro tratamiento dependiendo de las características individuales de cada paciente.

# JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS





## Otras perspectivas en el tratamiento de la hiperhidrosis

A pesar de los tratamientos habitualmente disponibles para la HH, son muchos los casos en los que o bien no se obtiene un buen control de la sudoración, bien los efectos adversos son mal tolerados, bien la seguridad del tratamiento no es la adecuada o bien existen problemas de tipo económico que impiden su utilización. Por ejemplo, los AT tópicos son un tratamiento barato pero con el cual no siempre se obtiene un buen control, sobre todo en casos graves, y que frecuentemente producen irritación local. Con la iontoforesis la respuesta suele ser variable; por lo general solo se usa para la HH palmar y plantar y supone un desembolso económico importante para el paciente. Otras opciones (como la toxina botulínica) sí pueden controlar formas más graves y localizadas, pero a expensas de un elevado coste y molestias asociadas a la infiltración.

Con todo ello, se hace necesario explorar otras alternativas terapéuticas. En la literatura podemos encontrar casos de pacientes con HH tratados con diferentes grupos farmacológicos que incluyen antihipertensivos como la clonidina, el diltiazem o el propranolol, fármacos psicoactivos como la paroxetina o el clonazepam y fármacos anticolinérgicos como la oxibutinina, la metantelina o el glicopirrolato<sup>61</sup>, siendo este último grupo el que cuenta con una mayor evidencia. Ninguno de ellos posee una indicación aprobada para el tratamiento de la HH, por lo que su utilización para la HH se hace fuera de ficha técnica.

La oxibutinina se encuentra disponible y comercializada en nuestro país en dos formas, la oral y la transdérmica. El glicopirrolato y la metantelina no están comercializados en nuestro país y, por tanto, deben obtenerse como medicación extranjera. La acción de este grupo farmacológico se basa en su acción antagonista frente a la ACh. Una vez administrado, van a unirse con mayor avidez que

la ACh a los receptores muscarínicos situados en la glándula sudorípara ecrina, impidiendo su activación y, por tanto, la producción de sudor. Este efecto es asimismo el responsable de la aparición de los posibles efectos adversos. Se debe a que el antagonismo no se producirá únicamente a nivel de la glándula ecrina sino también a nivel de otras glándulas secretoras, a nivel del SNC y a nivel de otros tejidos musculares presentes en casi todas las localizaciones del cuerpo humano. De este modo, los efectos secundarios que pueden aparecer incluyen: xerosis orofaríngea, xerosis ocular, xerosis de otras mucosas, cefaleas, náuseas, cansancio, insomnio o somnolencia, problemas gastrointestinales, retención urinaria, visión borrosa, etc. Además, dado su efecto, se encuentran contraindicados en pacientes con miastenia gravis, retención urinaria de cualquier etiología, y en caso de alergia al principio activo o a alguno de los excipientes.

El primer caso descrito de un paciente con HH tratado con un anticolinérgico sistémico data de 1988<sup>62</sup>, en el cual se empleó la oxibutinina oral (OxO). Su indicación aprobada es el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia y/o del aumento de la frecuencia urinaria tal y como puede suceder en pacientes con vejiga inestable<sup>63</sup>. Administrada de forma oral, la OxO se absorbe en el intestino y sufre un metabolismo de primer paso a través en la circulación hepática, donde se produce un metabolito, la N-desetiloxibutinina que también tiene actividad farmacológica<sup>64</sup>, siendo ambos responsables del efecto anticolinérgico.

En nuestro país, la OxO se encuentra comercializada en forma de comprimidos de 5 mg, divisibles fácilmente en dos mitades con 2,5 mg cada una. No tiene la aprobación para el tratamiento de pacientes con HH, por lo cual su uso debe hacerse fuera de ficha técnica. A pesar de ello, en la década de los años 2000 se comenzaron a publicar los primeros casos y series pequeñas de pacientes tratados con OxO<sup>65,66</sup>, con una respuesta variable y utilizando pautas posológicas igualmente variables.

El grupo de *Wolosker y cols.* fue el primero en publicar grandes cohortes de pacientes tratados con OxO para HH en diferentes localizaciones<sup>67-70</sup> con una pauta fija de tratamiento, mostrando una tasa de respuesta siempre mayor al 60% según varias escalas, sobre todo el Quality of Life (QoL), y certificando dicha eficacia en diferentes localizaciones en adultos. Se demostró además que la respuesta era la misma independientemente del género y del IMC. Además, dado que se trata de una medicación aprobada para el tratamiento de pacientes en edad pediátrica y adolescentes, también se ha demostrado su efectividad y seguridad en niños y adolescentes<sup>71</sup>. Posteriormente se llegaron a publicar dos ensayos clínicos aleatorizados<sup>72,73</sup> en los que se evaluaba la utilidad de la OxO frente al placebo, demostrándose que este fármaco puede ser útil para controlar la HH (tanto focal como generalizada) a dosis bajas con unos efectos adversos frecuentes pero leves y tolerables.

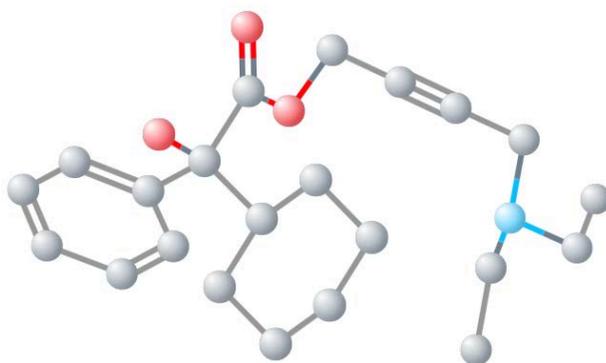


Figura 6. Fórmula química de la oxibutinina hidrocloreuro, fórmula comercializada en nuestro país. Tomado del portal PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

Dada la experiencia que se tiene con su uso, el perfil de seguridad y efectividad, y su coste (el precio medio anual a dosis media de unos 7,5 mg/día es de 36€)<sup>61</sup> hace que la OxO se postule como el tratamiento sistémico de primera línea para HH en cualquier localización.

La formulación transdérmica de la oxibutinina (OxT) podría constituir otra opción para el tratamiento de la HH. Se trata de una medicación comercializada en forma de parches que liberan una can-

tividad de 3,9 mg cada 24 horas y que posee la misma indicación que la forma oral, pero pensada para su administración a pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades, para minimizar los efectos adversos que podrían condicionar el abandono del tratamiento<sup>74</sup>. El motivo de su menor tasa de efectos adversos es que si la oxibutinina se administra de forma transdérmica, se obvia el primer paso hepático reduciendo la formación de la N-desetiloxibutinina, metabolito activo. El coste anual con una dosis estándar (dos parches/semana) sería de unos 546€ anuales<sup>61</sup>.

Tan solo se ha publicado un estudio al respecto<sup>75</sup>. Incluye 25 pacientes tratados con esta forma y en él se valora la mejoría de la HH usando una escala visual analógica (EVA) y la herramienta específica para esta patología, la HDSS, mostrando una mejoría según la EVA pero que contrasta con una mejoría muy leve del HDSS, todo ello sin efectos adversos sistémicos y presentando tan solo dos de los casos una dermatitis eczematososa en el lugar de la aplicación.

El glicopirrolato oral (GIO), está indicado para el tratamiento adyuvante de la úlcera péptica. Se encuentra comercializado en el extranjero, pero no en nuestro país, en forma de comprimidos indivisibles de 1 mg<sup>76</sup>. Tiene una ventaja y es que se le presupone un menor paso a través de la barrera hematoencefálica, motivo por el cual también podría presentar una menor tasa de efectos adversos relacionados con el SNC. De este medicamento destaca

su elevado precio ya que el coste medio anual a una dosis media (de unos 3 mg/día) es de 1.600€<sup>61</sup>.

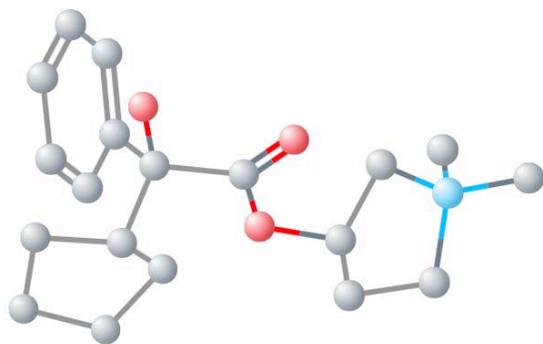


Figura 7. Fórmula química del glicopirrolato. Tomado del portal PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

Su primera utilización en el ámbito de la HH fue en un paciente con sudoración gustativa diabética<sup>77</sup>. Hay dos trabajos principales que ofrecen datos acerca de su efectividad para el tratamiento de pacientes con HH. El primero de ellos incluía a 36 pacientes<sup>78</sup>, a los que se prescribió una pauta progresivamente creciente con una mejoría en hasta el 75% de los pacientes tratados y efectos adversos en el 36%. Otro, incluyó 19 pacientes<sup>79</sup> con HH compensatoria, y la administración de GlO demostró una mejoría significativa en la calidad de vida con efectos adversos en el 42% de los pacientes tratados. A pesar de que no se trata de una medicación aprobada en menores de 12 años, también existen dos trabajos<sup>80,81</sup> en los que se incluyó a 43 pacientes con edades comprendidas entre los 9 y los 18 años. Las tasas de respuesta fueron mayores al 90% y la presencia de efectos adversos osciló entre el 29 y el 81%.

## **Hipótesis de trabajo**

La hipótesis de la que parte el desarrollo de los trabajos científicos enmarcados en la presente tesis doctoral es la siguiente: los anti-colinérgicos sistémicos podrían ser una opción de tratamiento efectiva y segura para pacientes con HH en la práctica clínica en condiciones de uso reales.



# OBJETIVOS





## Objetivo general

El objetivo principal de la presente tesis doctoral fue determinar la efectividad y seguridad de los principales anticolinérgicos sistémicos para el tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización en un entorno asistencial a través de una cohorte de pacientes atendidos en una unidad específica de HH.

## Objetivos específicos

De acuerdo a los diferentes trabajos científicos llevados a cabo, se determinaron tres objetivos específicos:

**Objetivo 1.** Evaluar la efectividad y efectos adversos de la oxibutina oral (OxO) para tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización. De forma secundaria, evaluar las posibles características basales o de tratamiento que puedan influir en la respuesta y/o efectos adversos.

**Objetivo 2.** Evaluar la efectividad y efectos adversos de la oxibutina transdérmica (OxT) para tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización. De forma secundaria, comparar subgrupos según hayan realizado, o no, previamente tratamiento con OxO.

**Objetivo 3.** Evaluar la efectividad y efectos adversos del glicopirrolato oral (GIO) para tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización sin respuesta o con mala tolerancia a OxO.



# METODOLOGÍA



## **Metodología**

Para llevar a cabo los objetivos planteados se desarrollaron 3 trabajos de investigación, enmarcados en la misma línea de investigación (tratamientos sistémicos de la hiperhidrosis) y en un ámbito asistencial pero cada uno de ellos con unos objetivos diferenciados.

### Primer estudio:

Estudio observacional retrospectivo para determinar la efectividad, perfil de efectos adversos y seguridad de la OxO y determinar la mejor pauta de tratamiento de OxO para pacientes con HH.

### Segundo estudio:

Estudio observacional prospectivo para determinar la efectividad, perfil de efectos adversos y seguridad de la OxT y determinar las diferencias en efectividad entre pacientes que habían realizado tratamiento previo con OxO y los que no.

### Tercer estudio:

Estudio observacional prospectivo para determinar la efectividad, perfil de efectos adversos y seguridad del GIO para pacientes en los que la OxO había sido ineficaz o que habían presentado intolerancia.

## **Consideraciones previas**

Los pacientes incluidos para los 3 estudios fueron reclutados desde la Unidad Especializada de Hiperhidrosis del Servicio de Der-

matología del Hospital Costa del Sol (Marbella) que atiende pacientes derivados desde la Consulta General de Dermatología del mismo centro así como pacientes derivados de otros centros andaluces.

En los casos en los que se fuese a iniciar tratamiento se prescribió la medicación después de que los pacientes o sus representantes legales firmasen el consentimiento informado ante testigo para su uso fuera de ficha técnica. Dado que el GIO no se encuentra comercializado en nuestro país y precisa ser obtenido como Medicación Extranjera, en los casos en los que se prescribió dicha medicación, esta fue proporcionada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria.

En nuestro centro, la medicación sistémica que se utiliza como primera línea es la OxO (debido a su disponibilidad, efectividad y a su menor coste). El GIO se utiliza como segunda opción dado su mayor coste y más difícil disponibilidad (debe obtenerse como medicación extranjera). Ese es el motivo de que los pacientes incluidos en el trabajo para responder al objetivo 3 fuesen pacientes sin respuesta o con intolerancia a OxO.

Para realizar la evaluación de la efectividad se utilizó la HDSS ya que es una herramienta fácil y rápida de usar y con la que se trabaja en los estudios más recientes. Su traducción a la práctica clínica ya se ha expuesto en el apartado Introducción. Con respecto a la respuesta, se consideró «excelente» cuando la puntuación mejoró en 2 puntos o si el resultado final fue de 1, «parcial» si la mejoría fue de tan solo 1 punto, «fallo de tratamiento» cuando la puntuación no varió, empeoró o cuando el paciente no toleró el tratamiento.

Los datos se trataron de forma totalmente anónima utilizando como base de datos el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.20, sistema a través del cual también se realizó el procesamiento, extracción y análisis de los datos.

## **Metodología para resolver el objetivo 1**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo incluyendo a pacientes con HH reclutados en la Unidad Especializada de HH del Hospital Costa del Sol que iniciaron tratamiento con OxO entre febrero de 2007 y diciembre de 2013. Se incluyó a pacientes de cualquier edad, con HH de cualquier localización y que no presentasen ninguna contraindicación para tratamiento con OxO (miasma grave, retención urinaria de cualquier etiología o alergia al principio activo o a alguno de los excipientes). Se excluyeron pacientes que rechazaron dicho tratamiento, con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o excipientes y pacientes con comorbilidad asociada que desaconsejase el empleo de estos medicamentos.

Se diferenciaron dos pautas de tratamiento. La primera se consideró como progresivamente creciente e individualizada según la cual se recomendó iniciar una dosis de 2,5 mg/día aumentando esta dosis en 2,5 mg/día hasta que se consiguiese un buen control de la HH con unos efectos adversos tolerables alcanzando una dosis máxima de 15 mg/día. La segunda incluía dosis terapéuticas estables desde el inicio que oscilaban entre 5-15 mg/día sin aumento progresivo de la dosis. La elección de una u otra pauta se hizo a discreción del dermatólogo que prescribió la medicación al inicio.

## **Metodología para resolver el objetivo 2**

Se llevó a cabo un estudio piloto observacional prospectivo incluyendo a pacientes con HH reclutados en dos Unidades Especializadas de HH (Servicios de Dermatología del Hospital Costa del Sol y del Hospital Universitario de Donostia) que iniciaron tratamiento con OxT a lo largo de 2015.

Se incluyeron a pacientes de cualquier edad, con HH de cualquier localización, sin patología cutánea con impidiere la aplicación cutánea de los parches y que no presentasen ninguna contraindicación para tratamiento con OxT (miastenia gravis, retención urinaria de cualquier etiología, y en caso de alergia al principio activo o a alguno de los excipientes). Se excluyeron pacientes que rechazaron dicho tratamiento, con hipersensibilidad a algunos de los principios activos o excipientes y pacientes con comorbilidad asociada que no aconsejase el empleo de estos medicamentos.

Se dividió a los pacientes en dos grupos. El primero incluyó a pacientes que habían recibido tratamiento previo con OxO y que la abandonó por mala tolerancia. El segundo incluyó a pacientes que no habían recibido tratamiento previo con fármacos sistémicos para su HH. La pauta de ambos grupos fue la misma y se recomendó a los pacientes aplicar dos parches de OxT (3,9 mg) a la semana. Si en dos semanas no se obtenía una buena respuesta (con efectos adversos tolerables) se recomendó aumentar la frecuencia de aplicación a 3 parches en semana. Se recomendó aplicar los parches en los muslos, tercio proximal de brazos o zona dorsal alta, evitando a su vez áreas pilosas o aplicándolo tras depilarlas. No se utilizaron otros tratamientos de forma simultánea.

### **Metodología para resolver el objetivo 3**

Se desarrolló un estudio observacional prospectivo incluyendo a pacientes con HH reclutados en la Unidad Especializada de HH del Hospital Costa del Sol que iniciaron tratamiento con GlO entre Enero de 2012 y Octubre de 2014. Se incluyeron pacientes de cualquier edad, con HH de cualquier localización y que no presentasen ninguna contraindicación para tratamiento con GlO (miastenia gravis, retención urinaria de cualquier etiología, y en caso de alergia al principio activo o a alguno de los excipientes) que realizaron previamente tratamiento con OxO, la cual abandonaron ya

fuese por falta de respuesta o por intolerancia). Se excluyeron pacientes que rechazaron dicho tratamiento, con hipersensibilidad a algunos de los principios activos o excipientes y pacientes con comorbilidad asociada que desaconsejase el empleo de estos medicamentos.

La pauta de GIO recomendada incluyó una pauta progresivamente creciente e individualizada iniciando con una dosis de 2 mg/día y aumentando dicha pauta 1 mg/día cada dos semanas hasta que se consiguiese un buen control de la HH y alcanzando un máximo de 6 mg/día.

## **Metodología común**

Se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo, patología de base), sobre el tipo de HH (edad de inicio, etapa de inicio, localizaciones afectadas, tratamientos previos, si era primaria o secundaria, si existían antecedentes familiares e intensidad inicial de sudoración medido con el HDSS), sobre el tratamiento pautado (dosificación pautada, dosis máxima y habitual utilizadas), sobre la respuesta al tratamiento (si continuaba o no con el tratamiento, y en caso de que lo continuase, la mejoría según HDSS), sobre los efectos adversos (presencia o ausencia, tipo de efecto adverso, intensidad de la xerosis orofaríngea si estaba presente) y sobre el motivo de abandono del tratamiento en caso de que se produjese.

Además de los datos basales recogidos en la visita inicial se recogieron los datos referentes a efectividad y efectos adversos a los 3 y a los 12 meses.

### Metodología estadística.

En los tres estudios se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables

cuantitativas y distribución de frecuencia para las variables cualitativas. En el primer trabajo, además, se realizó un análisis bivariado que incluyó un test  $\chi^2$  (o cuando los valores esperados en cualquiera de las celdas de las tablas de contingencia estaban por debajo de 5, la prueba exacta de Fisher) para comparar variables cualitativas y el test de la t de Student para comparar variables cuantitativas con variables cualitativas dicotómicas con tres o más categorías. El riesgo relativo (RR) para la relación entre la pauta de dosificación y la probabilidad de continuar el tratamiento a los 3 y a los 12 meses se calculó con un IC 95%. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## **Consideraciones éticas**

El estudio desarrollado implicaba el uso en HH de una medicación cuya indicación no se encuentra aprobada y un seguimiento puramente clínico. Las actividades propuestas respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, del Consejo de Europa, la Declaración Universal de la UNESCO y el Consejo de Oviedo relativo a derechos humanos y biomedicina, así como la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La seguridad se centró en el manejo de los datos clínicos del paciente. Los datos personales fueron tratados de forma anónima según lo dispuesto en la Ley Española de Protección de Datos de Carácter Personal (Act 15/1999 del 13 de Diciembre) y su normativa de desarrollo, así como en la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derecho y obligaciones en materia de información y documentación clínica (Act 41/2002 del 14 de Noviembre).

### Protección de datos.

En las bases de datos no se incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio de acuerdo con las normas internacionales de protección de datos, así como con la legislación española vigente. Los investigadores de los estudios se responsabilizaron de la seguridad de las bases de datos.

### Consentimiento informado.

Dado que ninguno de los fármacos a estudio se encuentran aprobados para el tratamiento de la hiperhidrosis pero sí forman parte de la práctica clínica, los pacientes o representantes legales fueron informados de esta eventualidad, así como de los efectos adversos esperables. Cada paciente incluido (o sus representantes legales) firmó un consentimiento ante testigo para uso de medicación fuera de ficha técnica (o consentimiento de uso compasivo). Los modelos de estos consentimientos se pueden consultar en la sección Anexos, tanto para la OxO (Anexo 1), para la OxT (Anexo 2) y para el GIO (Anexo 3).



# RESULTADOS





## **Respuesta al objetivo 1 (Evaluación de la efectividad y efectos adversos de la oxibutinina oral para tratamiento de pacientes con hiperhidrosis en cualquier localización. Evaluación de las posibles características basales o de tratamiento que puedan influir en la respuesta y/o efectos adversos).**

### **Referencia:**

Millán-Cayetano JF, Del Boz J, Rivas-Ruiz F, Blázquez-Sánchez N, Hernández-Ibáñez C, de Troya Martín M. Oral oxybutynin for the treatment of hyperhidrosis: outcomes after one-year follow-up. *Australas J Dermatol.* 2017; 58:e31-e35. **DOI:** 10.1111/ajd.12473.

### **Resumen:**

A lo largo del periodo 2007-2013 se atendió en la Unidad Especializada de Hiperhidrosis del Hospital Costa del Sol de Marbella a 321 pacientes. De todos ellos, el 34% (110) iniciaron tratamiento con OxO.

Entre los 110 pacientes que iniciaron tratamiento con OxO, la edad media fue de 33,6 años (rango 5-74) con un 70% de mujeres (77 pacientes). El 56% tenía antecedentes familiares de HH. La etapa de inicio de la HH fue la infancia en la mayoría de los casos (67%) frente a la adolescencia o la edad adulta. El tipo de HH fue predominantemente primaria (91%).

Hasta 101 pacientes (91,8%) habían realizado tratamientos previos, siendo los más utilizados los AT (90%) seguidos por la toxina botulínica (72%) y por la iontoforesis (38%). Las áreas corporales afectadas fueron, por orden de frecuencia: palmas (71%), plantas (69%), axilas (56%) y facial (19%), seguidas por la afectación gene-

ralizada, la torácica, craneal, glútea y de cuello. El 82% de los pacientes presentaban afectación de más de 2 localizaciones.

El tiempo medio de seguimiento fue de 20,1 meses (desviación típica [DT] = 15,3). El 17% de los pacientes realizaron una pauta de dosificación fija frente al 83% de ellos que realizaron una dosificación progresivamente creciente e individualizada. El HDSS medio al inicio del tratamiento fue de 3,8.

A los 3 meses todos los pacientes continuaban con OxO. De ellos, el 79% presentó respuesta, que fue excelente en el 63% y parcial en el 16%. En este punto, el HDSS medio fue de 2,1. El 77% de los pacientes presentó efectos adversos, siendo el más frecuente la xerosis orofaríngea (61%). Además, un 44% refirió efectos adversos de otra índole como molestias gastrointestinales, alteraciones en la micción, cefalea, xerosis ocular, etc. No obstante ningún paciente presentó efectos adversos graves.

A los 12 meses 101 pacientes continuaban tratamiento con OxO y 9 perdieron seguimiento. En este momento el 62% de los pacientes presentó respuesta, siendo excelente en el 50% y parcial en el 12%. El HDSS medio fue de 1,8. El 38% restante había abandonado tratamiento, siendo el motivo más frecuente la intolerancia (13%), la falta de efectividad (4%), o ambos motivos (11%). De los 63 pacientes que continuaban tratamiento a los 12 meses, los efectos adversos afectaron al 70%. El más frecuente siguió siendo la xerosis orofaríngea (65%) si bien el 24% refirió otros efectos adversos como xerosis ocular (3 casos), somnolencia (3 casos), alteraciones urinarias, etc.

En el subanálisis para comparar las dos pautas posológicas (dosis progresivamente creciente e individualizada *vs* dosis fijas) con respecto a la continuación del tratamiento se observó un RR 1,98 (IC95% 1,16–3,39  $p=0,001$ ) a los 3 meses y de 1,99 (IC95% 1,02–3,89,  $p=0,021$ ) a los 12 meses. Es decir, que aquellos pacientes que realizaron una dosificación progresivamente creciente e indi-

vidualizada tenían una mayor probabilidad de continuar con el tratamiento que aquellos que recibieron dosis fijas. Por lo demás, no se observaron diferencias al comparar las pautas de tratamiento frente a respuesta o efectos adversos. Tampoco se encontró asociación entre el sexo, las áreas afectadas por la HH, la realización de tratamientos previos frente a la respuesta o a la aparición de efectos adversos.



## **Respuesta al objetivo 2 (Evaluación de la efectividad y efectos adversos de la oxibutinina transdérmica para tratamiento de pacientes con hiperhidrosis en cualquier localización).**

### **Referencia:**

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; 44:717-720. **DOI:** 10.1111/1346.8138.13748.

### **Resumen:**

A lo largo del año 2015 fueron 13 los pacientes que recibieron OxT para tratamiento de su HH en las Unidades Especializadas de Hiperhidrosis del Hospital Costa del Sol de Marbella y en el Hospital Universitario Donostia de San Sebastián.

La edad media fue de 36,5 años, siendo el 53,8% mujeres (7 pacientes). En todos los casos el tipo de HH fue primaria. Hasta 8 pacientes presentaban una HH multifocal, 3 craneofacial, 2 generalizada. Todos los pacientes realizaron tratamientos previos de algún tipo, predominando los AT (84,6%).

En el primer grupo todos los pacientes recibieron OxO como tratamiento previo y estaba compuesto por 7 pacientes (4 mujeres y 3 hombres) con una edad media de 42,1 años (rango 22-69). El 42,9% también habían recibido tratamiento previo con GlO. El HDSS medio al inicio fue de 4. Emplearon una media de 2,8 parches/semana. El 71,4% (5 pacientes) abandonaron el tratamiento a lo largo de los 3 primeros meses de seguimiento: cuatro por inefectividad y uno debido a efectos adversos (irritación local). A los 3 meses, de los dos pacientes restantes, uno presentó un HDSS = 4 (fallo de tratamiento) y el otro obtuvo un HDSS = 1 (res-

puesta excelente). No obstante, este último también dejó el tratamiento por intensa irritación local. Ninguno llegó a realizar tratamiento durante 12 meses.

En el segundo grupo ninguno de los pacientes recibió ningún anti-colinérgico sistémico como tratamiento previo. Estaba compuesto por 6 pacientes (3 mujeres y 3 hombres) con una edad media de 30,2 años (21-42). EL HDSS medio al inicio del tratamiento fue de 3,2. A los 3 meses el 33,3% (2 pacientes) dejó el tratamiento (uno por ineffectividad y otro por irritación local) y el 66,7% presentó respuesta (1 considerada excelente y 3 parcial). El HDSS en este momento fue de 2,3. A los 12 meses se perdió el seguimiento a un paciente y los 3 restantes suspendieron el tratamiento antes de llegar a los 12 meses (2 por ineffectividad y otro por xerosis orofaríngea). Ninguno de los pacientes de los dos grupos refirió efectos adversos diferentes a la irritación local y a la xerosis orofaríngea (que tan solo refirió 1 paciente). Ningún paciente presentó efectos adversos graves.

## **Respuesta al objetivo 3 (Evaluación de la efectividad y efectos adversos del glicopirrolato oral para tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización sin respuesta o con mala tolerancia a oxibutinina oral).**

### **Referencia:**

Del Boz J, Millán-Cayetano JF, Rivas-Ruiz F, de Troya-Martín M. Oral glycopyrrolate after the failure of oral oxybutynin in the treatment of primary hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2017; 176:821-823. **DOI:** 10.1111/bjd.14876

### **Resumen:**

A lo largo del periodo de Enero 2012 a Octubre 2014 iniciaron tratamiento con GIO 23 pacientes en la Unidad Especializada de Hipertidrosis del Hospital Costa del Sol de Marbella.

En esos 23 pacientes la edad media fue de 31 años (rango 11-74) con un 74% de mujeres (17 pacientes). El 52% tenía antecedentes familiares de HH. La etapa de inicio de la HH fue la infancia en la mayoría de los casos (74%) frente a la adolescencia o la edad adulta.

Todos los pacientes realizaron tratamientos previos, siendo los más utilizados los AT (100%) y la OxO (100%), seguidos por la toxina botulínica (70%) y por la iontoforesis (56%). De los pacientes que recibieron previamente OxO, el 56% lo dejó por efectos adversos, el 22% por ineffectividad y el restante 22% por ambas razones. Las áreas corporales afectadas fueron, por orden de frecuencia: palmas (87%), plantas (83%) y axilas (83%). Todos los pacientes presentaban afectación de más de un área anatómica.

A los 3 meses 4 pacientes abandonaron el GlO, dos por efectos adversos y dos por ineffectividad. De los 19 pacientes que continuaban tratamiento (82,6%) el 65% presentó una respuesta excelente y el 17% parcial. El 78% presentó efectos adversos, siendo el principal la xerosis orofaríngea (72%). Hubo casos aislados que aquejaron xerosis nasal y ocular, cefalea, palpitaciones, etc. Ninguno presentó efectos adversos graves.

A los 12 meses, 7 pacientes más abandonaron el tratamiento con GlO (2 por efectos adversos, dos por ineffectividad, uno por ambos motivos y dos por decisión propia). De los pacientes restantes, el 76,9% presentó respuesta excelente, el 15,4% parcial y el 7,7% no respondió. El 62% presentó efectos adversos. El 100% presentó xerosis orofaríngea (leve en la mayoría). Hubo casos aislados de xerosis ocular y aumento de la frecuencia urinaria. Ninguno presentó efectos adversos graves.

De forma global, de entre los 13 pacientes que abandonaron inicialmente OxO debido a efectos adversos, tan solo 3 de ellos dejaron también GlO por la misma razón.

# DISCUSIÓN





## Tema de investigación

En la presente tesis se ha profundizado en el conocimiento sobre la utilidad y efectos adversos de los fármacos anticolinérgicos sistémicos para el tratamiento de la HH. El trabajo se ha centrado en dos anticolinérgicos (oxibutinina en su formulación tanto oral como transdérmica y glicopirrolato oral) porque se trata de aquellos de los que se dispone de más evidencia y accesibilidad, si bien no descarta que puedan existir otros con perfiles de seguridad y efectividad similares.

Hasta la fecha los estudios en los que se evaluaba este tipo de fármacos se encontraban limitados en dos aspectos. En primer lugar, y sobre todo al inicio, se emplearon varias escalas para medir su efecto (variación en el QoL, DLQI, etc), lo cual dificultaba la comparación entre la efectividad de diferentes fármacos y entre diferentes estudios. Esto se solventó con la aparición del HDSS, escala que se ha venido utilizando en los últimos años en la mayoría de trabajos publicados en la literatura. En segundo lugar, el tiempo de seguimiento ha sido habitualmente corto. Esto es más llamativo sobre todo en el caso de la OxO ya que, a pesar de haber sido el anticolinérgico más utilizado, los periodos de seguimiento no superaban el año, con lo cual tampoco podían extraerse conclusiones a largo plazo.

Con la realización de los trabajos hemos intentado solventar estos déficits (sobre todo en el caso de la OxO) pero también innovar utilizando formulaciones no empleadas anteriormente (en el caso de la OxT).

## **Discusión por objetivos específicos**

### Objetivo 1 Evaluación de la efectividad y efectos adversos de la oxibutinina oral para tratamiento de pacientes con HH.

Con respecto al uso de OxO, existen varios trabajos previos que aportan datos sobre respuesta y efectos adversos. El trabajo incluido en la presente tesis contiene también uno de los tamaños muestrales más amplios de los publicados (110 pacientes). Las características basales de los pacientes incluidos en nuestro trabajo son similares a los publicados previamente (mayor proporción de mujeres, edad media en torno a la segunda o tercera década, mayor proporción de HH primarias así como localizaciones afectadas por la HH). Observamos diferencias con respecto a que los previamente publicados no suelen aportar información relativa a los tratamientos previos ni a la edad de inicio de la HH. Además, la media de seguimiento de nuestra cohorte ha sido de más de 20 meses, superior a lo publicado hasta el momento. El porcentaje de respuesta ha sido similar a aquellos estudios que sí utilizaron como escala el HDSS (en torno al 70%)<sup>82-84</sup>, pero no podemos hacer comparaciones directas con el resto de trabajos que emplearon escalas diferentes<sup>66,85,86</sup>. Esta respuesta ha sido similar en las diferentes localizaciones corporales en que se puede presentar la HH y tal y como está publicado no apreciamos diferencias en cuanto al sexo<sup>87</sup>, edad<sup>71,88</sup>, ni IMC<sup>89</sup>.

El porcentaje de efectos secundarios también ha sido similar a los publicados, con un porcentaje de xerosis orofaríngea en torno al 70%<sup>67,69</sup>. No obstante a pesar de que la aparición de efectos adversos ha sido frecuente (sobre todo la xerosis orofaríngea), estos suelen ser leves y tolerables y en pocos casos condicionó el abandono del tratamiento. También destaca que ninguno de los pacientes durante el periodo de seguimiento presentó efectos adversos graves.

A pesar de ello, casi todos los trabajos previos se desarrollaron por el mismo grupo de investigación de cirujanos torácicos brasileños y a pocos pacientes se les siguió durante más de un año<sup>71,86,90</sup>. Pero además, en casi todos ellos llamaban la atención dos aspectos. El primero es que, salvo tres estudios en los que se especifica que la OxO se utilizaba tras simpatectomía<sup>68,70,91</sup>, no se detallaban los tratamientos previos que habían realizado los pacientes incluidos<sup>89,92</sup>. Aunque pueda parecer un dato anecdótico, este hecho puede resultar clínicamente relevante. El que una cohorte haya recibido tratamientos previos sin éxito podría considerarse como una cohorte más difícil de tratar, ya que incluiría a pacientes con HH más graves o de más difícil control. Sin embargo, un grupo de pacientes terapéuticamente vírgenes incluiría a una mayor proporción de pacientes con HH de más fácil control y podría conllevar a mejores resultados. Por ello, los resultados obtenidos deben compararse con cautela con el resto de trabajos dado que no se apunta este dato. En nuestro caso, se recopilaron todos los tratamientos realizados con anterioridad, y casi todos los pacientes (91,8%) los habían recibido. Esto refuerza los datos obtenidos en cuanto a respuesta.

El segundo aspecto es que el porcentaje de pérdidas de los trabajos anteriores eran altos, oscilando entre un 16 y un 54%<sup>82,86,90,92</sup> y el análisis que se realizó fue por protocolo. Esto implica un importante sesgo de análisis y podría haber condicionado los resultados ya que estas pérdidas podrían deberse a falta de respuesta o a efectos adversos. En nuestro trabajo, sin embargo, se incluyó a todos los pacientes en el análisis y sí contrasta con los trabajos previos ya que la tasa de abandonos fue del 8%, claramente menor.

En los estudios anteriores se realizaron pautas de tratamiento o bien fijas<sup>82,84,93</sup> o bien progresivamente crecientes pero con una dosis diana final igualmente fija<sup>69,86</sup>, sin tener en cuenta efectividad ni tolerancia. Por otro lado, aunque en el subanálisis del presente trabajo no se observaron diferencias de respuesta ni de efec-

tos adversos al compararlo con el resto de variables sí destacaba una mayor adherencia al tratamiento en el grupo de pacientes que realizó una dosificación progresivamente creciente. Esta pauta, no obstante, no ha demostrado que reduzca los efectos adversos. Puede resultar llamativo pero podría explicarse por un lado por una falta de potencia estadística debido al menor tamaño del grupo que realizó la dosificación fija. Pero también, podría deberse a que aunque en este grupo (dosis fija) los efectos adversos sean más intensos y condicionen el abandono del tratamiento, el porcentaje global de efectos adversos (que incluye a aquellos leves) sea similar. Por último, el uso de una dosificación individualizada podría, además, aportar al paciente mayor confianza en el tratamiento y quizá por ello la tasa de abandono sea más baja.

La limitación principal de este trabajo ha sido su carácter retrospectivo y el hecho de que no se haya comparado con otros tratamientos o con placebo. A pesar de que su carácter de evaluación se ha proyectado a largo plazo, podrían aparecer efectos adversos a aun más largo plazo que escapen al periodo de estudio. Serían necesarios estudios comparativos y con tiempos de seguimiento más largos para proyectar conclusiones más firmes.

Con todo ello, este ha sido el primer estudio en reflejar la efectividad del uso de OxO para HH a largo plazo salvando algunas limitaciones de los estudios previos y demostrando la utilidad de una pauta concreta de tratamiento. En conclusión, podríamos decir que la OxO puede considerarse un tratamiento efectivo y seguro a corto plazo pero también a largo plazo (más de 20 meses de tratamiento continuado), para pacientes con HH en cualquier localización.

## Objetivo 2 Evaluación de la efectividad y efectos adversos de la oxibutinina transdérmica para tratamiento de pacientes con HH.

Durante el diseño de este estudio no encontramos publicaciones al respecto, sin embargo durante su realización se publicó un trabajo similar que incluyó a 25 pacientes<sup>75</sup>. Éste evidenció que el 60% los pacientes tratados con OxT respondió, si bien esta respuesta fue leve y no mejoró de forma significativa el HDSS. En nuestros resultados, el porcentaje fue muy dispar en los grupos tratados de modo que dos tercios respondieron en el grupo de los no previamente tratados con OxO mientras que solo el 14% del grupo de los previamente tratados con OxO lo hizo. Esto podría deberse a que éste último grupo podría presentar una mayor resistencia al tratamiento. Además, parece que la duración de su efectividad no se mantiene en el tiempo, ya que de entre los pacientes que respondieron ninguno llegó a realizar dicho tratamiento durante 12 meses (bien por falta de respuesta o bien por efectos adversos asociados).

Con respecto a los efectos adversos, en el estudio previo<sup>75</sup> tan solo el 8% los presentó, correspondiendo el 100% a dermatitis irritativa de contacto. Ninguno presentó efectos adversos sistémicos. En contraposición, el porcentaje de efectos adversos sí fue mayor en nuestro grupo ya que el 50% de los pacientes previamente no tratados con OxO y el 28,6% de los que sí la recibieron los presentaron. Tan solo uno de los pacientes presentó un efecto adverso sistémico (xerosis orofaríngea) y correspondió al grupo de pacientes que no habían recibido tratamientos previos. Estos resultados parecen confirmar la menor prevalencia de efectos adversos sistémicos al recibir tratamiento con OxT en comparación con los pacientes que reciben OxO y que, como se comentó anteriormente, podría deberse a que la no existencia del metabolito activo N-desetiloxibutinina<sup>64,94</sup> condiciona esta menor tasa de efectos ad-

versos y probablemente también de efectividad. Ninguno de los pacientes presentó efectos adversos graves.

Tomando los datos de forma global, ha llamado la atención el bajo porcentaje de respuesta obtenida en nuestro trabajo, aunque el estudio previo<sup>75</sup> sí arroja cifras de respuesta parecidas a las publicadas con la OxO<sup>86</sup>, si bien no se tradujeron en una mejora significativa del HDSS<sup>82,84</sup>. Esto podría plantear la duda de si son realmente útiles para el manejo de la HH. No obstante, con los datos disponibles, podría considerarse en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento sistémico previamente, en los que se prevea que pueden presentar efectos adversos sistémicos con facilidad y/o en los que se prevea que la aparición de estos efectos podría condicionar su abandono.

Dado que se trata de un trabajo piloto, la principal limitación de este trabajo es su escaso tamaño muestral. Pretendía servir de base para la posterior realización de estudios de mayor volumen según los resultados, si bien dichos resultados no han sido esperanzadores. En él, además, tampoco se realiza una comparativa con otros tratamientos. No obstante, a pesar de sus resultados no tan positivos, creemos que se trata de un diseño bien estructurado y su publicación se planteó para evitar el sesgo de publicación, según el cual los trabajos con resultados negativos tienden a no publicarse.

En conclusión, la OxT podría ser útil en pacientes que no han recibido OxO previamente y no parece efectiva para el tratamiento de pacientes que previamente han presentado intolerancia a OxO.

### Objetivo 3 Evaluación de la efectividad y efectos adversos del glicopirrolato oral para tratamiento de pacientes con HH.

Al comparar las características basales de los pacientes de nuestra cohorte con los publicados podemos considerarlas equivalentes (mayor proporción de mujeres, edad media en la segunda-tercera década y localización predominante en palmas, plantas y axilas). Los trabajos previamente publicados sobre el uso de GlO para el tratamiento de la HH en adultos obtuvieron porcentajes de respuesta que oscilaban entre el 75%<sup>78</sup> y el 79%<sup>79</sup>, incluyendo entre ambos a un total de 55 pacientes. Existen también dos trabajos en el que se empleó para el tratamiento de HH en niños y adolescentes<sup>80,81</sup>, en los que se observaron unos porcentajes de respuesta del 90%<sup>81</sup>. Todos ellos son comparables a los publicados para la OxO, incluyendo nuestro estudio que arroja un mayor porcentaje de respuesta (más del 80% a los 3 meses y más del 90% al año de seguimiento).

Por otro lado, destaca que el porcentaje de efectos adversos en los estudios realizados con GlO oscila entre el 29%<sup>81</sup> y el 42%<sup>79</sup>. Estos porcentajes sí llaman la atención al compararlos con los obtenidos con OxO, ya que en éste último caso suelen ser más altos (en torno al 60%)<sup>90</sup>. Por el contrario, en nuestro estudio el porcentaje de pacientes con efectos adversos ha oscilado entre el 78% a los 3 meses y el 62% a los 12 meses (destacando como en el caso de la OxO que la mayoría de ellos consisten en xerosis orofaríngea) más en consonancia con los encontrados en los pacientes que reciben OxO.

El porcentaje de efectos adversos observado en pacientes que recibieron GlO podría deberse a la selección de los pacientes. Es decir, para nuestro estudio se incluyeron a pacientes que ya previamente habían sido tratados con OxO y que la abandonaron ya fuese por intolerancia o por ineffectividad. Por tanto, las diferencias entre

la literatura y nuestro estudio, en cuanto a porcentaje de efectos adversos, podrían deberse a diferencias poblacionales en la cohorte de pacientes tratados.

Ningún trabajo previo se ha centrado en analizar el uso de un anticolinérgico oral tras el fallo terapéutico de otro. Sin embargo, sí que podemos encontrar trabajos en los cuales se comenta que entre los pacientes que iniciaron GlO en los respectivos estudios había pacientes que recibieron anteriormente otro anticolinérgico. En el primero<sup>95</sup> se prescribió GlO y clonidina oral; de ellos, 8 casos habían recibido previamente GlO (3 casos), propantelina (3 casos), benzatropina (1 caso) y OxO (1 caso). De todos modos, no se especifica si posteriormente se usó GlO o clonidina ni de describe la respuesta que presentó este subgrupo. En el segundo trabajo<sup>96</sup>, a dos pacientes que previamente recibieron propantelina se les prescribió GlO: la primera mejoró su HH generalizada a pesar de la falta de respuesta con propantelina y la segunda no toleró el tratamiento con GlO por xerosis orofaríngea, al igual que le pasó previamente con la propantelina (HH genitocrural). En el tercer y último trabajo<sup>85</sup>, publican el tratamiento de 14 pacientes con OxO, 11 de los cuales habían recibido anteriormente escopolamina transdérmica y 1 clonidina. De todos ellos, tan solo uno de los pacientes que no mejoró inicialmente con escopolamina tuvo que suspender la OxO por efectos adversos.

Un aspecto importante con respecto a los posibles efectos adversos es el hecho de que el menor paso de GlO a través de la barrera hematoencefálica probablemente se traduzca en una menor tasa de efectos adversos. De hecho, realizaremos la comparación con el trabajo con OxO. En dicho trabajo de entre los 85 pacientes con efectos adversos, 10 estaban relacionados con el sistema nervioso central (11,8%), mientras que tan solo 1 de entre los 18 pacientes tratados con GlO los presentaron (5,6%). Pero además, el GlO también podría tener un efecto cardiológico menor, reduciendo el porcentaje de pacientes que padecen taquicardia y palpitaciones,<sup>96</sup>

habiendo encontrado estos efectos en tan solo un paciente de nuestro trabajo.

Las limitaciones de este estudio derivan de la falta de grupo comparativo ya sea placebo u otro tipo de tratamiento. Además hay que destacar que los criterios de inclusión fueron restrictivos ya que debido a la disponibilidad y menor coste de la OxO tan solo se incluyeron pacientes que ya habían probado dicho tratamiento. Además, a pesar de que constituye uno de los estudios con mayor tiempo de seguimiento (al menos un año), al igual que con la OxO, podrían existir algunos efectos adversos a muy largo plazo que no hayamos detectado.

En conclusión, el GlO puede ser una opción efectiva y segura para el tratamiento de la HH, también en pacientes que no respondieron a OxO. Por tanto, el fallo terapéutico de una anticolinérgico sistémico no se traduce necesariamente en el fallo de otro anticolinérgico diferente.

## **Discusión global de los resultados**

A pesar de que existen numerosos tratamientos con indicación aprobada para el tratamiento de la HH, en muchas ocasiones no se llega a un control óptimo, ya sea por su intensidad, por la localización de las zonas afectadas, por contraindicación de determinados tratamientos, por los efectos adversos que puedan provocar los tratamientos, porque éstos tengan una acción insuficiente, por la no disponibilidad de algunos de ellos, etc. Con todo ello, los anticolinérgicos orales representan una alternativa válida para estos pacientes. En nuestra opinión podrían considerarse el tratamiento de primera línea para pacientes con HH generalizada o multifocal (dado su difícil manejo) y de segunda elección en el caso de la craneofacial si no presentan respuesta a tratamientos tópicos.

De forma global podríamos decir que el empleo de estos dos anti-colinérgicos sistémicos (oxibutinina y glicopirrolato) ha facilitado el manejo y ha mejorado la calidad de vida de pacientes cuya HH no se conseguía controlar con los tratamientos clásicos. En la Tabla 3 se muestran, para cada anticolinérgico estudiado, el porcentaje de respuesta global y los efectos adversos para cada momento temporal de los tres estudios incluidos en la presente tesis doctoral.

		OxO	OxT	GIO
<b>Respuesta</b>	3 meses	79%	38,5%	82%
	12 meses	62%	0%	92,3%
<b>Efectos adversos</b>	3 meses	77%	15,4%	78%
	12 meses	70%	-	62%

Tabla 3.- Porcentaje de respuesta y efectos adversos para cada anticolinérgico oral a los 3 y a los 12 meses. Elaboración propia.

Al analizarlo podemos ver cómo el mayor porcentaje de respuesta a los 3 meses y a los 12 meses se obtuvo GIO pero fue muy similar a la respuesta obtenida con OxO a los 3 meses. Llama la atención la escasa respuesta obtenida con la OxT que, como se ha comentado, podría estar en relación con la menor cantidad de metabolitos activos. Por tanto, con respecto a la respuesta, no parece justificable el empleo de la OxT, y sí lo parece el de la OxO y el GIO.

Los efectos adversos fueron claramente menores en el grupo de la OxT y fueron muy similares en el grupo de la OxO y el GIO (si bien a los 12 meses fueron aun menores con el glicopirrolato). No obstante, hay que aclarar una vez más que a pesar de la alta frecuencia de efectos adversos con OxO y GIO, en su mayoría se trató de efectos leves y tolerables que pocas veces condicionan en abandono del tratamiento. Además, en su mayoría se trató de xerosis orofaríngea que puede ser clínicamente mejorable recomendando tomar las dosis por las noches así como mascar chicle, ingesta frecuente de agua e incluso mediante el uso de hidratantes bucales, saliva artificial u otros sialogogos como la pilocarpina.

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta es el coste. Calculado de forma anual a dosis medias para cada anticolinérgico, podemos ver como el coste de la OxO (dosis de 7,5-10 mg/día) sería de 36-50€, el de la OxT (2 parches/semana) de 546€ y el del GlO (dosis de 3 mg/día) de 1600€. No obstante, los comentados serían costes brutos y deberían realizarse estudios de coste-efectividad para evidenciar diferencias entre ellos. Por otro lado, además del precio, el GlO tiene otra dificultad añadida y es que debe obtenerse como medicación extranjera ya que no se encuentra comercializado en nuestro país.

Todos estos resultados se obtuvieron utilizando una pauta de tratamiento específica. En los estudios anteriores, o bien se utilizaba una pauta fija o una pauta creciente hasta llegar a una dosis diaria preestablecida. Sin embargo, en nuestros estudios usamos una pauta progresivamente creciente e individualizada de modo que pudiésemos obtener una buena respuesta minimizando los efectos adversos. Y esta pauta, en el caso de la OxO, demostró que condiciona una mayor adherencia al tratamiento. A pesar de ello no ha demostrado una disminución en la frecuencia o severidad de los efectos adversos.

Teniendo en cuenta todos los datos expuestos, proponemos en nuestro medio la OxO como el anticolinérgico de primera elección para el tratamiento de la HH que requiera tratamiento sistémico, manteniendo el GlO como opción de segunda línea. Si bien con efectividad más limitada, la OxT podría considerarse para casos seleccionados no tratados previamente, con pluripatología y poli-medicados con contraindicación para el uso de OxO.



# PERSPECTIVAS





El trabajo realizado en esta tesis pone de manifiesto que el uso de anticolinérgicos orales (específicamente OxO y GlO) es útil para el tratamiento de HH en cualquier localización. No obstante, el tratamiento debe ser individualizado. Dado que ya existen tratamientos con indicación aprobada para el tratamiento de la HH, el uso de estos fármacos debe reservarse para casos no respondedores a tratamientos ya o a aquellos casos en los que por su localización u otros factores no puedan recibirlos.

En nuestra opinión, un algoritmo de tratamiento válido para pacientes con HH podría ser el que se muestra en la Figura 8.

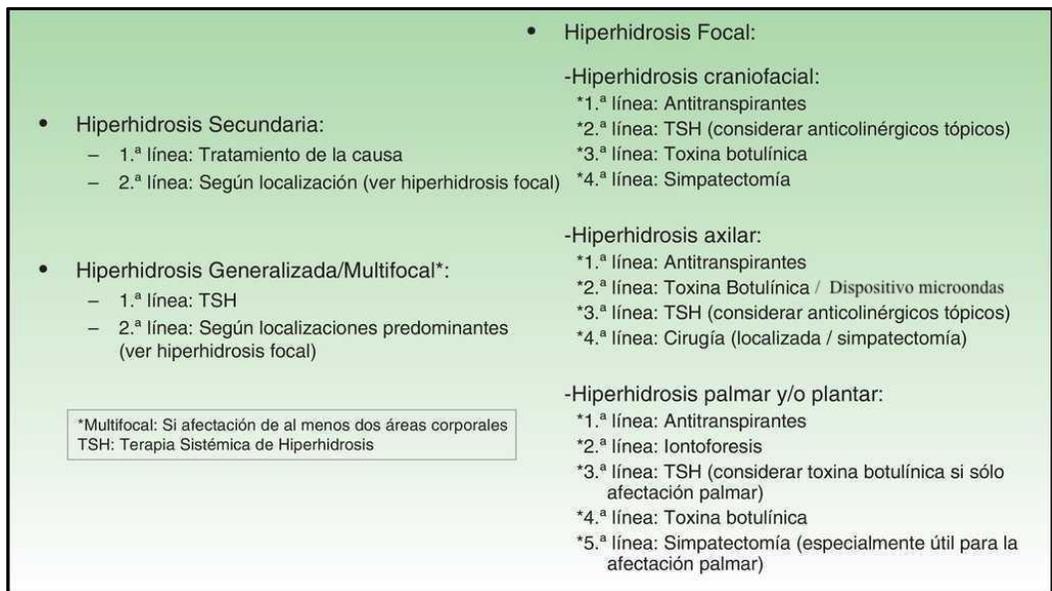


Figura 8. Algoritmo de tratamiento para las principales formas de HH. Tomado con permiso y modificado, de del Boz J<sup>61</sup>.

En los últimos años se han publicado trabajos en los que el uso de anticolinérgicos sistémicos se ha asociado con un aumento de efectos adversos neurológicos, sobre todo deterioro cognitivo<sup>97,98</sup>, déficit de memoria<sup>99</sup> y demencia<sup>100</sup>. No obstante estos estudios deben evaluarse con cautela. En primer lugar, los estudios disponibles incluyen a pacientes expuestos a cualquier fármaco con algún tipo de efecto anticolinérgico<sup>100,101</sup>. De este modo, al analizarse, la

mayoría pertenecen al grupo de los antidepresivos tricíclicos y tan solo un porcentaje (menos del 20%) hace referencia a los anticolinérgicos antimuscarínicos como la oxibutinina y el glicopirrolato. Por otro lado, los estudios son observaciones con déficit de estudios comparativos y aleatorizados. Algunos trabajos seleccionan a pacientes con demencia y evalúan de forma retrospectiva la toma previa de anticolinérgicos concluyendo que su ingesta se relaciona con mayor riesgo de demencia<sup>102</sup>. Esto podría explicarse por el hecho de que los pacientes con demencia o deterioro neurológico tomen con mayor frecuencia este tipo de fármacos para controlar su sintomatología. Pero además, todos los estudios se basan en el análisis de pacientes de edad avanzada por encima de los 65 años<sup>103</sup> en los cuales la posible relación entre sintomatología neurológica e ingesta de anticolinérgicos se pueda explicar de la misma forma. Por ello, aún no está clara la relación causal entre el uso de anticolinérgicos sistémicos y el desarrollo de deterioro cognitivo. Algunos trabajos han sugerido que el abandono de anticolinérgicos sistémicos en pacientes con esta sintomatología podría mejorar la clínica si bien no ha quedado demostrado en los ensayos clínicos realizados, tan solo en dos estudios de cohortes<sup>103</sup>.

No obstante, parece razonable procurar que los pacientes reciban la dosis mínima eficaz que le permita controlar su HH con unos efectos adversos tolerables ya que parece que este hecho es dependiente de la dosis acumulada. De hecho, posteriormente hemos analizado en una cohorte de pacientes la utilidad de una pauta de tratamiento progresivamente creciente, individualizada y variable según la estacionalidad con OxO (es decir, disminuir o suspender la pauta en los meses de menor calor y aumentarla en los meses de más calor) para minimizar la dosis acumulada a largo plazo, demostrando que puede resultar igualmente efectiva y segura<sup>104</sup>.

Además de los tres estudios en los que se ha basado esta tesis doctoral, también se han publicado otros trabajos referentes al uso de anticolinérgicos sistémicos para el tratamiento de pacientes

con hiperhidrosis. Estos cuatro trabajos pueden consultarse en la sección «Otros trabajos que avalan la tesis doctoral».

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente, serían necesarios más ensayos clínicos comparativos frente placebo (tan solo existen dos con OxO<sup>72,73</sup>) y frente a otros tratamientos clásicos para poder establecer y comparar su efectividad real. Por otro lado, también serían necesarios estudios de coste-efectividad para poder establecer protocolos de tratamiento mejor estructurados y justificados. Por último, sería interesante realizar estudios a muy largo plazo para establecer la relación entre la ingesta de anticolinérgicos y el deterioro cognitivo u otros posibles efectos adversos en estos pacientes.



# CONCLUSIONES



A continuación se detallan las conclusiones que derivan de los diferentes estudios realizados en el marco de la presente tesis.

### **Objetivo 1:**

- La OxO es un tratamiento efectivo a corto y largo plazo para el tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización.
- La OxO es un tratamiento con una alta frecuencia de efectos adversos pero que son, por lo general, leves y tolerables y en pocas ocasiones condicionan abandono del tratamiento.
- La OxO parece un tratamiento seguro y no se ha documentado ningún efecto adverso grave en nuestra cohorte de pacientes durante el periodo de seguimiento (media de 20 meses).
- El uso de una dosificación progresivamente creciente e individualizada se ha relacionado con una mayor adherencia al tratamiento.

### **Objetivo 2:**

- La OxT parece poco efectiva para el tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización.
- La OxT se asocia a escasos efectos adversos sistémicos y su efecto adverso más frecuente es la dermatitis irritativa en la zona de aplicación del parche.
- El uso de OxT para tratamiento de la HH no se ha asociado a efectos adversos graves.

### **Objetivo 3:**

- El GIO es un tratamiento efectivo a corto y largo plazo para el tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización.
- El GIO es un tratamiento con una alta frecuencia de efectos adversos pero que son, por lo general, leves y tolerables y en pocas ocasiones condicionan abandono del tratamiento.
- El uso de GIO en pacientes sin respuesta o sin tolerancia a OxO puede ser efectivo.
- El GIO parece un tratamiento seguro y no se ha documentado ningún efecto adverso grave en nuestra cohorte de pacientes.

### **Global:**

El uso de los anticolinérgicos orales OxO y GIO parece efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes con HH en cualquier localización que requieran tratamiento sistémico, pudiendo ser útil incluso en pacientes que han recibido múltiples tratamientos previamente.

La inefectividad o intolerancia con un anticolinérgico sistémico no se traduce obligatoriamente en inefectividad o intolerancia con otros anticolinérgicos sistémicos.

El uso de una dosificación progresivamente creciente, en el caso de la OxO, se asocia a una mayor adherencia al tratamiento.



# BIBLIOGRAFÍA





- 1 Guyton AC, Hall JE. Temperatura corporal, regulación de la temperatura y fiebre. In: *Tratado de Fisiología Médica* (Guyton AC, Hall JE, eds), 10ª. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana de España, 2001; 989–1001.
- 2 Hu Y, Converse C, Lyons MC, Hsu WH. Neural control of sweat secretion: a review. *Br J Dermatol*. 2017; **12**:3218–21.
- 3 Shibasaki M, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010; **2**:685–96.
- 4 Jabbari B, Lakraj AAD, Moghimi N. Hyperhidrosis: Anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum Toxins. *Toxins (Basel)*. 2013; **5**:821–40.
- 5 Hornberger J, Grimes K, Naumann M, *et al*. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; **51**:274–86.
- 6 Shibasaki M, Kondo N, Crandall CG. Non-thermoregulatory modulation of sweating in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 2003; **31**:34–9.
- 7 de Oliveira FRG, Moura NB, de Campos JRM, *et al*. Morphometric analysis of thoracic ganglion neurons in subjects with and without primary palmar hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*. 2014; **28**:1023–9.
- 8 Hashmonai M, Cameron AEP, Connery CP, *et al*. The Etiology of Primary Hyperhidrosis: A Systematic Review. *Clin Auton Res*. 2017; **27**:379–83.
- 9 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**:241–8.
- 10 Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res*. 2016; **308**:743–9.
- 11 Shayesteh A, Janlert U, Brulin C, *et al*. Prevalence and Characteristics of Hyperhidrosis in Sweden: A Cross-Sectional Study in the General Population. *Dermatology*. 2016; **232**:586–91.
- 12 Liu Y, Bahar R, Kalia S, *et al*. Hyperhidrosis prevalence and demographical characteristics in dermatology outpatients in Shanghai and vancouver. *PLoS One*. 2016; **11**:1–12.

- 13 Estevan FA, Wolosker MB, Wolosker N, Puech-Leão P. Epidemiologic analysis of prevalence of the hyperhidrosis. *An Bras Dermatol.* 2014; **92**:630–4.
- 14 Weber A, Heger S, Sinkgraven R, *et al.* Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. *Br J Dermatol.* 2005; **152**:342–5.
- 15 Karimian-Teherani D, Panhofer P, Ringhofer C, *et al.* New epidemiological aspects of patients with severe hyperhidrosis presenting for sympathetic surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; **23**:651–5.
- 16 Sanclemente G, Burgos C, Nova J, *et al.* The impact of skin diseases on quality of life: A multicenter study. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; **108**:244–52.
- 17 Bahar R, Liu Y, Huang Y, *et al.* The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH). *J Am Acad Dermatol.* 2016; **75**:1126–33.
- 18 Gross KM, Schote AB, Schneider KK, *et al.* Elevated social stress levels and depressive symptoms in primary hyperhidrosis. *PLoS One.* 2014; **9**:e92412.
- 19 Davidson JRT, Foa EB, Connor KM, Churchill LE. Hyperhidrosis in social anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002; **26**:1327–31.
- 20 Arikian SR, Gorman JM. A Review of the Diagnosis, Pharmacologic Treatment, and Economic Aspects of Anxiety Disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001; **3**:110–7.
- 21 Solish N, Bertucci V, Dansereau A, *et al.* A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatologic Surg.* 2007; **33**:908–23.
- 22 Skroza N, Bernardini N, La Torre G, *et al.* Correlation between Dermatology Life Quality Index and Minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type A. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011; **19**:16–20.
- 23 Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; **19**:210–6.

- 24 Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ, Botox 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**:1218–26.
- 25 Kowalski JW, Eadie N, Dagget S, Lai P-Y. Validity and reliability of the hyperhidrosis disease severity scale (HDSS). *J Am Acad Dermatol.* 2017; **50**:P51.
- 26 Connolly M, de Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. *Am J Clin Dermatol.* 2003; **4**:681–97.
- 27 Pariser DM, Ballard A. Topical therapies in hyperhidrosis care. *Dermatol Clin.* 2014; **32**:485–90.
- 28 Hölzle E, Braun-Falco O. Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminium chloride hexahydrate solution. *Br J Dermatol.* 1984; **110**:399–403.
- 29 Benohanian A, Dansereau A, Bolduc C, Bloom E. Localized hyperhidrosis treated with aluminum chloride in a salicylic acid gel base. *Int J Dermatol.* 1998; **37**:701–3.
- 30 Innocenzi D, Lupi F, Bruni F, *et al.* Efficacy of a new aluminium salt thermophobic foam in the treatment of axillary and palmar primary hyperhidrosis: a pilot exploratory trial. *Curr Med Res Opin.* 2005; **21**:1949–53.
- 31 Darbre PD, Pugazhendhi D, Mannello F. Aluminium and human breast diseases. *J Inorg Biochem.* 2011; **105**:1484–8.
- 32 Mannello F, Tonti GA, Medda V, *et al.* Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer-affected patients. *J Appl Toxicol.* 2011; **31**:262–9.
- 33 Allam MF. Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review. *Cent Eur J Public Health.* 2016; **24**:245–7.
- 34 Darbre PD. Underarm antiperspirants/deodorants and breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009; **11 Suppl 3**:S5.
- 35 Pariser DM, Ballard A. Iontophoresis for palmar and plantar hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* 2014; **32**:491–4.
- 36 Ohshima Y, Shimizu H, Yanagishita T, *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**:595–600.

- 37 Leow MQH, Tey HL. Treatment of primary palmar hyperhidrosis using glycopyrrolate iontophoresis: Intensity of electrical current used, efficacy and side effects. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; **83**:387–8.
- 38 Choi YH, Lee S-J, Kim DW, *et al.* Open clinical trial for evaluation of efficacy and safety of a portable ‘dry-type’ iontophoretic device in treatment of palmar hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2013; **39**:578–83.
- 39 Albornoz López R, Arias Rico R, Torres Degayón V, Gago Sánchez A. [Formulation of topical glycopyrrolate for hyperhidrosis]. *Farm Hosp.* 2008; **32**:362–3.
- 40 Hays LL. The Frey syndrome: a review and double blind evaluation of the topical use of a new anticholinergic agent. *Laryngoscope.* 1978; **88**:1796–824.
- 41 Hyun MY, Son IP, Lee Y, *et al.* Efficacy and safety of topical glycopyrrolate in patients with facial hyperhidrosis: a randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled, split-face study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; **29**:278–82.
- 42 Baker DM. Topical glycopyrrolate reduces axillary hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016; **30**:2131–6.
- 43 Mackenzie A, Burns C, Kavanagh G. Topical glycopyrrolate for axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2013; **169**:483–4.
- 44 Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000; **43**:249–59.
- 45 Ficha técnica Botox Allergan. [consultado 15 Ago 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FichaTecnica\\_63194.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FichaTecnica_63194.html.pdf).
- 46 Gibbons JP, Nugent E, O’Donohoe N, *et al.* Experience with botulinum toxin therapy for axillary hyperhidrosis and comparison to modelled data for endoscopic thoracic sympathectomy – A quality of life and cost effectiveness analysis. *Surgeon.* 2016; **14**:260–4.
- 47 Del Boz J, Padilla-España L, Segura-Palacios JM. Botulinum toxin injection technique for axillary hyperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; **105**:517–8.
- 48 Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthetic Surg J.* 2012; **32**:238–44.

- 49 Weinberg T, Solish N, Murray C. Botulinum Neurotoxin Treatment of Palmar and Plantar Hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* 2014; **32**:505–15.
- 50 Glaser DA, Galperin TA. Botulinum toxin for hyperhidrosis of areas other than the axillae and palms/soles. *Dermatol Clin.* 2014; **32**:517–25.
- 51 Martín Gorgojo A, Ruiz Rodríguez R, Sánchez-Carpintero I. Hiperhidrosis: diagnóstico y opciones terapéuticas clásicas y novedosas. *Monogr Dermatol.* 2016; **29**:218–26.
- 52 Sánchez-Carpintero I, Martín-Gorgojo A, Ruiz-Rodríguez R. Microwave Treatment for Axillary Hyperhidrosis and Bromhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; **108**:418–22.
- 53 Hsu T-H, Chen Y-T, Tu Y-K, Li C-N. A systematic review of microwave-based therapy for axillary hyperhidrosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2017; **19**:275–82.
- 54 Nasr MW, Jabbour SF, Haber RN, *et al.* Comparison of microwave ablation, botulinum toxin injection, and liposuction-curettage in the treatment of axillary hyperhidrosis: A systematic review. *J Cosmet Laser Ther.* 2017; **19**:36–42.
- 55 Nachira D, Chiappetta M, Mastromarino MG, *et al.* Looking for a standardized approach in the surgical treatment of hyperhidrosis. *Clin Auton Res.* 2015; **25**:343.
- 56 Budamakuntla L, Loganathan E, George A, *et al.* 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**:33–9.
- 57 Ibrahim O, Alam M. Liposuction for axillary hyperhidrosis: reconciling trial results and expert opinion. *J Am Acad Dermatol.* 2014; **70**:384.
- 58 Panhofer P, Ringhofer C, Gleiss A, *et al.* Quality of life after sympathetic surgery at the T4 ganglion for primary hyperhidrosis: clip application versus diathermic cut. *Int J Surg.* 2014; **12**:1478–83.
- 59 Vannucci F, Araújo JA. Thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: from surgical indications to clinical results. *J Thorac Dis.* 2017; **9**:S178–92.
- 60 Sternbach JM, DeCamp MM. Targeting the Sympathetic Chain for Primary Hyperhidrosis: An Evidence-Based Review. *Thorac Surg Clin.* 2016; **26**:407–20.

- 61 del Boz J. Systemic treatment of hyperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; **106**:271-7.
- 62 LeWitt P. Hyperhidrosis and hypothermia responsive to oxybutynin. *Neurology.* 1988; **38**:506-7.
- 63 Ficha técnica Ditropan. [consultado 28 Dic 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57185/FT\\_57185.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57185/FT_57185.pdf).
- 64 Zobrist RH, Quan D, Thomas HM, *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of transdermal oxybutynin: in vitro and in vivo performance of a novel delivery system. *Pharm Res.* 2003; **20**:103-9.
- 65 Maillard H, Fenot M, Bara C, Célérier P. [Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; **138**:652-6.
- 66 Mijnhout GS, Kloosterman H, Simsek S, *et al.* Oxybutynin: dry days for patients with hyperhidrosis. *Neth J Med.* 2006; **64**:326-8.
- 67 Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, *et al.* An alternative to treat palmar hyperhidrosis: use of oxybutynin. *Clin Auton Res.* 2011; **21**:389-93.
- 68 Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, *et al.* Use of oxybutynin for treating plantar hyperhidrosis. *Int J Dermatol.* 2013; **52**:620-3.
- 69 Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, *et al.* The use of oxybutynin for treating axillary hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg.* 2011; **25**:1057-62.
- 70 Teivelis MP, Wolosker N, Krutman M, *et al.* Compensatory hyperhidrosis: results of pharmacologic treatment with oxybutynin. *Ann Thorac Surg.* 2014; **98**:1797-802.
- 71 Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, *et al.* Long-Term Efficacy of Oxybutynin for Palmar and Plantar Hyperhidrosis in Children Younger than 14 Years. *Pediatr Dermatol.* 2015; **32**:663-7.
- 72 Wolosker N, de Campos JRM, 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**:1696-700.
- 73 Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, *et al.* Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015; **173**:1163-8.

- 74 Ficha técnica Kentera. [consultado 28 Dic 2017]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000532/WC500040171.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000532/WC500040171.pdf).
- 75 Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Sáez-Martín LC, Suárez-Fernández R. Preliminary Experience with Transdermal Oxybutynin Patches for Hyperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; **107**:845–50.
- 76 Ficha técnica Glycopyrrolate. [consultado 28 Dic 2017]. Disponible en:  
[https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwj-d-NqAwq3YAhWlKMAKHbqUDZIQFggoMAA&url=https%3A%2F%2Fdaily.med.nlm.nih.gov%2Fdailymed%2FgetFile.cfm%3Fsetid%3D1f266d77-4f9e-44c9-a000-2f8fea3ac80b%26name%3D1f266d77-4f9e-44c9-a000-2f8fea3ac80b&usq=AOvVaw3KSt\\_McpMedciXd29KyOj](https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwj-d-NqAwq3YAhWlKMAKHbqUDZIQFggoMAA&url=https%3A%2F%2Fdaily.med.nlm.nih.gov%2Fdailymed%2FgetFile.cfm%3Fsetid%3D1f266d77-4f9e-44c9-a000-2f8fea3ac80b%26name%3D1f266d77-4f9e-44c9-a000-2f8fea3ac80b&usq=AOvVaw3KSt_McpMedciXd29KyOj).
- 77 Edick CM. Oral glycopyrrolate for the treatment of diabetic gustatory sweating. *Ann Pharmacother.* 2005; **39**:1760.
- 78 Lee HH, Kim DW, Kim DW, Kim C. Efficacy of glycopyrrolate in primary hyperhidrosis patients. *Korean J Pain.* 2012; **25**:28–32.
- 79 Gong TK, Kim DW. Effectiveness of oral glycopyrrolate use in compensatory hyperhidrosis patients. *Korean J Pain.* 2013; **26**:89–93.
- 80 Kumar MG, Foreman RS, Berk DR, Bayliss SJ. Oral glycopyrrolate for refractory pediatric and adolescent hyperhidrosis. *Pediatr Dermatol.* 2014; **31**:e28-30.
- 81 Paller AS, Shah PR, Silverio AM, *et al.* Oral glycopyrrolate as second-line treatment for primary pediatric hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012; **67**:918–23.
- 82 Ghaleiha A, Jahangard L, Sherafat Z, *et al.* Oxybutynin reduces sweating in depressed patients treated with sertraline: a double-blind, placebo-controlled, clinical study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012; **8**:407–12.
- 83 Kim WO, Kil HK, Yoon KB, Yoo JH. Treatment of generalized hyperhidrosis with oxybutynin in post-menopausal patients. *Acta Derm Venereol.* 2010; **90**:291–3.
- 84 Try C, Messikh R, Elkhyat A, Aubin F, Humbert RP. [Use of oral oxybutynin at 7.5 mg per day in primary hyperhidrosis]. *Rev Med Liege.* 2012; **67**:520-6.

- 85 Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VHM. Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrosis. *Arch Dermatol*. 2006; **142**:1065–6.
- 86 Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, *et al*. Long-term results of the use of oxybutynin for the treatment of plantar hyperhidrosis. *Int J Dermatol*. 2015; **54**:605–11.
- 87 Wolosker N, Krutman M, Campdell TPDA, *et al*. Oxybutynin treatment for hyperhidrosis: a comparative analysis between genders. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012; **10**:405–8.
- 88 Wolosker N, Krutman M, Teivelis MP, *et al*. Analysis of oxybutynin treatment for hyperhidrosis in patients aged over 40 years. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014; **12**:42–7.
- 89 Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, *et al*. Effectiveness of oxybutynin for treatment of hyperhidrosis in overweight and obese patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2013; **59**:143–7.
- 90 Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, *et al*. Long-term results of oxybutynin treatment for palmar hyperhidrosis. *Clin Auton Res*. 2014; **24**:297–303.
- 91 Teivelis MP, Wolosker N, Krutman M, *et al*. Compensatory hyperhidrosis: results of pharmacologic treatment with oxybutynin. *Ann Thorac Surg*. 2014; **98**:1797–802.
- 92 Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, *et al*. Long-term results of the use of oxybutynin for the treatment of axillary hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*. 2014; **28**:1106–12.
- 93 Schollhammer M, Misery L. Treatment of hyperhidrosis with oxybutynin. *Arch Dermatol*. 2007; **143**:544–5.
- 94 McCrery RJ, Appell RA. Oxybutynin: an overview of the available formulations. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; **2**:19–24.
- 95 Walling HW. Systemic therapy for primary hyperhidrosis: a retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine. *J Am Acad Dermatol*. 2012; **66**:387–92.
- 96 Bajaj V, Langtry JAA. Use of oral glycopyrronium bromide in hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2007; **157**:118–21.
- 97 Papenberg G, Bäckman L, Fratiglioni L, *et al*. Anticholinergic drug use is associated with episodic memory decline in older adults without dementia. *Neurobiol Aging*. 2017; **55**:27–32.
- 98 Han L, Agostini J V, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008; **56**:2203–10.

- 99 Fox C, Richardson K, Maidment ID, *et al.* Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; **59**:1477–83.
- 100 Gray SL, Anderson ML, Dublin S, *et al.* Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015; **175**:401–7.
- 101 López-Álvarez J, Zea Sevilla MA, Agüera Ortiz L, *et al.* [Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly]. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015; **8**:35–43.
- 102 Sura SD, Carnahan RM, Chen H, Aparasu RR. Anticholinergic drugs and health-related quality of life in older adults with dementia. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2015; **55**:282–7.
- 103 Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Impact of anticholinergic discontinuation on cognitive outcomes in older people: a systematic review. *Drugs Aging.* 2014; **31**:185–92.
- 104 Del Boz J, Millán-Cayetano JF, García-Montero P, *et al.* Adjusting oral oxybutynin medication for hyperhidrosis to reflect seasonal temperature variations. *Dermatol Ther.* 2018; **31**:e12615.



# **ANEXOS**



# Anexo 1.

Modelo de consentimiento informado del paciente ante testigo para el uso de medicamentos fuera de ficha técnica previo al inicio de oxibutinina oral.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO

D.....

Representante legal o tutor (si precisa): .....

DECLARO QUE:

D....., médico especialista en ..... en presencia del testigo D/Dña..... con DNI..... me comunica la posibilidad de recibir tratamiento con oxibutinina oral para el tratamiento de la hiperhidrosis..... Se me informa del tipo de medicación que es, de su mecanismo de acción, de todos los riesgos y beneficios que puedo obtener y de la alternativa de otros tipos de tratamiento.

Soy consciente de que esta medicación aún no está autorizada y de que puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. En concreto, se me ha informado de los posibles efectos adversos.....sequedad de boca, nariz u otras mucosas, dolor de cabeza, náuseas, cansancio, insomnio, palpitaciones, alteraciones del hábito intestinal, alteraciones de la orina, alteraciones visuales.....

Se me informa que debido en mi caso pueden existir riesgos personalizados .....

Asumo su posible presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de la enfermedad. El recibir la medicación es voluntaria y puedo renunciar a su administración en el momento que yo estime adecuado.

Fdo, el paciente o tutor:

Fdo, el testigo:

Marbella ,.....de.....de 201..

## REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco mi decisión de tratamiento con .....

Fdo, el paciente o tutor :

Fdo, el testigo:

Marbella ,.....de.....de 200..

## Anexo 2.

Modelo de consentimiento informado del paciente ante testigo para el uso de medicamentos fuera de ficha técnica previo al inicio de oxibutinina transdérmica.



### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO

D.....

Representante legal o tutor (si precisa): .....

DECLARO QUE:

D....., médico especialista en ..... en presencia del testigo D/Dña..... con DNI..... me comunica la posibilidad de recibir tratamiento con oxibutinina en forma de parches para el tratamiento de la hiperhidrosis.....

Se me informa del tipo de medicación que es, de su mecanismo de acción, de todos los riesgos y beneficios que puedo obtener y de la alternativa de otros tipos de tratamiento.

Soy consciente de que esta medicación aún no está autorizada y de que puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. En concreto, se me ha informado de los posibles efectos adversos..... irritación en la zona de aplicación del parche, sequedad de boca, nariz u otras mucosas, dolor de cabeza, náuseas, cansancio, insomnio, palpitaciones, alteraciones del hábito intestinal, alteraciones de la orina, alteraciones visuales.....

Se me informa que debido en mi caso pueden existir riesgos personalizados .....

Asumo su posible presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de la enfermedad. El recibir la medicación es voluntaria y puedo renunciar a su administración en el momento que yo estime adecuado.

Fdo, el paciente o tutor:

Fdo, el testigo:

Marbella ,.....de.....de 201..

---

### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco mi decisión de tratamiento con .....

Fdo, el paciente o tutor :

Fdo, el testigo:

Marbella ,.....de.....de 200..

## Anexo 3.

Modelo de consentimiento informado del paciente ante testigo para el uso de medicamentos fuera de ficha técnica previo al inicio de glicopirrolato oral.



### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO

D.....

Representante legal o tutor (si precisa): .....

DECLARO QUE:

D....., médico especialista en ..... en presencia del testigo D/Dña..... con DNI..... me comunica la posibilidad de recibir tratamiento con glicopirrolato oral para el tratamiento de la hiperhidrosis.....

Se me informa del tipo de medicación que es, de su mecanismo de acción, de todos los riesgos y beneficios que puedo obtener y de la alternativa de otros tipos de tratamiento.

Soy consciente de que esta medicación aún no está autorizada y de que puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. En concreto, se me ha informado de los posibles efectos adversos.....sequedad de boca, nariz u otras mucosas, dolor de cabeza, náuseas, cansancio, insomnio, palpitaciones, alteraciones del hábito intestinal, alteraciones de la orina, alteraciones visuales.....

Se me informa que debido en mi caso pueden existir riesgos personalizados .....

Asumo su posible presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de la enfermedad. El recibir la medicación es voluntaria y puedo renunciar a su administración en el momento que yo estime adecuado.

Fdo, el paciente o tutor:

Fdo, el testigo:

Marbella .....de.....de 201..

---

### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco mi decisión de tratamiento con .....

Fdo, el paciente o tutor :

Fdo, el testigo:

Marbella .....de.....de 200..

## Otras publicaciones que avalan la tesis doctoral

La presente tesis doctoral cuenta con cuatro publicaciones más que la avalan y que pueden consultarse en las siguientes páginas.

La primera de las publicaciones: Del Boz J, Millán-Cayetano JF, Blázquez Sánchez N, de Troya-Martín M. Individualized Dosing of Oral Oxybutynin for the Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis in Children and Teenagers. *Pediatr Dermatol*, 2016; 33: 327-31. DOI: 10.1111/pde.12857. En ella se estableció como objetivo comprobar la efectividad y seguridad de una dosificación de OxO individualizada para el tratamiento de la HH focal primaria en niños y adolescentes. Para ello se realizó un estudio prospectivo incluyendo a 16 pacientes, de modo que el 93,8% respondió a los 3 y a los 12 meses. El 68,8% presentaron efectos adversos. La conclusión alcanzada fue que la individualización de la dosis de OxO de acuerdo a la respuesta clínica y tolerancia para cada paciente fue útil.

La segunda publicación: Toledo-Pastrana T, Márquez-Enríquez J, Millán Cayetano JF. Oral Oxybutynin for Local and Multifocal Hyperhidrosis: A Multicenter Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108:597-599. DOI: 10.1016/j.ad.2016. Se trata de un trabajo multicéntrico de cinco hospitales que evalúa el uso de la OxO tanto en HH focal como multifocal. En él se incluyeron 56 pacientes y se consideró mejoría la disminución de dos puntos del HDSS. De este modo, respondieron el 85,71% de los pacientes y tan solo 6 pacientes del total presentaron xerosis orofaríngea.

La tercera publicación en relación a esta tesis doctoral: De Boz J, Millán-Cayetano JF, García-Montero P, García-Harana C, Rivas-Ruiz F, de Troya-Martín M. Adjusting oral oxybutynin medication for hyperhidrosis to reflect seasonal temperature variations. *Der-*

*matol Ther.* 2018; 31:e12615. DOI: 10.1111/dth.12615. El objetivo de este estudio fue evaluar si el ajuste de la dosificación de la OxO, además de ser progresivamente creciente e individualizada, puede realizarse según la estacionalidad, es decir, disminuir la dosis en los meses de menos calor y aumentarla en los meses con temperatura más elevada. De este modo se evaluó efectividad y efectos adversos sobre 122 pacientes de los cuales hasta el 60,7% pudieron variar la dosis, pudiendo incluso 20 de ellos suspenderla en los meses de más frío. Concluimos que la mayoría de los pacientes pueden controlar su medicación de esta forma y así disminuir la dosis total acumulada que podría tener efectos adversos neurológicos como se ha comentado anteriormente.

En la cuarta y última de las publicaciones: 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 Venerol.* 2018; 32:1034-1037. DOI: 10.1111/jdv.14734. Se realizó un análisis de supervivencia para determinar aquellos factores que podrían influir en la adherencia al tratamiento de los pacientes con HH que tomaban OxO. Se incluyeron 201 pacientes que se siguieron de forma prospectiva y observamos que el factor que se asociaba a una mayor adherencia eran la HH que afectaba a palmas y plantas y los que se asociaban a una menor adherencia eran el inicio de la HH en la adolescencia, la no realización de una dosis progresivamente creciente e individualizada, un HDSS inicial más bajo y una respuesta inicial parcial.

Con ellas se ha pretendido aportar más luz sobre el comportamiento y posible utilidad de éstos fármacos en el campo de la HH, aunque como también se ha comentado en el apartado «Perspectivas», aun son necesarios más estudios para aclarar su papel.

## **Certificados de comunicaciones, ponencias y premios**

A continuación se exponen los certificados oficiales correspondientes a las comunicaciones, ponencias, premios y reconocimientos otorgados a los trabajos científicos realizados en el marco de la presente tesis doctoral.



45 Congreso Nacional de  
Dermatología y Venereología **20**  
**AEDV 17**  
MADRID 10/13 mayo

La Academia Española de Dermatología y Venereología certifica que

**el Dr. D. José Francisco Millán Cayetano**

ha participado en calidad de **Ponente** en la sesión:

**Taller: Hiperhidrosis: Evaluación y manejo en la práctica clínica**

con una intervención titulada:

**Tratamientos "clásicos" en el manejo de la hiperhidrosis**

celebrada el jueves, 11 de mayo de 2017 de 8:00 h. a 9:30 h. en Sala Bruselas (Planta 4. Izda) del Palacio Municipal de Congresos de Madrid dentro de AEDV 2017 - 45 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología

Madrid, a 13 de mayo de 2017

Pedro Jaén Olasolo  
*Presidente de la AEDV*

Luis Rios Buceta  
*Secretario General de la AEDV*



## Certificado de Presentación de Comunicación Oral

Certificamos que,

**José Francisco Millán Cayetano**

ha presentado en la **IX Reunión Nacional de Residentes de Dermatología**, celebrada en Granada los días 26 y 27 de Septiembre de 2014 la **comunicación** titulada:

**Título:** OXIBUTININA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS, EXPERIENCIA TRAS UN AÑO DE SEGUIMIENTO

**Autores:** José-Francisco Millán-Cayetano, Javier del-Boz-González, Carlos Hernández-Ibáñez, Pablo García-Montero, Magdalena de-Troya-Martín

**Institución:** Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Ana María Atmodóvar Real

Alejandro Molina Leyva  
Coordinadores de la Reunión

Cristina Garrido Colmenero



REUNION ANUAL DE LA SECCION ANDALUZA DE LA ACADEMIA  
DE DERMATOLOGIA Y VENEREOLOGIA  
JAÉN 13 Y 14 DE MARZO 2015

Certificamos que

Los Firmantes :

**MILLÁN CAYETANO, JOSÉ FRANCISCO**

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga  
**DEL BOZ, JAVIER(1); RIVAS RUIZ, FRANCISCO (2); HERNÁNDEZ IBÁÑEZ, CARLOS (1);  
GARCÍA MONTERO, PABLO (1); BLÁZQUEZ SÁNCHEZ, NURIA (1); DE TROYA MARTÍN,  
MARGDALENA (1)**

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga (2) Apoyo a la  
investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga

Han presentado la Comunicación :

**OXIBUTININA ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS, RESULTADOS  
TRAS UN AÑO DE SEGUIMIENTO**

**REUNION ANUAL DE LA SECCION TERRITORIAL ANDALUZA DE  
ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA.**

**RECONOCIDAS DE INTERES CIENTIFICO SANITARIO POR LA CONSEJERIA DE SALUD  
DE LA JUNTA DE ANDALUCIA.**

**CELEBRADAS EN EL HOTEL INFANTA CRISTINA DE JAÉN  
LOS DIAS 13 Y 14 DE MARZO DE 2015**

**Dra. Rosa Ortega del Olmo**  
Presidenta Sección Territorial Andaluza de la AEDV.

**Dr. Francisco Extremera Castillo.**  
Coordinador de la Reunión Andaluza de la AEDV. Jaén 2015.

Secretaría Técnica: Arrayanes Viajes y Congresos, S.L. Avda. de Madrid.3. Bajo.18012 Granada.  
Tel: 958 295250. Mail: v\_arrayanes@infonegocios.com. Web : www.viajesarrayanes.com



**Residentes  
Dermatología**  
BILBAO  
7 y 8 de Octubre de 2016  
Hotel Barceló Bilbao Nervión



## Certificado de presentación de Poster

### José Francisco Millán Cayetano

Ha presentado en la XI Reunión Nacional de Residentes de Dermatología, celebrada en Bilbao los días 7 y 8 de octubre del 2016, el poster:

**TÍTULO:** RESOLUCIÓN DE HIDROCITOSOMAS FACIALES MÚLTIPLES MEDIANTE EL USO DE GLICOPIRROLATO TÓPICO

**AUTORES:** José Francisco Millán Cayetano, Javier del Boz, Pablo García-Montero, Cristina García-Jiménez, Juan Bosco Repiso-Jiménez, Magdalena de Troya-Martín.

**INSTITUCIÓN:** Hospital Costa del Sol, Servicio de Dermatología. Marbella, Málaga

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Bilbao, a 8 de octubre de 2016

Anne Barulia

Sara Esteban

Ulane Guergue

Iris Vicente

Begoña Ramos

Peru Ungolia

Jon Ander Yagüe



**Residentes  
Dermatología**  
BILBAO  
7 y 8 de Octubre de 2016  
Hotel Barceló Bilbao Nervión



Certificado de presentación de Poster

**José Francisco Millán Cayetano**

Ha presentado en la XI Reunión Nacional de Residentes de Dermatología, celebrada en Bilbao los días 7 y 8 de octubre del 2016, el poster:

**TÍTULO:** ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LA UTILIDAD DE LA OXIBUTININA TRANSDÉRMICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS  
**AUTORES:** José Francisco Millán Cayetano1, Javier del Boz1, Tomás Toledo Pastrana2, Pablo García Montero1, Cristina García Harana1, Miriam Nieto Guindo3, Magdalena de Troya Martín1.

**INSTITUCIÓN:** 1 Hospital Costa del Sol, Servicio de Dermatología. Marbella, Málaga. 2 Hospital Universitario Donostia , Servicio de Dermatología. San Sebastián.3 Hospital Costa del Sol, Servicio de Farmacia Hospitalaria. Marbella, Málaga

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Bilbao, a 8 de octubre de 2016

						
Anne Barrutia	Sara Esteban	Ulane Guergue	Iris vicente	Begoña Ramos	Peru Urgoita	Jon-Ander Yague



45 Congreso Nacional de  
Dermatología y Venereología **20**  
**AEDV 17**  
MADRID 10/13 mayo

La Academia Española de Dermatología y Venereología certifica que  
la Comunicación Oral titulada

**Supervivencia en pacientes con hiperhidrosis en tratamiento con  
oxibutinina oral**

firmada por los siguientes autores

José Francisco Millán Cayetano(1), Francisco Javier del Boz González(1), Francisco Rivas Ruiz(2), Pablo García Montero(1), Cristina García Harana(1) y Magdalena de Troya Martín(1) del (1)Servicio de Dermatología y (2)Unidad de Investigación. Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga)

ha sido presentada en AEDV 2017 - 45 Congreso Nacional de  
Dermatología y Venereología

Madrid, a 13 de mayo de 2017

Pedro Jaén Olasolo  
*Presidente de la AEDV*

Luis Rios Buceta  
*Secretario General de la AEDV*

1

# 26<sup>TH</sup> EADV CONGRESS

EUROPEAN ACADEMY  
OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

13-17 SEPTEMBER 2017  
GENEVA, SWITZERLAND

## CERTIFICATE OF PRESENTING AUTHORS

THIS IS TO CERTIFY THAT

**MD José Francisco Millán Cayetano**

PRESENTED THE FOLLOWING ABSTRACT AT THE

26<sup>TH</sup> CONGRESS OF THE

EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

HELD IN

GENEVA, SWITZERLAND, 13-17 SEPTEMBER 2017

WITH THE TITLE

**Treatment survival rate in patients with hyperhidrosis under  
oxybutynin**

CO-AUTHOR(S)

**Dr. Francisco Javier Del Boz-González**

**MD Francisco Rivas-Ruiz**

**MD Pablo García-Montero**

**MD Cristina García-Harana**

**PhD Magdalena de Troya-Martín**



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Luca Borradori'.

PROF. LUCA BORRADORI  
EADV PRESIDENT



Academia Española de  
Dermatología y Venereología

# XXVI

## Reunión del Grupo Español de Dermatología Pediátrica

### Certificado de Presentación de Comunicación

#### OXIBUTININA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS FOCAL PRIMARIA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES

Del Boz J, Millán Cayetano JF, Hernández Ibáñez C, García Montero P,  
Blázquez Sánchez N, De Troya Martín M.

*Servicio de Dermatología. Hospital Costa del Sol de Marbella*

Sevilla, 23 y 24 de enero de 2015

**Coordinadora:**

Eulàlia Baselga Torres

**Organizador:**

Jerónimo Escudero Ordóñez



La Academia Española de Dermatología y Venereología certifica que:

el Póster titulado

**Glicopirrolato oral en el tratamiento de hiperhidrosis primaria no controlada mediante oxibutinina oral: 22 casos**

firmado por los siguientes autores

Francisco Javier del Boz González(1), José Francisco Millán Cayetano(1), Carlos Hernández Ibáñez(1), Nuria Blázquez Sánchez(1), Pablo García Montero(1) y Magdalena de Troya Martín(1) del (1)Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga)

ha sido presentado en AEDV 2015 - 43 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología celebrado en Sevilla del 13 al 16 de mayo de 2015

Sevilla, a 16 de mayo de 2015

Pedro Jaén Olasolo  
*Presidente de la AEDV*

Luis Rios Buceta  
*Secretario General de la AEDV*



**24<sup>TH</sup> EADV CONGRESS**  
COPENHAGEN, DENMARK

## CERTIFICATE OF PRESENTING AUTHORS

**THIS IS TO CERTIFY THAT**

Francisco Javier Del Boz-González

**PRESENTED THE FOLLOWING ABSTRACT AT THE**

24<sup>th</sup> Congress of the  
European Academy of Dermatology and Venereology

**HELD IN**

Copenhagen, Denmark, 7-11 October 2015

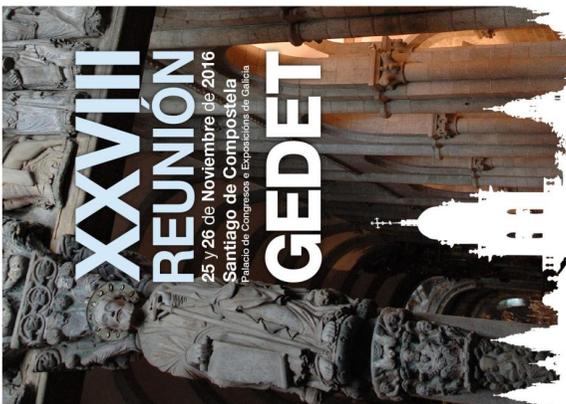
**WITH THE TITLE**

Oral glycopyrrolate for treating primary hyperhidrosis  
after failure of oral oxybutynin

**CO-AUTHOR(S)**

Del Boz-González F.J., Millán-Cayetano J. F.,  
Blázquez-Sánchez N., De Troya Martín M.

Prof. Erwin Tschachler, MD  
EADV President



## Certificamos que

**Título:** ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LA UTILIDAD DE LA OXIBUTININA TRANSDÉRMICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS

**Autores:** Francisco Javier del Boz González<sup>1</sup>, José Francisco Millán Cayetano<sup>1</sup>, Tomás Toledo Pastrana<sup>2</sup>, Miriam Nieto Guindo<sup>3</sup>, Magdalena de Troya Martín<sup>1</sup>.

**Instituciones:** <sup>1</sup>Servicio de Dermatología del Hospital Costa del Sol (Marbella). <sup>2</sup>Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Donostia (San Sebastián). <sup>3</sup>Servicio de Farmacia del Hospital Costa del Sol (Marbella).

Ha sido presentada como **COMUNICACIÓN PÓSTER** en la **XXVIII Reunión del Grupo Español de Dermatología Estética y Terapéutica** de la Academia Española de Dermatología y Venerereología, celebrada en Santiago, los días 25 y 26 de Noviembre de 2016.

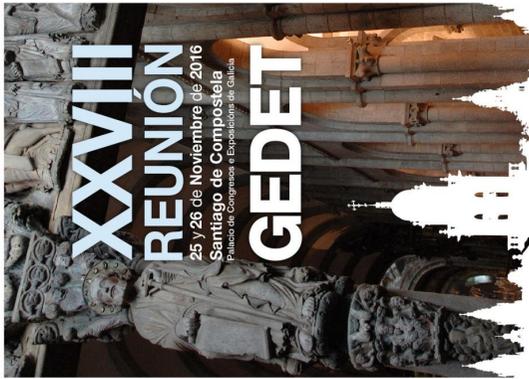


**Hugo Vázquez Veiga**  
Coordinadora de la XXVI Reunión del GEDET



**Elia Roó Rodríguez**  
Coordinadora del GEDET





## Certificamos que

**Título:** ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LA UTILIDAD DE LA OXIBUTININA TRANSDÉRMICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS

**Autores:** Francisco Javier del Boz González<sup>1</sup>, José Francisco Millán Cayetano<sup>1</sup>, Tomás Toledo Pastrana<sup>2</sup>, Miriam Nieto Guindo<sup>3</sup>, Magdalena de Troya Martín<sup>1</sup>.

**Instituciones:** <sup>1</sup>Servicio de Dermatología del Hospital Costa del Sol (Marbella). <sup>2</sup>Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Donostia (San Sebastián). <sup>3</sup>Servicio de Farmacia del Hospital Costa del Sol (Marbella).

Ha sido presentada como **COMUNICACIÓN PÓSTER** en la **XXVIII Reunión del Grupo Español de Dermatología Estética y Terapéutica** de la Academia Española de Dermatología y Venerología, celebrada en Santiago, los días 25 y 26 de Noviembre de 2016.

Hugo Vázquez Veiga

Coordinadora de la XXVI Reunión del GEDET

Eila Roó Rodríguez

Coordinadora del GEDET





ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA  
www.aedv.es

# 28 Reunión del Grupo Español de Dermatología Pediátrica

## CERTIFICADO

Javier Del Boz González; José Francisco Millán Cayetano; Pablo García Montero;  
Cristina García Harana; Miriam Nieto Guindo; Magdalena De Troya Martín

Han presentado el trabajo

### **GLICOPIRROLATO ORAL EN EL TRATAMIENTO DE HIPERHIDROSIS PRIMARIA MAL CONTROLADA CON OXIBUTININA ORAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

en la modalidad de **COMUNICACIÓN PÓSTER**

Granada, 28 enero de 2017

**Dr. Jesús Tercedor Sánchez**  
Organizador 28 Reunión GEDP Granada

**Dra. Ana Martín-Santiago**  
Coordinadora GEDP

P-88





## Ayuda de Formación Fundación Piel Sana

La Fundación Piel Sana de la AEDV ha concedido una Ayuda para estancia corta en centros extranjeros a

**D. José Francisco Millán Cayetano**

en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York (Estados Unidos)

Madrid, 13 de mayo de 2017

EL PRESIDENTE  
Pedro Jaén Olasolo

EL SECRETARIO GENERAL  
Luis Ríos Buceta



El Jurado constituido por los Ponentes de la Reunión ha decidido conceder a

## José Francisco Millán Cayetano

el **SEGUNDO PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL** presentada en la **IX Reunión Nacional de Residentes de Dermatología**, celebrada en Granada los días 26 y 27 de Septiembre de 2014, titulada:

**Título : OXIBUTININA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS, EXPERIENCIA TRAS UN AÑO DE SEGUIMIENTO**

**Autor:** José-Francisco Millán-Cayetano, Javier del-Boz-González, Carlos Hernández-Ibáñez, Pablo García-Montero, Magdalena de-Troya-Martin. Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España



Ana María-Atmodóvar Real



Alejandro Molina Leyva  
**Coordinadores de la Reunión**



Cristina Garrido Colmenero



REUNION ANUAL DE LA SECCION ANDALUZA DE LA ACADEMIA  
DE DERMATOLOGIA Y VENEREOLOGIA  
JAÉN 13 Y 14 DE MARZO 2015

Certificamos que

Los Firmantes :

**MILLÁN CAYETANO, JOSÉ FRANCISCO**

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga

**Autores adicionales de la Comunicación Oral: DEL BOZ, JAVIER(1); RIVAS RUIZ, FRANCISCO (2); HERNÁNDEZ IBÁÑEZ, CARLOS (1); GARCÍA MONTERO, PABLO (1); BLÁZQUEZ SÁNCHEZ, NURIA (1); DE TROYA MARTÍN, MAGDALENA (1)**

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga (2) Apoyo a la investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga

Han obtenido el :

**PRIMER PREMIO AL MEJOR ESTUDIO**

Con la Comunicación :

**OXIBUTININA ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS, RESULTADOS TRAS UN AÑO DE SEGUIMIENTO**

En la :

**REUNION ANUAL DE LA SECCION TERRITORIAL ANDALUZA DE  
ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA.**

**RECONOCIDAS DE INTERES CIENTIFICO SANITARIO POR LA CONSEJERIA DE SALUD  
DE LA JUNTA DE ANDALUCIA.**

**CELEBRADAS EN EL HOTEL INFANTA CRISTINA DE JAÉN  
LOS DIAS 13 Y 14 DE MARZO DE 2015**

**Dra. Rosa Ortega del Olmo**  
Presidenta Sección Territorial Andaluza de la AEDV.

**Dr. Francisco Extremera Castillo.**  
Coordinador de la Reunión Andaluza de la AEDV. Jaén 2015.

Secretaría Técnica: Arrayanes Viajes y Congresos, S.L. Avda. de Madrid.3. Bajo.18012 Granada.  
Tel: 958 295250. Mail: v\_arrayanes@infonegocio.com. Web : www.viajesarrayanes.com



# XXVII GEDET reunión

13 y 14 de Noviembre de 2015  
Málaga Palacio de Ferias y Congresos

## Premio a la mejor Perla Terapéutica

Título: GLICOPIRROLATO ORAL EN EL TRATAMIENTO DE HIPERHIDROSIS  
PRIMARIA NO CONTROLADA MEDIANTE OXIBUTININA ORAL: 23 CASOS

Autores: Javier del Boz, José Francisco Millán Cayetano, Pablo García Montero, Nuria Blázquez Sánchez, Magdalena de Troya Martín

ha sido considerada como la mejor **Perla Terapéutica** presentada en la **XXVII Reunión del Grupo Español de Dermatología Estética y Terapéutica** de la Academia Española de Dermatología y Venerología, celebrada en Málaga los días 13 y 14 de Noviembre de 2015.



Enrique Herrera Ceballos  
Coordinador de la Reunión



Eña Roa Rodríguez  
Coordinadora del GEDET

# AEDV

REUNIÓN ANUAL SECCIÓN ANDALUZA  
9 Y 10 de Marzo Almería 2018

## La luz en tu piel

# CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

El Comité Científico de la Reunión Anual de la Sección Andaluza, certifica que:  
**INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS DE OXIBUTININA ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE  
HIPERHIDROSIS A LO LARGO DEL AÑO**

**Cuyo/s autor/es:**

DIEGO RODRÍGUEZ BARÓN, JAVIER DEL BOZ GONZALEZ, JOSÉ FRANCISCO MILLÁN CAYETANO, PABLO GARCÍA MONTERO,  
CRISTINA GARCÍA HARANA, CRISTINA SALAS MARQUEZ, MAGDALENA DE TROYA MARTÍN, FRANCISCO RIVAS RUIZ

Ha sido presentada en la Reunión Anual de la Sección Andaluza  
de la Academia Española de Dermatología y Venerología, celebrada en Almería del 9 al 10 de Marzo de 2018.

Rosa Ortega del Olmo  
Presidenta de la Sección Andaluza de la AEDV

Pilar Gómez Avivar  
Coordinadora de la Reunión Almería 2018







UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA