



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Terapéutica dermatológica

Tratamiento farmacológico de la hiperhidrosis primaria

Pharmacologic treatment of primary hyperhidrosis

Daniel Morgado-Carrasco^{a,b,*} y Raúl de Lucas^c

^aServicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Dermatología, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Girona, España

^cServicio de Dermatología, Hospital la Paz, Madrid, España



Introducción

La hiperhidrosis afecta a aproximadamente el 5% de la población. Se puede clasificar dependiendo de su etiología en hiperhidrosis primaria (HPr), la más frecuente (>90%), o secundaria. La HPr está caracterizada por excesiva sudación debido a una excesiva actividad neurogénica sobre las glándulas ecrinas normales. La hiperhidrosis focal es la forma más frecuente de HPr y afecta la zona axilar, palmoplantar, inguinal, craneofacial o el pliegue inframamario.

La hiperhidrosis secundaria puede ser debida a enfermedades endocrinas (lo más frecuente) como la diabetes mellitus, el hipertiroidismo y el hiperpituitarismo, seguida de alteraciones neurológicas o neurodegenerativas¹. Otras causas menos frecuentes incluyen diversos fármacos, tóxicos o neoplasias¹. Es importante sospecharla en casos de inicio tardío (>25 años de edad), compromiso generalizado, distribución asimétrica o unilateral, afectación nocturna (durante el sueño) o ante la presencia de síntomas sistémicos como fiebre y la bajada de peso, entre otros (tabla 1)².

La HPr produce un gran detrimento en la calidad de vida, alterando el ámbito social, laboral, de estudios y la actividad física^{3–5}, y puede producir altas tasas de ansiedad y depresión⁴. El manejo de la HPr puede ser difícil. Existen diversas alternativas farmacológicas, entre las que destacan los anticolinérgicos tópicos y orales, y la toxina botulínica; así

como procedimientos invasivos o mínimamente invasivos como la iontoforesis, la radiofrecuencia, la termólisis por microondas, los ultrasonidos o la cirugía (simpatectomía). Muchas de estas terapias están limitadas por su disponibilidad y alto coste. Además, resulta fundamental evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios antes de indicar un tratamiento determinado, especialmente en los niños. En este artículo revisaremos los tratamientos farmacológicos disponibles para la HPr en los adultos y en la población pediátrica.

Evaluación de la hiperhidrosis

Existen diversos métodos objetivos y subjetivos para evaluar el impacto de la HPr. Entre los primeros, se destaca la medición de la producción de sudor por gravimetría. Dentro de los subjetivos, la escala más utilizada es la escala de gravedad de la hiperhidrosis (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) (HDSS) (tabla 2)⁵. En esta se pregunta por la interferencia de la sudación en la vida diaria. La puntuación oscila entre 1 y 4 (máxima afectación). Se considera una hiperhidrosis moderada o grave con una puntuación ≥ 3 . La reducción de un punto se correlacionaría con una disminución de la sudación de un 50% y la reducción de 2 puntos, de un 80%. Habitualmente se considera que una reducción de 2 puntos corresponde a una respuesta clínica excelente y que una disminución de un punto equivale a una respuesta parcial⁶.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgado@clinic.cat (D. Morgado-Carrasco).

Tabla 1 – Hiperhidrosis secundaria	
Frecuencia	Aproximadamente un 10% de las hiperhidrosis
Historia familiar	No
Edad de debut	Variable (es sospechoso un inicio después de los 25 años de edad)
Distribución corporal	Puede ser unilateral y asimétrica. Usualmente es generalizada
Relación con el ciclo sueño/vigilia	Puede desencadenarse tanto en la vigilia, como en el sueño
Presencia de síntomas sistémicos	Pueden presentar disminución de peso, fiebre, adenopatías palpables, diarrea o flushing, dependiendo de la causa subyacente
Causas	Trastornos endocrinos Diabetes mellitus, hipertiroidismo, hiperpituitarismo, diabetes insípida, feocromocitoma, síndrome carcinoide Alteraciones neurológicas Enfermedad de Parkinson, accidente vascular encefálico Lesiones neurológicas focales o neuropatía periférica Infecciones Bacterianas o víricas agudas/crónicas, tuberculosis, VIH, brucelosis, endocarditis, malaria Enfermedades cardiorrespiratorias Insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria Drogas Alcohol, cocaína, heroína Fármacos Antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, AINE, triptanos, ciprofloxacino, aciclovir, insulina e hipoglicemiantes orales Neoplasias Linfoma, trastornos mieloproliferativos
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.	

Para evaluar el impacto de la HPr en la calidad de vida se suele utilizar el índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology life Quality Index*) (DLQI)⁵. El índice de calidad de vida en hiperhidrosis (*Hyperhidrosis Quality of Life Index*[HidroQoL]) es otro cuestionario disponible.

Tabla 2 – Escala de gravedad de la hiperhidrosis (Hyperhidrosis Disease Severity Scale)	
¿Cómo calificaría la intensidad de su hiperhidrosis?	
Puntuación	Respuesta
1	Mi sudación nunca es perceptible y nunca interfiere con mis actividades diarias
2	Mi sudación es tolerable, pero en ocasiones interfiere con mis actividades diarias
3	Mi sudación apenas es tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias
4	Mi sudación es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias

Hiperhidrosis primaria en los adultos

Características clínicas

La HPr en los adultos se inicia frecuentemente entre los 14 y 25 años de edad². Las áreas corporales más frecuentemente afectas son las axilas (50%), las plantas (30%), las palmas (24%) y la zona craneofacial (10%), y es frecuente encontrar varias zonas involucradas en un mismo individuo². Los pacientes con hiperhidrosis palmar (HP) pueden ser los más afectados en cuanto a calidad de vida⁷. En los ancianos, la HPr puede ser poco prevalente²; sin embargo, en nuestra experiencia, no es infrecuente que consulten por HPr de largo tiempo de evolución.

Tratamiento

Existen una serie de recomendaciones generales que pueden ayudar a los pacientes como: evitar la ropa ajustada, prendas sintéticas y calzado oclusivo, usar talco secante, utilizar una primera capa de ropa para disimular el sudor, evitar los alimentos condimentados y el alcohol, y ambientes o situaciones que generen respuestas emocionales que agraven la enfermedad; en la hiperhidrosis plantar (HPL), cambiar frecuentemente los calcetines y los zapatos, y usar plantillas absorbentes.

Terapia tópica

Antitranspirantes tópicos. Los antitranspirantes contienen diversos metales, más frecuentemente sales de aluminio en concentraciones variables (6 a 30%). Ejercen su acción al obstruir la luz de las glándulas sudoríparas ecrinas. Múltiples ensayos clínicos (EC)⁸⁻¹⁰ y estudios prospectivos¹¹⁻¹⁴ realizados en adultos, han demostrado su utilidad en la hiperhidrosis axilar (HA), así como en HP¹³⁻¹⁶ e HPL¹⁷. Sin embargo, tienden a ser efectivos solo en las formas leves y pueden ocasionar irritación local y miliaria. Es importante aplicarlos sobre la piel seca (generalmente se recomiendan antes de dormir) y mantener 8 horas antes de lavar la zona. Se aplican a diario las primeras semanas hasta observar una disminución de la sudación y luego se reducen a una o 2 veces por semana.

Anticolinérgicos tópicos

Glicopirronio tópico. El glicopirronio tópico está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la HA en los adultos. Múltiples EC aleatorizados (ECA) avalan su efectividad y seguridad en el manejo de la HPr (tabla 3). El estudio más amplio y con seguimiento más prolongado corresponde a un recientemente publicado ECA fase-3b que incluyó a 518 pacientes con HA. Se evaluó la efectividad y seguridad a las 72 semanas del bromuro de glicopirronio 1%, demostrándose una disminución significativa del HDSS y de la sudación medida por gravimetría; además de una reducción promedio de 10 puntos del DLQI en la semana 72. Se reportaron EA mayoritariamente leves como xerostomía, y el tratamiento debió suspenderse en 14 individuos (2,7%)¹⁸.

Tabla 3 – Ensayos clínicos sobre la efectividad del glicopirronio tópico en la hiperhidrosis primaria

Tipo de hiperhidrosis	Autor, año	Diseño y n del estudio	Intervención	Hallazgos principales
HA	Masur et al., 2020 ¹⁹	Fase 1b n = 30	Br glicopirronio 0,5% vs. Br glicopirronio 1% vs. Br glicopirronio 2% vs. placebo por 2 semanas	Las 3 dosis de Br glicopirronio disminuyeron significativamente la producción de sudor. Las dosis de 1 y 2% redujeron significativamente el HDSS. Se reportaron EA leves (irritación local y xerostomía, entre otros) Ningún paciente interrumpió el tratamiento por EA
	Abels et al., 2021 ¹⁸	Fase 3a n = 171	Br glicopirronio 1% vs. placebo por 4 semanas	Reducción significativa de la sudación (medida por gravimetría) y del HDSS, y mejoría significativa de la calidad de vida en el grupo intervención. 16% de los pacientes presentaron xerostomía y 9% irritación local. Ningún paciente interrumpió el tratamiento por EA
	Szeimies et al., 2023 ²⁴	Fase 3b (72 semanas) n = 518	Br glicopirronio 1% (aplicación diaria por 4 semanas, seguida de 2 veces por semana) vs. placebo por 72 semanas	Reducción significativa de la sudación (medida por gravimetría) y del HDSS con Br glicopirronio. Mejoría significativa de la calidad de vida en el grupo intervención (disminución promedio de 10 puntos en el DLQI en la semana 72). Se reportaron efectos EA y moderados (principalmente xerostomía). Se interrumpió el tratamiento por EA en 14 pacientes
	Yokozeki et al., 2022 ²⁵	Fase 3 n = 497	Ts glicopirronio 2,4% vs. Ts glicopirronio 3,75% vs. placebo por 4 semanas	Los grupos con Ts glicopirronio alcanzaron una significativa reducción de la producción de sudor y del HDSS desde la semana uno. Disminución significativa del DLQI en los grupos con glicopirronio tópico. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves (midriasis, fotofobia, sed y disuria). Tres pacientes suspendieron el Ts glicopirronio 3,75% por EA
	Glaser et al., 2019 ²⁶	ECA fase 3 (ATMOS 1 y ATMOS 2) n = 697	Ts glicopirronio 2,4% vs. placebo por 4 semanas	El grupo con Ts glicopirronio exhibió una significativa reducción de la producción de sudor, del HDSS y del DLQI. Efectos adversos mayoritariamente leves, los más frecuentes fueron xerostomía (24%), molestias locales (8%) y midriasis (7%). El 4% discontinuó el tratamiento por EA
	Glaser et al., 2019 ²⁷	Extensión «abierta» de los ECA ATMOS 1 y 2, hasta la semana 44 n = 550	Ts glicopirronio 2,4%	Se mantuvo la disminución del DLQI, HDSS y de la producción de sudor. La mayoría de los casos tuvo EA, en su mayoría leves (xerostomía, visión borrosa, midriasis, molestias locales). Suspendieron el tratamiento por EA 44 pacientes (8%)
	Hebert et al., 2019 ²⁸	Análisis post hoc de los ECA ATMOS 1 y ATMOS 2, n = 44 niños entre 9 y 16 años	Ts glicopirronio 2,4% vs. placebo	Esta subpoblación pediátrica alcanzó resultados similares a los adultos: significativa reducción (mejoría) del DLQI, del HDSS y de la producción de sudor en el grupo intervención. Efectos adversos en su mayoría leves (xerostomía). Un paciente suspendió el tratamiento por midriasis moderada unilateral
	Hebert et al., 2020 ²⁷	Extensión «abierta» del ECA previo ²² hasta la semana 44, n = 38 niños entre 9 y 16 años	Ts glicopirronio 2,4%	Se mantuvo la respuesta terapéutica y perfil de seguridad del fármaco en el seguimiento a 44 semanas

Tabla 3 (Continuación)

Tipo de hiperhidrosis	Autor, año	Diseño y n del estudio	Intervención	Hallazgos principales
HF	Kim et al., 2008 ²²	ECA controlado con placebo («cara dividida») n = 25	Glicopirronio 2% en un lado de la frente, placebo en el otro lado	Reducción significativa de la sudación en la hemicara tratada con glicopirronio Alta satisfacción de los pacientes con el tratamiento
	Hyun et al., 2015 ²¹	ECA controlado con placebo («cara dividida») n = 39	Glicopirronio 2% en un lado de la frente, placebo en el otro lado	Mínimos EA. Un paciente presentó cefalea leve Reducción significativa de la sudación en la hemicara tratada con glicopirronio y leve disminución del HDSS.
	Nofal et al., 2022 ²³	ECA piloto n = 24	Glicopirrolato 2% por 9 días versus TB intradérmica	Mínimos EA Los 2 tratamientos produjeron una respuesta completa en el 75% de los pacientes, con disminuciones significativas del HDSS y del DLQI. Las respuestas fueron similares con ambos agentes
Br: bromuro; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HA: hiperhidrosis axilar; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; HF: hiperhidrosis facial; HP: hiperhidrosis palmar; TB: toxina botulínica; Ts: tosílato.				

Previamente se habían reportado resultados similares en 2 ECA: uno fase-3a (n = 171)¹⁹ y otro fase-1b (n = 30)²⁰. Este agente también ha mostrado ser efectivo en la hiperhidrosis facial (HF), según los resultados de 2 ECA con 39 y 25 pacientes, respectivamente^{21,22}. De hecho, un ECA reciente (n = 24) reveló que tanto el glicopirrolato 2% tópico como las inyecciones de toxina botulínica (TB) produjeron resultados similares en los pacientes con HF (respuesta completa en el 75% de los casos)²³ (tabla 4).

Un reciente ECA realizado en Japón, que incluyó 497 pacientes con HA, reveló que tanto el tosílato de glicopirronio al 2,4% como al 3,75% indujeron una mejoría clínica significativa, con disminución del HDSS y de la sudación, con un excelente perfil de seguridad²⁴. Previamente, 2 ECA con 697 pacientes en total habían alcanzado resultados similares con tosílato de glicopirronio 2,4%^{5,29}. La respuesta favorable se mantuvo durante la fase de extensión de estos estudios por 44 semanas²⁶.

En cuanto a la HP, un estudio prospectivo (n = 120) mostró que el tosílato de glicopirronio a diversas concentraciones podría ser útil³⁰. El glicopirronio tópico también podría ser una alternativa a considerar en el manejo de la bromohidrosis axilar, según los resultados de un estudio prospectivo con 19 individuos³¹.

Oxibutinina tópica. Al menos 3 ECA han evaluado la utilidad de diversas formulaciones de oxibutinina tópica: un ECA fase 3 (n = 244) mostró que una loción de oxibutinina al 20% disminuyó significativamente el sudor y el DLQI en pacientes con HP. No se reportaron EA graves³². Resultados similares se observaron en otro ECA con 61 pacientes con HA, HP o HPL al utilizar oxibutinina tópica 10%³³, y en un ECA (n = 30) con oxibutinina en gel 1% versus oxibutinina en nanoemulgel 1%³⁴.

Terapia sistémica

Se han utilizado diversos psicofármacos como el clonazepam, paroxetina, topiramato y quetiapina, y antihipertensivos como el propranolol, la clonidina y diltiazem, pero la evidencia es limitada³⁵. Los anticolinérgicos son el grupo farmacológico más ampliamente utilizado.

Anticolinérgicos sistémicos

Oxibutinina. La oxibutinina está indicada en los adultos para el manejo de la vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria, y para reducir la frecuencia miccional. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 6 ECA³⁶⁻³⁷ con 239 pacientes en total con HPr en diversas áreas corporales, mostró que la oxibutinina oral entre 2,5 y 10 mg/día redujo significativamente el HDSS y el DLQI³⁸. Resultados similares se reportaron en 2 revisiones sistemáticas previas: una de ellas incluyó 16 estudios de diseño experimental u observacional, y reveló que la oxibutinina oral produjo una mejoría de la sintomatología y de la calidad de vida en >75% de los pacientes³⁹; en la otra revisión sistemática se evaluó el uso de oxibutinina en HP, incluyéndose 2 estudios prospectivos con un total de 750 pacientes, observándose buenas repuestas en la mayoría de casos⁴⁰. La oxibutinina fue bien tolerada en la mayoría de estudios, pero con una alta tasa de xerostomía, y con un mayor riesgo de presentar dificultad para orinar, visión borrosa, astenia o mareos³⁸.

En un amplio estudio retrospectivo con seguimiento a largo plazo, que incluyó a 1.658 individuos con HA, HP, HPL o HF en tratamiento con oxibutinina oral, se reportó que aproximadamente el 70% de los pacientes alcanzaron una mejoría clínica subjetiva moderada u óptima, mejoría de la calidad de vida y reducción del HDSS⁷. La oxibutinina también se ha utilizado satisfactoriamente en forma transdérmica (en parches de 36 mg/semana) en 2 pequeños estudios prospectivos^{41,42}.

Glicopirrolato oral. Un estudio prospectivo con 58 individuos con HPr no respondedores a oxibutinina oral, reportó que el glicopirrolato oral (2-6 mg/día) redujo significativamente el HDSS en >50% de los casos. Sin embargo, suspendieron el tratamiento 27 pacientes⁴³. En 2 estudios retrospectivos previos^{44,45} (83 pacientes en total) se observó una reducción significativa de la sudación en el 67% de los individuos.

Metantelina oral. Un ECA con 337 individuos con HA e HP describió que el uso de metantelina 150 mg/día disminuyó significativamente la producción de sudor, el HDSS y el DLQI. Se reportaron EA transitorios graves en 21 casos⁴⁶.

Tabla 4 – Terapia farmacológica de la hiperhidrosis primaria			
Agente		Ventajas	Desventajas
Anticolinérgicos tópicos	Glicopirronio tópico	Bajo coste Amplia disponibilidad (distribuido comercialmente). Efectivo en las formas moderada y graves de HF, en los niños y los adultos. Múltiples ECA publicados. Bien tolerado. Aplicación simple (mantenimiento: 2 aplicaciones por semana). Aprobado por la FDA para el tratamiento de la HA en pacientes ≥9 años. Aprobado por la EMA para el tratamiento de la HA en adultos	Puede producir irritación local. Potenciales efectos adversos como xerostomía y otros síntomas anticolinérgicos (poco frecuente)
	Oxibutinina tópica	Podría ser útil en HF moderada/grave. Bien tolerada	Puede producir irritación local Potenciales efectos adversos como xerostomía (poco frecuente). Escasa evidencia en los niños. No disponible comercialmente (requiere ser formulada)
Anticolinérgicos orales	Oxibutinina oral	Bajo coste Amplia disponibilidad Efectivo en formas moderada y graves de HF, en niños y adultos Múltiples estudios disponibles con seguimiento a largo plazo	La mayoría de los pacientes presentan efectos adversos como xerostomía. No recomendable en pacientes de edad avanzada
	Glicopirrolato oral	Escasa disponibilidad en España Puede ser útil en formas moderada y graves de HF, en niños y adultos	La mayoría de los pacientes presentan efectos adversos como xerostomía. No recomendable en los pacientes de edad avanzada
Bloqueador de la liberación de acetilcolina	Toxina botulínica	Efectivo en formas moderada y graves de HF, en niños y adultos. Múltiples ECA publicados. Procedimiento seguro. Aprobado por la FDA para el tratamiento de la HA en los adultos	Alto coste El procedimiento puede ser bastante doloroso. Requiere ser reaplicado un par de veces al año. Debilidad muscular transitoria
HF: hiperhidrosis focal; HA, hiperhidrosis axilar; ECA, ensayos clínicos aleatorizados; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency.			

Terapia intralesional

Toxina botulínica. La toxina botulínica (TB) A (TB-A) está aprobada por la FDA para el manejo de la HA en los adultos. Una reciente revisión sistemática que incluyó 6 ECA con un total de 663 pacientes con HA, reportó que la TB-A redujo significativamente el HDSS, y mejoró la calidad de vida⁴⁷. Así mismo, múltiples estudios han demostrado que la TB-A reduce significativamente la sudación en HA, HP, HPL y HF, con una duración del efecto de aproximadamente 4 a 9 meses^{48,49}, y EA mayoritariamente leves^{48,49}.

Una reciente revisión de la literatura encontró 14 estudios prospectivos, fundamentalmente ECA de pequeño tamaño, que demostraban la efectividad de la TB-B en HA, HP e HF, y en hiperhidrosis residual y compensatoria. Al parecer, produciría mayor dolor asociado a las inyecciones y mayor tasa de EA que la TB-A⁵⁰.

Hiperhidrosis primaria en los niños y adolescentes

En los niños, la HP es frecuentemente infradiagnosticada e infratratada, pese a que puede ocasionar un grave impacto en

la calidad de vida, incluso en los pacientes menores de 12 años⁵¹. En esta población, la HP se inicia alrededor de los 11 años de edad²⁷. Su localización más frecuente es la palmoplantar (90%), seguida de la axilar (15%) y facial (6%)^{2,52}.

Terapia tópica

Antitranspirantes tópicos

Los productos tópicos con sales de aluminio son indicados en la práctica clínica como tratamiento de primera línea; sin embargo, no hemos encontrado estudios sobre su efectividad y tolerabilidad en población pediátrica.

Anticolinérgicos tópicos

Glicopirronio tópico

El glicopirronio tópico está aprobado por la FDA para el tratamiento de la HA en pacientes ≥9 años. Un análisis post-hoc de 2 ECA con 44 individuos (entre 9 y 16 años) con HA en tratamiento con tosilato de glicopirronio al 2,4%, reveló que presentaban respuestas clínicas similares a los adultos, reduciendo significativamente el DLQI, el HDSS y la producción de sudor. El producto fue bien tolerado y en solo un caso se suspendió el fármaco por midriasis

moderada unilateral²⁷. En la extensión de este estudio a las 44 semanas, que incluyó a 38 niños, se mantuvieron estos resultados²⁸.

Terapia sistémica

Anticolinérgicos orales

Oxibutinina. La oxibutinina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la enuresis en los niños ≥ 5 años. Dos estudios prospectivos (uno de ellos con seguimiento a largo plazo) con 95 niños de entre 7 y 14 años con HPr, describieron una disminución significativa de la sudación y del DLQI y aproximadamente el 90% alcanzó una mejoría clínica moderada o excelente. La mayoría presentó EA leves, fundamentalmente xerostomía^{52,53}. Resultados similares se observaron en un estudio retrospectivo con 50 niños o adolescentes⁵⁴. En estos estudios se ha utilizado una dosis progresiva: inicio con 2,5 mg por la noche y aumento paulatino hasta un máximo de 5 mg/12 h en los niños >40 kg o a 2,5 mg/12 h en <40 kg^{52,54}.

Glicopirrolato oral. Un estudio retrospectivo con 31 niños con una dosis aproximada de 2 mg de glicopirrolato, mostró que el 90% presentó una mejoría clínica significativa de la hiperhidrosis. El fármaco fue bien tolerado; sin embargo, casi el 30% presentó xerostomía y/o xeroftalmia⁵⁵.

Terapia intralesional

Toxina botulínica

Un EC con 151 niños o adolescentes de entre 12 y 17 años con HA, mostró que la inyección de TB-A disminuyó la sudación y el HDSS en la mayoría de los pacientes. El efecto se prolongó por una media de 4,5 meses. Ningún paciente suspendió la terapia por EA⁵⁶.

Discusión

La HPr produce un impacto en la vida del paciente equiparable al producido por la psoriasis, dermatitis atópica o artritis reumatoide⁵; sin embargo, solo un pequeño porcentaje de los individuos buscan atención médica y el 50% lo hace después de >10 años de enfermedad⁵. Además, la falta de conocimiento de los profesionales del real impacto de la HPr y de las alternativas terapéuticas disponibles dificultan el acceso a tratamientos efectivos⁵. Múltiples ECA avalan la efectividad del glicopirronio tópico en el manejo de la HPr en los adultos^{18,20,24,29-30,57} y niños^{27,28} y ha demostrado ser coste-efectivo⁵⁸. Dada su amplia disponibilidad (está comercializado en España desde abril del 2023), bajo coste y excelente perfil de seguridad, consideramos que puede ser indicado en primera línea terapéutica en HPr moderada o grave. Otras alternativas como la oxibutinina tópica ofrecen resultados prometedores³², pero requieren estudios más amplios para realizar recomendaciones. Dentro de la terapia sistémica, los anticolinérgicos orales como la oxibutinina pueden ser una alternativa muy útil^{36,37,59-61}, pero presentan una alta tasa de

EA (mayoritariamente leves), por lo que se podrían considerar en segunda línea. La TB es altamente efectiva, pero con limitaciones importantes como su alto coste y el dolor asociado al procedimiento.

Conclusiones

La HPr es una enfermedad frecuente y ocasiona un grave impacto en la calidad de vida. El glicopirronio tópico es un anticolinérgico de bajo coste, excelente perfil de seguridad y de efectividad demostrada en múltiples ECA, por lo que podría ser considerado un tratamiento de primera línea en HPr moderada/grave en los adultos y los niños. La oxibutinina oral y la toxina botulínica podrían indicarse en los no respondedores al tratamiento tópico.

Puntos clave

- La hiperhidrosis primaria es la causa más frecuente de hiperhidrosis.
- La hiperhidrosis primaria produce un gran impacto en la calidad de vida, en la actividad social, laboral y física.
- La hiperhidrosis primaria se asocia a altas tasas de ansiedad, de depresión y de fobia social.
- Los antitranspirantes tópicos son efectivos en las formas leves de hiperhidrosis.
- El glicopirronio tópico es un anticolinérgico de bajo coste, excelente perfil de seguridad y efectividad contrastada en múltiples ensayos clínicos.
- El glicopirronio tópico está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar en pacientes ≥ 9 años.
- La toxina botulínica está aprobada por la FDA para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar en adultos.
- La toxina botulínica presenta una elevada efectividad en la hiperhidrosis primaria, pero tiene un alto coste, limitada disponibilidad y el procedimiento puede ser doloroso.
- La oxibutinina oral puede ser un tratamiento efectivo y bien tolerado, y múltiples estudios avalan su utilidad en los niños y los adultos.
- Es fundamental titular adecuadamente la dosis de oxibutinina, incrementándola lenta y progresivamente para disminuir los efectos adversos asociados.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Daniel Morgado-Carrasco y Raúl de Lucas han recibido honorarios de Cantabria Labs.

BIBLIOGRAFÍA

- Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:690-695.
- Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: a comprehensive review: etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:657-666.
- López-López D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, et al. Relationship between depression scores and degree of skin perspiration: A novel cross-sectional study. *Int Wound J*. 2019;16:139-143.
- Kristensen JK, Vestergaard DG, Swartling C, et al. Association of primary hyperhidrosis with depression and anxiety: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00044.
- Parashar K, Adlam T, Potts G. The impact of hyperhidrosis on quality of life: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:187-198.
- 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. *Dermatol Surg*. 2007;33:908-923.
- Wolosker N, Kauffman P, de Campos JRM, et al. Long-term results of the treatment of primary hyperhidrosis with oxybutynin: follow-up of 1,658 cases. *Int J Dermatol*. 2020;59:709-715.
- Swaile DF, Elstun LT, Benzing KW. Clinical studies of sweat rate reduction by an over-the-counter soft-solid antiperspirant and comparison with a prescription antiperspirant product in male panelists. *Br J Dermatol*. 2012;166:22-26.
- Thianboonsong T, Kanokrunge S, Paichitrojjana A, et al. Efficacy and tolerability of 20% aluminum sesquichlorohydrate vs 20% aluminum chloride for the treatment of axillary hyperhidrosis: A randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14354.
- Flanagan KH, King R, Glaser DA. Botulinum toxin type A versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:221-227.
- Streker M, Reuther T, Verst S, et al. Axillary hyperhidrosis—efficacy and tolerability of an aluminium chloride antiperspirant. Prospective evaluation on 20 patients with idiopathic axillary hyperhidrosis. *Hautarzt* 2010;61:139-144.
- Flanagan KH, Glaser DA. An open-label trial of the efficacy of 15% aluminum chloride in 2% salicylic acid gel base in the treatment of moderate-to-severe primary axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:477-480.
- Innocenzi D, Ruggero A, Francesconi L, et al. An open-label tolerability and efficacy study of an aluminum sesquichlorohydrate topical foam in axillary and palmar primary hyperhidrosis. *Dermatol Ther*. 2008;21:S27-S30.
- 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;21:1949-1953.
- Jensen O, Karlsmark T. Palmoplantar hyperhidrosis. Treatment with alcohol solution of aluminium chloride hexahydrate: a simple method of transpiration measurement. *Dermatologica* 1980;161:133-135.
- Goh CL. Aluminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. Evaporimeter assessment. *Int J Dermatol*. 1990;29:368-370.
- Streker M, Reuther T, Hagen L, et al. Hyperhidrosis plantaris - a randomized, half-side trial for efficacy and safety of an antiperspirant containing different concentrations of aluminium chloride. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:115-119.
- Szeimies R-M, Abels C, Kilic A, et al. Long-term efficacy and safety of 1% glycopyrronium bromide cream in patients with severe primary axillary hyperhidrosis: Results from a Phase 3b trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:823-830.
- Abels C, Soeberdt M, Kilic A, et al. A glycopyrronium bromide 1% cream for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2021;185:315-322.
- Masur C, Soeberdt M, Kilic A. Safety and efficacy of topical formulations containing 0.5, 1 and 2% glycopyrronium bromide in patients with primary axillary hyperhidrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2020;182:229-331.
- 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;29:278-282.
- Kim WO, Kil HK, Yoon KB, et al. Topical glycopyrrolate for patients with facial hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2008;158:1094-1097.
- Nofal E, Salem S, Khashaba SA. Intradermal botulinum toxin A injection versus topical 2% glycopyrrolate for the treatment of primary facial hyperhidrosis: a pilot study and review of literature. *Dermatol Surg*. 2022;48:843-848.
- Yokozeki H, Fujimoto T, Wanatabe S, et al. Topical glycopyrronium tosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dermatol*. 2022;49:86-94.
- Glaser DA, Hebert AA, Nast A, et al. Topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: results from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:128-138.
- Glaser DA, Hebert AA, Nast A, et al. A 44-week open-label study evaluating safety and efficacy of topical glycopyrronium tosylate in patients with primary axillary hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:593-604.
- Hebert AA, Glaser DA, Green L, et al. Glycopyrronium tosylate in pediatric primary axillary hyperhidrosis: Post hoc analysis of efficacy and safety findings by age from two phase three randomized controlled trials. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:89-99.
- Hebert AA, Glaser DA, Green L, et al. Long-term efficacy and safety of topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: post hoc pediatric subgroup analysis from a 44-week open-label extension study. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:490-497.
- Pariser DM, Hebert AA, Drew J, et al. Topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: patient-reported outcomes from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase III randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:135-145.
- Pariser D, Rivera E, Benedict D. Open-label cohort study to evaluate efficacy and safety of application of glycopyrronium cloth, 2.4% for palmar hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*. 2022;21:488-495.
- Gregoriou S, Markantoni V, Campanati A, et al. Treatment of axillary bromhidrosis with topical 2% glycopyrronium bromide cream: a prospective, non-randomized, open-label study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14:61-63.
- Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, et al. A novel lotion formulation of 20% oxybutynin hydrochloride for the treatment of primary palmar hyperhidrosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study in Japan. *J Am Acad Dermatol*. 2023; S0190-9622(23)00511-X.
- Artzi O, Loizides C, Zur E, Sprecher E. Topical oxybutynin 10% gel for the treatment of primary focal hyperhidrosis: a

- randomized double-blind placebo-controlled split area study. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:1120–1124.
34. Saki N, Shakouri N, Rastaghi F, et al. Oxybutynin gel versus nanoemulgel for treating primary palmar hyperhidrosis: a pilot double-blind randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(8):2268–2272.
 35. del Boz J. Systemic treatment of hyperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:271–277.
 36. Harmsze AM, van Houte M, et al. Exercise-induced sweating in healthy subjects as a model to predict a drug's sweat-reducing properties in hyperhidrosis: a prospective, placebo-controlled, double-blind study. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:108–112.
 37. da S Costa A, LEV Leão, Succì JE, et al. Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69:101–105.
 38. El-Samahy M, Mouffokes A, Badawy MM, et al. Safety and efficacy of oxybutynin in patients with hyperhidrosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dermatol Res En Prensa.* 2023;315(8):2215–2226.
 39. Cruddas L, Baker DM. Treatment of primary hyperhidrosis with oral anticholinergic medications: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:952–963.
 40. Chudry H. The treatment of palmar hyperhidrosis - a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022;61:1303–1310.
 41. Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Sáez-Martín LC, et al. Preliminary experience with transdermal oxybutynin patches for hyperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:845–850.
 42. Millán-Cayetano JF, Del Boz J, Toledo-Pastrana T, et al. Initial study of transdermal oxybutynin for treating hyperhidrosis. *J Dermatol.* 2017;44:717–720.
 43. Del Boz J, García-Souto F, Rivas-Ruiz F, et al. Survival study of treatment adherence by patients given oral glycopyrrolate for hyperhidrosis following treatment failure with oral oxybutynin. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14210.
 44. Walling HW. Systemic therapy for primary hyperhidrosis: a retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:387–392.
 45. Bajaj V, Langtry J, a. A.. Use of oral glycopyrronium bromide in hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2007;157:118–121.
 46. Müller C, Berensmeier A, Hamm H, et al. Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin®) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1278–1284.
 47. Obed D, Salim M, Bingoel AS, et al. Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of treatment and quality-of-life outcomes for hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45:1783–1791.
 48. Campanati A, Gregoriou S, Milia-Artyti A, et al. The pharmacological treatment and management of hyperhidrosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23:1217–1231.
 49. Henning MAS, Bouazzi D, Jemec GBE. Treatment of hyperhidrosis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:635–646.
 50. Campanati A, Diotallevi F, Radi G, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin B in focal hyperhidrosis: a narrative review. *Toxins (Basel).* 2023;15:147.
 51. Mirkovic SE, Rystedt A, Balling M, et al. Hyperhidrosis substantially reduces quality of life in children: a retrospective study describing symptoms, consequences and treatment with botulinum toxin. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:103–107.
 52. Wolosker N, Schwartsman C, Krutman M, et al. Efficacy and quality of life outcomes of oxybutynin for treating palmar hyperhidrosis in children younger than 14 years old. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:48–53.
 53. Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, et al. Long-term results of oxybutynin treatment for palmar hyperhidrosis. *Clin Auton Res.* 2014;24:297–303.
 54. 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;32:663–667.
 55. Paller AS, Shah PR, Silverio AM, et al. Oral glycopyrrolate as second-line treatment for primary pediatric hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:918–923.
 56. Glaser DA, Pariser DM, Hebert AA, et al. A prospective, nonrandomized, open-label study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in adolescents with primary axillary hyperhidrosis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:609–617.
 57. Nwannunu CE, Limmer AL, Coleman K, et al. Glycopyrronium tosylate (Qbrexza) for hyperhidrosis. *Skin Therapy Lett.* 2019;24:1–3.
 58. Bloudek LM, Gillard KK, Nguyen VB, et al. Cost-effectiveness of topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *J Med Econ.* 2021;24:29–37.
 59. 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;8:407–412.
 60. 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;173:1163–1168.
 61. Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, et al. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg.* 2012;55:1696–1700.