

## 6. Eficacia y seguridad de la toxina botulínica en la hiperhidrosis

### EFFICACY AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN IN HYPERHIDROSIS

Natalia Resano Sarmiento

Graduada en Medicina.

#### RESUMEN

La hiperhidrosis es una sudoración excesiva que afecta la calidad de vida de los pacientes, lo que resulta en deterioro social y laboral y angustia emocional. Existe una entidad poco recuente denominada Síndrome de Frey o síndrome del nervio auriculotemporal que se caracteriza por episodios de calor, eritema e hiperhidrosis de la cara en la región preauricular, ocasionados por estímulos gustatorios. Este trastorno es una complicación frecuente de cirugías de la glándula parótida y de fractura de la articulación temporomandibular; como hipótesis de su presentación.

Existen múltiples líneas terapéuticas, de entre ellas, la inyección de toxina botulínica es la más estudiada y demuestra una mejora constante en las puntuaciones de la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis y en la producción de sudor.

Dado el importante impacto social que supone la hiperhidrosis, he decidido hacer una revisión bibliográfica de uno de los tratamientos más estudiados y eficaces; la toxina botulínica. De esta manera quiero analizar los efectos de esta, su seguridad y evaluar cómo afecta a la calidad de vida de estos pacientes.

Para ello, Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a la salud, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos. Finalmente decidí incluir 2 metaanálisis, 4 revisiones sistemáticas, 1 estudio prospectivo observacional y 3 casos o serie de casos clínicos publicados en revistas científicas.

Evaluada toda la información en conjunto, aunque la evidencia es baja por el alto riesgo de sesgo de los estudios analizados, parece que la toxina botulínica subcutánea es eficaz y segura en la hiperhidrosis primaria y en el síndrome de Frey. La evidencia para recomendar su uso en los síntomas de la hiperhidrosis axilar es mayor (moderada), no obstante, se requieren de más estudios que incluyan trabajos de mayor calidad para establecer recomendaciones más sólidas.

**Palabras clave:** Hiperhidrosis, Síndrome de Frey, síndrome del nervio auriculotemporal, toxina botulínica.

#### ABSTRACT

*Hyperhidrosis is excessive sweating that affects patients' quality of life, resulting in social and work impairment and emotional distress. There is an unusual entity called Frey Syndrome or atriotemporal nerve syndrome characterized by episodes of heat, erythema and hyperhidrosis of the face in the pre-aural region, caused by taste stimuli. This disorder is a common complication of parotid gland surgeries and temporomandibular joint fracture, as a hypothesis of its presentation.*

*There are multiple therapeutic lines, botulinum toxin injection is the most studied and demonstrates a steady improvement in the Hyperhidrosis Disease Severity Scale scores and sweat production.*

*Given the important social impact of hyperhidrosis, I have decided to make a bibliographic review of one of the most studied and effective treatments, botulinum toxin. In this way I want to analyze the effects of it, the safety and evaluate how it affects the quality of life of these patients.*

*A systematic review of documents from scientific societies dedicated to health, as well as systematic reviews and scientific studies. Finally, I decided to include 2 meta-analysis, 4 systematic reviews, 1 prospective observational study and 3 cases or series of clinical cases published in scientific journals.*

*All the information, although the evidence is low because of the high risk of bias from the studies analyzed, it appears that subcutaneous botulinum toxin is effective and safe in primary hyperhidrosis and in Frey Syndrome. Evidence to recommend its use in symptoms of axillary hyperhidrosis is increased (moderate), however, more studies including higher-quality studies are required to establish stronger recommendations.*

**Keywords:** Hyperhidrosis, Frey syndrome, auriculotemporal nerve syndrome, botulinum toxin.

#### INTRODUCCIÓN

La hiperhidrosis es una sudoración excesiva más allá de lo que se requiere fisiológicamente para la termorregulación, a menudo causando deterioro social, emocional y laboral. Esta condición puede ser primaria o secundaria (1). La hiperhidrosis primaria es una afección benigna, bilateralmente simétrica, que consiste en una sudoración excesiva de las axilas, palmas, suelas, cara y, con menos frecuencia, del cuero cabelludo o de los pliegues inguinales.

Más del 90% de los casos de hiperhidrosis son primarios, y más de la mitad de estos casos afectan a las axilas. Más de un tercio de las personas con hiperhidrosis axilar informan que la afección es apenas tolerable o completamente intolerable, y casi siempre interfiere con las actividades

**Tabla 1.** John R. McConaghy, MD, and Daniel Fosselman, DO. *Hyperhidrosis: Management Options*. 2018. (1)

TABLE 1	
Causes of Secondary Hyperhidrosis	
Alcohol use	
Chronic pulmonary disease; acute respiratory failure	
Congestive heart failure	
Endocrine/metabolic disorders (e.g., diabetes mellitus, thyrotoxicosis, hypoglycemia, hyperpituitarism)	
Febrile illness/infection (e.g., defervescence, tuberculosis)	
Gustatory (e.g., spicy foods)	
Malignancies (e.g., carcinoid, pheochromocytoma)	
Medications (Table 2)	
Neurologic (e.g., Arnold-Chiari malformation, Parkinson disease, spinal cord injury)	
Physiologic (e.g., menopause)	
Psychiatric disease (e.g., generalized anxiety disorder, social anxiety)	
Substance abuse; narcotic withdrawal	
<i>Information from references 1 and 2.</i>	

**Tabla 2.** John R. McConaghy, MD, and Daniel Fosselman, DO. *Hyperhidrosis: Management Options*. 2018. (1)

TABLE 2	
Select Medications That May Cause Secondary Hyperhidrosis	
<b>Antidepressants</b>	
Selective serotonin reuptake inhibitors (e.g., fluoxetine [Prozac])	
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (e.g., venlafaxine)	
<b>Cholinergic agonists</b>	
Pilocarpine	
Pyridostigmine (Mestinon)	
<b>Hypoglycemics</b>	
Insulin	
Sulfonylureas	
Thiazolidinediones	
<b>Selective estrogen receptor modulators</b>	
Raloxifene (Evista)	
Tamoxifen	
<b>Miscellaneous</b>	
Infliximab (Remicade)	
Niacin	
Sildenafil (Viagra)	
<i>Information from reference 5.</i>	

diarias. Hasta dos tercios de los pacientes informan de antecedentes familiares, lo que sugiere una predisposición genética. Aunque la prevalencia entre sexos es más o menos igual, las mujeres son más propensas a reportar hiperhidrosis a su médico.

La etiología y fisiopatología de la hiperhidrosis primaria es desconocida. La mayoría de los autores coinciden en su re-

lación con una disfunción del mecanismo de control vegetativo autónomo mediado por fibras colinérgicas postgangliónicas. Puede afectar a todas las glándulas ecrinas del cuerpo, las cuales reciben el impulso nervioso a partir de la acetilcolina, aunque en especial afecta a las situadas en las palmas, plantas, axilas y, en ocasiones, a las de la cara y cuero cabelludo. Es una alteración frecuente que puede afectar a un 1% de la población (1,2). La hiperhidrosis secundaria puede ser focal o generalizada, y es causada por una afección médica subyacente (Tabla 1) o el uso de medicamentos (Tabla 2) (1).

Existe una entidad poco recuente denominada Síndrome de Frey (SF) (síndrome del nervio auriculotemporal) que se caracteriza por episodios de calor, eritema e hiperhidrosis de la cara en la región preauricular, ocasionados por estímulos gustatorios (con relación a un fuerte estímulo para la secreción salivar). Es una complicación frecuente de cirugías de la glándula parótida y de fractura de la articulación temporomandibular; como hipótesis de su presentación, se encuentra involucrada la regeneración anormal de las fibras nerviosas parasimpáticas, las cuales se conectan por error con los receptores simpáticos de las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos subcutáneos de la región; su inicio es frecuente, de 10 a 12 meses tras la cirugía (3, 4, 7, 8).

Como parte de la exploración y para constatar la hiperhidrosis del área afectada, se utiliza la prueba de Minor, la cual consiste en pincelar la región a estudiar con una solución yodada, se deja secar y luego se le espolvorea almidón. Tras un periodo de 2 a 10 minutos se observa que el área afectada toma un color azul oscuro o violeta, esto es gracias a que, al humedecerse el yodo con el sudor, se impregna el almidón (4).

La hiperhidrosis no debe considerarse un simple problema cosmético, pues afecta muy negativamente la vida diaria, especialmente el bienestar emocional, la autoestima, las relaciones interpersonales y la productividad ocupacional. Aunque se han desarrollado varias herramientas para medir el impacto de la hiperhidrosis en la calidad de vida, la mayoría son demasiado complejos para incorporarlos a la práctica de la oficina. La Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis (HDSS) es una encuesta validada de una sola pregunta con cuatro grados de tolerabilidad de sudoración e impacto en la calidad de vida. Esta encuesta puede estimar el efecto en las actividades diarias y la respuesta al tratamiento.

El HDSS se puntúa de la siguiente manera (1):

1. punto para la sudoración que no se nota y no interfiere con las actividades diarias
2. puntos para la sudoración que es tolerable, pero a veces interfiere con las actividades diarias
3. puntos para la sudoración que es apenas tolerable y a menudo interfiere con las actividades diarias
4. puntos para la sudoración intolerable que siempre interfiere con las actividades diarias.

*Fuente: elaboración propia.*

Esta escala es rápida y fácil de entender. Ofrece una medida cualitativa del grado de afectación del paciente basado

en cómo afecta la hiperhidrosis a su vida diaria. Una puntuación de 3 o 4 indica hiperhidrosis severa. Una puntuación de 1 o 2 indica hiperhidrosis leve o moderada.

Además, la escala de severidad de la hiperhidrosis sirve pos-tratamiento, como un instrumento de medida de la eficacia del tratamiento y de la satisfacción del paciente.

Una mejoría de 1 punto ha sido asociada con una reducción del 50% de la producción de sudor y una mejoría de 2 puntos con una reducción del 80% (2).

En cuanto al tratamiento, existen múltiples líneas terapéuticas para la hiperhidrosis (Tabla 3). El tratamiento de primera línea de toda la hiperhidrosis focal primaria, independientemente de la gravedad, es tópico; cloruro de aluminio al 20%. Esta solución se aplica todas las noches a las zonas afectadas a las zonas afectadas durante seis a ocho horas hasta que disminuya la puntuación del HDSS, momento en el que el intervalo de aplicación se puede alargar para mantener el control del sudor. Las sales de aluminio causan una obstrucción de las glándulas sudoríparas ecninas y la destrucción de las células secretoras. Esta solución puede provocar irritación de la piel, pero se puede diluir para disminuir la irritación si es necesario (1,5,6).

Para la hiperhidrosis palmar y plantar, la iontoforesis puede ser eficaz como tratamiento de primera o segunda línea. La iontoforesis es el paso de una sustancia ionizada, generalmente agua, a través de la piel mediante la aplicación de una corriente eléctrica directa. Se desconoce su mecanismo de acción. Se vierte agua del grifo en la bandeja del dispositivo, y luego las manos o los pies se sumergen mientras se aplica una corriente eléctrica directa durante un tiempo especificado, dependiendo de la corriente. El procedimiento se puede realizar fácilmente en el hogar, y los efectos adversos (por ejemplo, eritema, vesiculación, hormigueo) son típicamente leves y no requieren el cese de los tratamientos. El procedimiento se realiza tres días a la semana hasta que se logra el efecto deseado, seguido de un régimen de mantenimiento de una vez por semana. Si el agua del grifo por sí sola no es eficaz, añadir una cucharada de bicarbonato de sodio o uno o dos comprimidos triturados del glicopirrolato anticolinérgico a cada sartén puede ser beneficioso (1,5, 6).

La inyección de toxina botulínica (BTX) es el tratamiento de hiperhidrosis más estudiado y demuestra una mejora constante en las puntuaciones de HDSS y en la producción de sudor medida en las axilas y palmas. Se puede considerar terapia de primera o segunda línea para la hiperhidrosis que afecta a las axilas, palmas, plantas de los pies o cara.

La toxina botulínica es una neurotoxina muy potente producida por *Clostridium botulinum* (bacteria anaerobia grampositiva), responsable del botulismo. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la liberación de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas periféricas. Cuando la sinapsis se bloquea, se estimula la neurogénesis y brotan nuevas terminaciones en la porción terminal del axón, con lo que la neurotransmisión se recupera en semanas o meses 9–14. Existen 7 serotipos de toxina botulínica (A, B, C1, D, E, F y G). Los 7 serotipos tienen diferencias de biosíntesis, tamaño y mecanismo de acción. En el tratamiento de la hiperhidrosis

primaria se utiliza la toxina botulínica A (TB-A). Hay varias preparaciones de TB-A disponibles comercialmente aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos que están disponibles para los médicos que están capacitados en este procedimiento. El más comúnmente utilizado es onabotulinumtoxinA (Botox). OnabotulinumtoxinA se administra intradérmicamente en la zona afectada. Se envasa como un vial de 100 unidades que se divide comúnmente en 50 unidades en total para cada lado. La toxina se inyecta intradérmicamente en alícuotas de 0,1 ml por cm<sup>2</sup>. Es importante determinar el área precisa a tratar utilizando la prueba menor de almidón-yodo. Para esta prueba, primero se aplica una solución de yodo del 3% al 5% en la zona a tratar y se deja secar, y luego se aplica almidón. El sudor se vuelve púrpura cuando está en contacto con el yodo y el almidón, identificando con precisión las áreas a inyectar. En la mayoría de los casos, los resultados del tratamiento duran de seis a nueve meses. Los efectos adversos suelen incluir dolor en el lugar de inyección y hematomas, disminución de la fuerza de agarre cuando se inyecta en las palmas y debilidad muscular frontal cuando se utiliza en la frente (1,5,6).

En aquellos casos refractarios a las terapias de primera y segunda línea, existen otras medidas alternativas. Entre ellas se encuentran los anticolinérgicos orales como la oxibutinina y el glicopirrolato. Estos fármacos parecen efectivos, pero mal tolerados por el gran número de efectos adversos que tienen. Aunque la boca seca es el efecto adverso más común, los pacientes también pueden experimentar síntomas abdominales, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, somnolencia y visión borrosa (1,5,6).

Un tratamiento local no invasivo más reciente de la hiperhidrosis axilar utiliza tecnología de microondas. La aplicación de energía de microondas destruye las glándulas sudoríparas ecninas mediante la creación de calor local, lo que resulta en termólisis celular. Este procedimiento se aplica con un transductor de mano después de mapear las axilas utilizando la prueba menor de almidón y yodo. Se requiere anestesia local (1,5,6).

Otro tratamiento emergente en hiperhidrosis axilar es una microaguja fraccionada. Durante este procedimiento, las microagujas se colocan de 2 a 3 mm debajo de la piel, y se aplica energía de radiofrecuencia (1,5,6).

El láser también se ha utilizado para tratamiento para la hiperhidrosis ya que este puede calentar, y destruir las glándulas sudoríparas. La mayoría de los datos para el uso de esta terapia son informes de casos no controlados con tamaños de muestra pequeños, pero parece que es efectivo y que los efectos adversos son leves (hinchazón y hematomas) (5).

Aunque estas técnicas pueden reducir inicialmente la axilar medida sudoración, tienen altas tasas de recaídas varios meses después del procedimiento.

Debido a que se cree que la hiperhidrosis es secundaria a la estimulación simpática excesiva, la simpatectomía torácica endoscópica se ha utilizado para tratar casos graves. Este procedimiento, que ha evolucionado de un procedimiento abierto a uno endoscópico, consiste en seccionar



**Tabla 3.** John R. McConaghy, MD, and Daniel Fosselman, DO. *Hyperhidrosis: Management Options*. 2018. (1)

TABLE 3 Treatment Recommendations for Primary Hyperhidrosis		
Location	Treatment	
Axillary	<b>Mild (HDSS = 2)</b> Step 1: Topical 20% aluminum chloride (Drysol) Step 2: If topical treatment fails, onabotulinumtoxinA (Botox) injection	
	<b>Severe (HDSS = 3 or 4)</b> Step 1: Topical 20% aluminum chloride or onabotulinumtoxinA injection Step 2: If both treatments fail, consider aluminum chloride and onabotulinumtoxinA in combination	
	<b>All severities</b> Step 3: Consider oral anticholinergics if above treatments fail, alone or in combination with above Step 4: Consider microwave therapy Step 5: Consider local surgery Step 6 (last resort): Sympathetic denervation (i.e., endoscopic thoracic sympathectomy)	
	<b>Craniofacial</b> Step 1: Topical 20% aluminum chloride or topical 2% glycopyrrolate Step 2: If topical treatment fails, consider oral anticholinergics (alone or in combination with topical treatment) Step 3: Consider onabotulinumtoxinA injection Step 4 (last resort): Sympathetic denervation	
	Palmar	<b>Mild (HDSS = 2)</b> Step 1: Topical 20% aluminum chloride Step 2: If topical treatment fails, consider onabotulinumtoxinA or iontophoresis
		<b>Severe (HDSS = 3 or 4)</b> Step 1: Topical 20% aluminum chloride plus onabotulinumtoxinA injection or iontophoresis; all three are considered first-line treatment
<b>All severities</b> Step 2 or 3: Consider oral anticholinergics alone or in combination with above Step 3 or 4 (last resort): Sympathetic denervation		
Plantar	<b>Mild (HDSS = 2)</b> Step 1: Topical 20% aluminum chloride Step 2: If topical treatment fails, onabotulinumtoxinA injection or iontophoresis	
	<b>Severe (HDSS = 3 or 4)</b> Step 1: Topical 20% aluminum chloride plus onabotulinumtoxinA injection or iontophoresis; all three are considered first-line treatment	
	<b>All severities</b> Step 2 or 3: Consider oral anticholinergics alone or in combination with above	

HDSS – Hyperhidrosis Disease Severity Scale.  
Information from references 4, and 8 through 10.

los nervios simpáticos. La simpatectomía torácica endoscópica puede plantearse cuando las terapias menos invasivas son ineficaces. Aunque el procedimiento disminuye o elimina la sudoración en el área problemática original, una complicación tardía común es la sudoración compensatoria en otras áreas, generalmente en el abdomen, la espalda, la región glútea y las piernas (1).

Dado el importante impacto social que supone la hiperhidrosis, he decidido hacer una revisión bibliográfica de uno de los tratamientos más estudiados y eficaces; la toxina botulínica. De esta manera quiero analizar los efectos, la segu-

ridad y evaluar cómo afecta a la calidad de vida de estos pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a la salud, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar y en la base de datos Cochrane de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en España como en el contexto internacional sobre la fisiopatología de la hiperhidrosis, el SF y las líneas terapéuticas más frecuentes de estas dolencias. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la base de datos Pubmed. Para ello, se incluyó todo tipo de documentos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en español como en inglés, limitando la búsqueda únicamente a aquellos estudios tipo Metaanálisis en humanos, con menos de 5 años de antigüedad y a los que pudiésemos acceder al texto completo.

Las primeras ecuaciones de búsqueda que utilizamos fueron "Hyperhidrosis" con 28 resultados, "botulinum toxin" con 240 resultados y "syndrome frey" con 18 resultados.

Dado el gran volumen de artículos se decidió hacer una nueva búsqueda más concreta utilizando "botulinum toxin Hyperhidrosis" obteniéndose únicamente 2 resultados y "syndrome frey AND botulinum toxin" con 3 resultados.

Una vez finalizada la búsqueda se seleccionaron minuciosamente los artículos más útiles para el proyecto (algunos de ellos repetidos en las diferentes ecuaciones), para ello, se revisaron los abstracts y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con el objetivo. Se extrajo información sobre autoría, año, finalidad, fuentes de información, y conclusiones. Finalmente se decidió incluir 2 metaanálisis, 4 revisiones sistemáticas, 1 estudio prospectivo observacional y 3 casos o serie de casos clínicos publicados en revistas científicas. Todos ellos incluidos en la bibliografía.

## RESULTADOS

El primer artículo que analicé fue una revisión sistemática de Ros Wade et. al del 2017, ya que hacía una comparativa entre los diferentes tratamientos de segunda línea para la hiperhidrosis refractaria y su seguridad (10). De los posibles tratamientos para la hiperhidrosis se excluyó en primer lugar el cloruro de aluminio tópico ya que es una terapia de primera línea y no era el objetivo de este estudio. En segundo lugar, se excluyeron también los tratamientos quirúrgicos más agresivos como la simpatectomía, por ser un método más agresivo y por lo tanto de última línea. Por lo tanto, los tratamientos incluidos fueron la iontoforesis, la toxina botulínica (BTX), los agentes anticolinérgicos (antimocaránicos) y la cirugía menor (como curetaje, láser,

NIH U.S. National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

botulinum toxin Hyperhidrosis

Advanced Create alert

User Guide

Save Email ...

Sorted by: Best match

MYNCBI FILTERS 2 results

RESULTS BY YEAR

Filters applied: Free full text, Meta-Analysis, in the last 5 years, Humans. Clear all

Efficacy and safety of **botulinum toxin** type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles.  
1  
Xie S, et al. Cancer Med 2015. PMID 26310612 Free PMC article.  
In the past two decades, **botulinum toxin** type A (BTXA) has been widely used to treat FS. Although several systematic reviews have been reported recently, they were conflicting and with obvious deficiencies. ...  
Cite Share

Interventions for **hyperhidrosis** in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.  
2  
Wade R, et al. Health Technol Assess 2017. PMID 29271741 Free PMC article.  
BACKGROUND: **Hyperhidrosis** is uncontrollable excessive sweating that occurs at rest, regardless of temperature. The symptoms of **hyperhidrosis** can significantly affect quality of life. ...Pairwise meta-analyses were conducted for comparisons between **botulinum toxin** (BTX) injections and placebo for axillary **hyperhidrosis**, but otherwise, owing to evidence limitations, data were synthesised narratively. ...  
Cite Share

TEXT AVAILABILITY

Abstract  
 Free full text  
 Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Associated data

ARTICLE TYPE

Books and Documents  
 Clinical Trial  
 Meta-Analysis  
 Randomized Controlled Trial  
 Review  
 Systematic Reviews

PUBLICATION DATE

1 year  
 5 years  
 10 years

SPECIES

Humans

Fuente: elaboración propia.

microondas, radiofrecuencia fraccionada de microaguja y ultrasonido).

En esta evaluación se incluyó una revisión sistemática para determinar la eficacia clínica relativa y la seguridad de las intervenciones utilizadas, seguido de un modelo de decisión para determinar la secuencia de tratamiento más rentable y un análisis de valor de información (nosotros en nuestra revisión únicamente tuvimos en cuenta la eficacia y la seguridad puesto que el resto no era objetivo de nuestro estudio).

Para identificar estudios de eficacia, se llevó a cabo en enero de 2016 una búsqueda sistemática exhaustiva de bases de datos electrónicas utilizando las siguientes bases de datos: Base de datos de medicina aliada y complementaria (AMED), índice de enfermería británico, índice acumulativo de enfer-

mería y literatura sanitaria aliada (CINAHL), Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (CENTRAL), Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas (CDSR), Base de datos de resúmenes de opiniones de efectos (DARE), MEDBASE, Base de datos de evaluación económica del NHS (NHS EED), PsycINFO y PubMed. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos de búsqueda adecuados para la «hiperhidrosis» combinados con términos de búsqueda para tipos de tratamiento (por ejemplo, «toxina botulínica», «iontoforesis», «curettage»). No se aplicaron límites de fecha o idioma. Se realizaron búsquedas adicionales de EMBASE, MEDLINE y NHS EED para identificar estudios de rentabilidad. Se utilizó un filtro de búsqueda de "costes" reconocido junto con términos temáticos cuando se realizaron las búsquedas de las bases de datos EMBASE

U.S. National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

syndrome frey AND botulinum toxin

Advanced Create alert

User Guide

Save Email Send to

Sorted by: Best match

MYNCBI FILTERS

3 results

RESULTS BY YEAR

Filters applied: Free full text, Meta-Analysis, Review, in the last 5 years, Humans. Clear all

1 **Auriculotemporal Syndrome (Frey Syndrome).**  
 Motz KM, Kim YJ.  
 Otolaryngol Clin North Am. 2016 Apr;49(2):501-9. doi: 10.1016/j.otc.2015.10.010. Epub 2016 Feb 20.  
 PMID: 26902982 [Free PMC article.](#) [Review.](#)  
 Many surgical techniques have been proposed to prevent the development of **Frey syndrome**. For those who develop clinical symptoms of **Frey syndrome**, objective testing can be performed with a Minor starch-iodine test. Some of the current methods to prevent and treat symptomatic **Frey syndrome** are reviewed...

2 **Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles.**  
 Xie S, Wang K, Xu T, Guo XS, Shan XF, Cai ZG.  
 Cancer Med. 2015 Nov;4(11):1639-50. doi: 10.1002/cam4.504. Epub 2015 Aug 26.  
 PMID: 26310612 [Free PMC article.](#)  
**Frey's syndrome** (FS) is an unavoidable sequela following the surgery of the parotid gland. Although several treatment methods are available, their efficacy is short term or accompanied by unacceptable complications. In the past two decades, **botulinum toxin** type A (BTXA) has been widely used to treat FS. Although several systematic reviews have been reported recently, they were conflicting and with obvious deficiencies. ...

3 **Botulinum toxin therapy: functional silencing of salivary disorders.**  
 Lovato A, Restivo DA, Ottaviano G, Marioni G, Marchese-Ragona R.  
 Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017 Apr;37(2):168-171. doi: 10.14639/0392-100X-1608.  
 PMID: 28516981 [Free PMC article.](#) [Review.](#)  
**Botulinum toxin** (BTX) is a neurotoxic protein produced by *Clostridium botulinum*, an anaerobic bacterium. BTX therapy is a safe and effective treatment when used for functional silencing of the salivary glands in disorders such as sialoceles and salivary fistulae that may have a post-traumatic or post-operative origin. ...BTX therapy is highly successful in the treatment of gustatory sweating (**Frey's syndrome**), and could be considered the gold standard treatment for this neurological disorder. ...

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Associated data

ARTICLE TYPE

Books and Documents

Clinical Trial

Meta-Analysis

Randomized Controlled Trial

Review

Systematic Reviews

PUBLICATION DATE

1 year

5 years

10 years

SPECIES

Humans

Fuente: elaboración propia.

y MEDLINE. Se realizaron búsquedas adicionales de AMED, British Nursing Index, CINAHL, CENTRAL, CDSR, DARE, EMBASE, bases de datos HTA, MEDLINE, NHS EED, PsycINFO y PubMed para identificar estudios de calidad de vida. Las estrategias de búsqueda utilizadas combinaron términos de tema para la hiperhidrosis con un filtro de búsqueda reconocido para la "calidad de vida". Se consultó a asesores clínicos para estudios potencialmente relevantes adicionales. Además, se buscó información sobre estudios en curso, investigaciones inéditas o investigaciones reportadas en la

literatura gris buscando los recursos pertinentes en julio de 2016 (incluyendo Conference Proceedings Citation Index: Science (ISI), ClinicalTrials.gov y el Portal de la Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud).

De todos los estudios localizados, se decidieron incluir revisiones sistemáticas de buena calidad, actualizadas y directamente relevantes, si estuvieran disponibles. En ausencia de tal revisión, se incluyeron los estudios contro-



lados aleatorizados (RCT), cuando estuvieran disponibles. Para las intervenciones para las que faltaban pruebas de RCT, se incluyeron no RCT. En ausencia de ensayos controlados, se incluyeron grandes series de casos prospectivos (100 pacientes).

Los datos se extrajeron directamente en una hoja de cálculo estándar, que inicialmente se puso a prueba en una muestra de estudios y se refinó. Los datos extraídos incluían detalles de los métodos de estudio (incluido el diseño del estudio, el país y el año de publicación), las características del paciente (incluida la edad, el sexo, el sitio de tratamiento corporal, los tratamientos previos y la gravedad basal), las intervenciones (incluido el tratamiento tipo, dosis, frecuencia y duración), medidas de resultados relevantes (incluido el dominio de resultados, la herramienta de medición utilizada y los puntos de tiempo de seguimiento) y los resultados. En aquellos estudios en los que faltaban datos se contactó con los autores para completar los mismos. Los datos de los gráficos se extrajeron utilizando Graph Grabber (versión 1.5; Quintessa, Henley-on-Thames, Reino Unido). Toda la extracción de datos se realizó con Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

La evaluación de la calidad de los estudios se llevó a cabo como parte del proceso de extracción de datos utilizando criterios pertinentes para los diseños de estudio incluidos. La calidad de los RCT y de los no RCT se evaluó utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, que se centra en los dominios que se ha demostrado que tienen un impacto en los resultados del ensayo en particular (selección, rendimiento y sesgos de detección y desgaste). No se evaluaron formalmente los estudios sin un grupo de control; sin embargo, se presentaron los detalles del estudio y su impac-

to en la fiabilidad de los resultados. A cada ensayo controlado se le dio un riesgo general de juicio de sesgo: se juzgó que los dominios que tenían una respuesta de "sí" o "no", tenían un bajo riesgo general de sesgo. En cambio, los ensayos que tenían varias respuestas para uno o más dominios clave, fueron calificados como alto riesgo de sesgo.

Las búsquedas electrónicas identificaron un total de 4057 registros: 3572 a partir de las búsquedas de eficacia clínica, 337 a partir de las búsquedas de calidad de vida y 148 registros a partir de las búsquedas de rentabilidad. Los 4057 registros se insertaron en una biblioteca EndNote X8 (Thomson Reuters, CA, EE. UU.). Poco más del 10% de los mismo (423/4057) fueron examinados y se evaluó el nivel concordancia entre los investigadores, lográndose un 96,2% de concordancia (407/423 registros) para la inclusión de los mismos en el estudio.

Se ordenaron los documentos completos de los 435 estudios primarios potencialmente relevantes para su selección de inclusión. Cuatro documentos no estaban disponibles y, por lo tanto, se examinaron 431 registros. De ellos, un total de 276 fueron excluidos por no cumplir criterios. La Tabla 1 presenta los 155 registros que fueron elegibles para ser incluidos en la revisión sistemática. Para cada intervención específica, priorizamos los diseños de estudio más robustos; esto dio lugar a la exclusión de 93 pequeñas series de casos y a cinco estudios adicionales por considerarse de mala calidad.

Finalmente, 48 estudios, identificados por la búsqueda electrónica, se incluyeron en el examen sistemático (informado en 57 documentos); los 57 registros incluidos se resaltan en negrita en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.* 2017. (10)

Study details	Intervention	Study design
<b>Dahl and Glent-Madsen 1989<sup>37</sup></b>	<b>Iontophoresis</b>	<b>RCT</b>
<b>Dolianitis et al. 2004<sup>38</sup></b>	<b>Iontophoresis</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Karakoç et al. 2002<sup>39</sup></b>	<b>Iontophoresis</b>	Case series (n = 112)
<b>Karakoc et al. 2004<sup>40</sup></b>	<b>Iontophoresis</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Shimizu et al. 2003<sup>41</sup></b>	<b>Iontophoresis</b>	<b>RCT</b>
<b>Stolman 1987<sup>42</sup></b>	<b>Iontophoresis</b>	<b>RCT</b>
<b>Na et al. 2007<sup>43</sup></b>	<b>Dry iontophoresis</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Choi et al. 2013<sup>44</sup></b>	<b>Dry iontophoresis</b>	<b>Non-RCT</b>
Akbar et al. 2013 <sup>45</sup>	Iontophoresis	Case series
Chia et al. 2010 <sup>46</sup>	Iontophoresis	Case series
Hölzle and Alberti 1987 <sup>47</sup>	Iontophoresis	Case series
Ohshima et al. 2008 <sup>48</sup>	Iontophoresis	Case series
Shams and Kavanagh 2011 <sup>49</sup>	Iontophoresis	Case series
Wollina et al. 1998 <sup>50</sup>	Iontophoresis	Case series
<b>Hyun et al. 2015<sup>51</sup></b>	<b>Glycopyrrolate</b>	<b>RCT</b>

continued

**Tabla 4.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis. 2017. (10)

Study details	Intervention	Study design
<b>Mehrotra et al. 2014<sup>52</sup></b>	<b>Glycopyrrolate</b>	<b>RCT (linked study to Mehrotra et al. 2015<sup>53</sup>)</b>
<b>Mehrotra et al. 2015<sup>53</sup></b>	<b>Glycopyrrolate wipes</b>	<b>RCT</b>
Hale et al. 2014 <sup>54</sup>	Glycopyrrolate	Case series
Lee et al. 2012 <sup>55</sup>	Glycopyrrolate	Case series
Mackenzie et al. 2013 <sup>56</sup>	Glycopyrrolate cream	Case series
<b>Costa et al. 2014<sup>57</sup></b>	<b>Oxybutynin</b>	<b>RCT</b>
<b>Costa et al. 2015<sup>58</sup></b>	<b>Oxybutynin</b>	<b>RCT (linked study to Costa et al. 2014<sup>57</sup>)</b>
<b>Schollhammer et al. 2015<sup>59</sup></b>	<b>Oxybutynin</b>	<b>RCT</b>
<b>Wolosker et al. 2012<sup>60</sup></b>	<b>Oxybutynin</b>	<b>RCT</b>
Try et al. 2012 <sup>61</sup>	Oxybutynin	Case series
Wolosker et al. 2011 <sup>62</sup>	Oxybutynin	Case series
Wolosker et al. 2011 <sup>63</sup>	Oxybutynin	Case series
Wolosker et al. 2013 <sup>64</sup>	Oxybutynin	Case series
Wolosker et al. 2014 <sup>65</sup>	Oxybutynin	Case series
Wolosker et al. 2014 <sup>66</sup>	Oxybutynin	Case series
Wolosker et al. 2015 <sup>67</sup>	Oxybutynin	Case series
<b>Hund et al. 2004<sup>68</sup></b>	<b>Methantheline bromide</b>	<b>RCT</b>
<b>Müller et al. 2013<sup>69</sup></b>	<b>Methantheline bromide</b>	<b>RCT</b>
Fuchslocher and Rzany 2002 <sup>70</sup>	Methantheline bromide	Case series
<b>Glogau 2007<sup>71</sup></b>	<b>BTX (topical)</b>	<b>RCT</b>
<b>Balzani et al. 2001<sup>72</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Baumann et al. 2005<sup>73</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Baumann et al. 2005<sup>74</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Heckmann et al. 2001<sup>75</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Lowe et al. 2002<sup>76</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Lowe et al. 2007<sup>77</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Lowe et al. 2002<sup>78</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT (linked study to Naumann and Lowe 2001<sup>79</sup>)</b>
<b>Naumann and Lowe 2001<sup>79</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Naumann et al. 2003<sup>80</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Naver et al. 2000<sup>81</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Odderson 2002<sup>82</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Ohshima et al. 2013<sup>83</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Schnider et al. 1997<sup>84</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Schnider et al. 1999<sup>85</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT</b>
<b>Naumann et al. 2002<sup>86</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>RCT (linked study to Naumann and Lowe 2001<sup>79</sup>)</b>
<b>Ibrahim et al. 2013<sup>21</sup></b>	<b>BTX vs. curettage</b>	<b>RCT</b>
<b>Ibrahim et al. 2013<sup>87</sup></b>	<b>BTX vs. curettage</b>	<b>RCT (linked study to Ibrahim et al. 2013<sup>21</sup>)</b>



**Tabla 4.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.* 2017. (10)

Study details	Intervention	Study design
<b>Rajagopal and Mallya 2014<sup>88</sup></b>	<b>BTX vs. iontophoresis</b>	<b>RCT</b>
<b>Heckmann et al. 1999<sup>89</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Yamashita et al. 2008<sup>90</sup></b>	<b>BTX</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Baker 2013<sup>91</sup></b>	<b>BTX vs. glycopyrrolate</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Wachal et al. 2009<sup>92</sup></b>	<b>BTX vs. iontophoresis</b>	<b>Non-RCT</b>
Absar and Onwudike 2008 <sup>93</sup>	BTX	Case series
Maltese et al. 2012 <sup>94</sup>	BTX	SR
Naumann et al. 2013 <sup>14</sup>	BTX	SR
Shayesteh and Nylander 2011 <sup>95</sup>	BTX	SR
Aghaei 2007 <sup>96</sup>	BTX	Case series
Baker and Hansen 2011 <sup>97</sup>	BTX	Case series
Basciani et al. 2014 <sup>98</sup>	BTX	Case series
Bechara et al. 2007 <sup>99</sup>	BTX	Case series
Böger et al. 2000 <sup>100</sup>	BTX	Case series
Campanati et al. 2003 <sup>101</sup>	BTX	Case series
Campanati et al. 2011 <sup>102</sup>	BTX	Case series
Chattopadhyay et al. 2009 <sup>103</sup>	BTX	Case series
Chow and Wilder-Smith 2009 <sup>104</sup>	BTX	Case series
Coutinho dos Santos et al. 2009 <sup>105</sup>	BTX	Case series
D'Epiro et al. 2014 <sup>106</sup>	BTX	Case series
Glaser et al. 2007 <sup>107</sup>	BTX	Case series
Glaser et al. 2015 <sup>108</sup>	BTX	Case series
Glogau 1998 <sup>109</sup>	BTX	Case series
Gregoriou et al. 2010 <sup>110</sup>	BTX	Case series
Hanlon et al. 2006 <sup>111</sup>	BTX	Case series
Hasson et al. 2014 <sup>112</sup>	BTX	Case series
Heckmann et al. 1998 <sup>113</sup>	BTX	Case series
Ito et al. 2011 <sup>114</sup>	BTX	Case series
James et al. 2005 <sup>115</sup>	BTX	Case series
Karlqvist et al. 2014 <sup>116</sup>	BTX	Case series
Karlqvist et al. 2015 <sup>117</sup>	BTX	Case series
Kinkelin et al. 2000 <sup>118</sup>	BTX	Case series
Kouris et al. 2014 <sup>119</sup>	BTX	Case series
Kouris et al. 2014 <sup>120</sup>	BTX	Case series
Kouris et al. 2015 <sup>121</sup>	BTX	Case series
Krogstad et al. 2004 <sup>122</sup>	BTX	Case series
Krogstad et al. 2005 <sup>123</sup>	BTX	Case series

continued

**Tabla 4.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis. 2017. (10)*

Study details	Intervention	Study design
Lowe <i>et al.</i> 2003 <sup>124</sup>	BTX	Case series
Moffat <i>et al.</i> 2009 <sup>125</sup>	BTX	Case series
Naumann <i>et al.</i> 1998 <sup>126</sup>	BTX	Case series
Naver <i>et al.</i> 1999 <sup>127</sup>	BTX	Case series
Swartling <i>et al.</i> 2001 <sup>128</sup>	BTX	Case series
Nelson <i>et al.</i> 2005 <sup>129</sup>	BTX	Case series
Ogden <i>et al.</i> 2009 <sup>130</sup>	BTX	Case series
Paracka <i>et al.</i> 2015 <sup>131</sup>	BTX	Case series
Pérez-Bernal <i>et al.</i> 2005 <sup>132</sup>	BTX	Case series
Pinelli <i>et al.</i> 2000 <sup>133</sup>	BTX	Case series
Rosell <i>et al.</i> 2013 <sup>134</sup>	BTX	Case series
Salmanpoor and Rahmanian 2002 <sup>135</sup>	BTX	Case series
Scamoni <i>et al.</i> 2012 <sup>136</sup>	BTX	Case series
Schnider <i>et al.</i> 2001 <sup>137</sup>	BTX	Case series
Shelley <i>et al.</i> 1998 <sup>138</sup>	BTX	Case series
Solish <i>et al.</i> 2005 <sup>139</sup>	BTX	Case series
Solomon and Hayman 2000 <sup>140</sup>	BTX	Case series
Vadoud-Seyedi 2004 <sup>141</sup>	BTX	Case series
von Rhein <i>et al.</i> 2004 <sup>142</sup>	BTX	Case series
Weber <i>et al.</i> 2005 <sup>143</sup>	BTX	Case series
Wollina and Karamfilov 2001 <sup>144</sup>	BTX	Case series
Paracka <i>et al.</i> 2015 <sup>145</sup>	BTX	Case series
Wollina <i>et al.</i> 2002 <sup>146</sup>	BTX	Case series
<b>Tronstad <i>et al.</i> 2014<sup>147</sup></b>	<b>Liposuction curettage</b>	<b>RCT</b>
<b>Rompel and Scholz 2001<sup>148</sup></b>	<b>Curettage vs. BTX</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Jemec 1975<sup>149</sup></b>	<b>Curettage vs. excision</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Bechara <i>et al.</i> 2008<sup>150</sup></b>	<b>Liposuction curettage vs. excision vs. Shelley's procedure</b>	<b>RCT</b>
<b>Leclere <i>et al.</i> 2015<sup>24</sup></b>	<b>Liposuction curettage vs. laser epilation</b>	<b>RCT</b>
Darabaneanu <i>et al.</i> 2008 <sup>151</sup>	Curettage	Case series
Feldmeyer <i>et al.</i> 2015 <sup>152</sup>	Curettage	Case series
Proebstle <i>et al.</i> 2002 <sup>153</sup>	Curettage	Case series
<b>Bechara <i>et al.</i> 2008<sup>154</sup></b>	<b>Liposuction curettage</b>	<b>Non-RCT</b>
<b>Ottomann <i>et al.</i> 2007<sup>155</sup></b>	<b>Liposuction curettage vs. BTX</b>	<b>Non-RCT</b>
Hasche <i>et al.</i> 1997 <sup>156</sup>	Liposuction	Case series
Bechara <i>et al.</i> 2007 <sup>157</sup>	Liposuction curettage	Case series
Bechara <i>et al.</i> 2007 <sup>158</sup>	Liposuction curettage	Case series

**Tabla 4.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.* 2017. (10)

Study details	Intervention	Study design
<b>Bechara et al. 2012<sup>25</sup></b>	<b>Laser epilation</b>	<b>RCT</b>
<b>Letada et al. 2012<sup>26</sup></b>	<b>Laser epilation</b>	<b>RCT</b>
Caplin 2013 <sup>159</sup>	Laser	Case series
Chasin 2012 <sup>160</sup>	Laser	Case series
Fratila and Reckmeyer 2014 <sup>161</sup>	Laser	Case series
Goldman and Wollina 2008 <sup>162</sup>	Laser	Case series
Hoffmann 2012 <sup>163</sup>	Laser	Case series
Katz and Cangello 2014 <sup>164</sup>	Laser	Case series
Kim et al. 2010 <sup>165</sup>	Laser	Case series
Penrose et al. 2011 <sup>166</sup>	Laser	Case series
Yanes 2013 <sup>167</sup>	Laser	Case series
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015 <sup>168</sup>	Laser	SR
Tataru and Avram 2013 <sup>169</sup>	Laser assisted lipolysis	Case series
<b>Abtahi-Naeini et al. 2015<sup>170</sup></b>	<b>Fractionated microneedle radiofrequency</b>	<b>Case series (linked study to Fatemi Naeini et al. 2015<sup>28</sup>)</b>
<b>Fatemi Naeini et al. 2015<sup>28</sup></b>	<b>Fractionated microneedle radiofrequency</b>	<b>Non-RCT</b>
Kim et al. 2013 <sup>171</sup>	Fractionated microneedle radiofrequency	Case series
<b>Glaser et al. 2012<sup>27</sup></b>	<b>Microwave</b>	<b>RCT</b>
<b>Kilmer et al. 2011<sup>172</sup></b>	<b>Microwave</b>	<b>RCT (linked study to Glaser et al. 2012<sup>27</sup>)</b>
Hong et al. 2012 <sup>173</sup>	Microwave	Case series
Lee et al. 2013 <sup>174</sup>	Microwave	Case series
Lupin et al. 2011 <sup>175</sup>	Microwave	Case series
Lupin et al. 2012 <sup>176</sup>	Microwave	Case series
Lupin et al. 2014 <sup>177</sup>	Microwave	Case series (linked study to Hong et al. 2012 <sup>173</sup> )
<b>Nestor and Park 2014<sup>29</sup></b>	<b>Microfocused ultrasound</b>	<b>RCT (two RCTs reported in one publication)</b>
<b>Nestor and Park 2012<sup>178</sup></b>	<b>Microfocused ultrasound</b>	<b>RCT (linked study to Nestor and Park 2014<sup>29</sup>)</b>
<b>Nestor and Park 2013<sup>179</sup></b>	<b>Microfocused ultrasound</b>	<b>RCT (linked study to Nestor and Park 2014<sup>29</sup>)</b>
<b>Nestor and Park 2013<sup>180</sup></b>	<b>Microfocused ultrasound</b>	<b>RCT (linked study to Nestor and Park 2014<sup>29</sup>)</b>
Pinson et al. 2014 <sup>181</sup>	Radiofrequency device	Case series
Commons and Lim 2009 <sup>182</sup>	VASER ultrasound	Case series
Nicholas et al. 2015 <sup>183</sup>	Dermatology and surgery	SR

SR, systematic review.

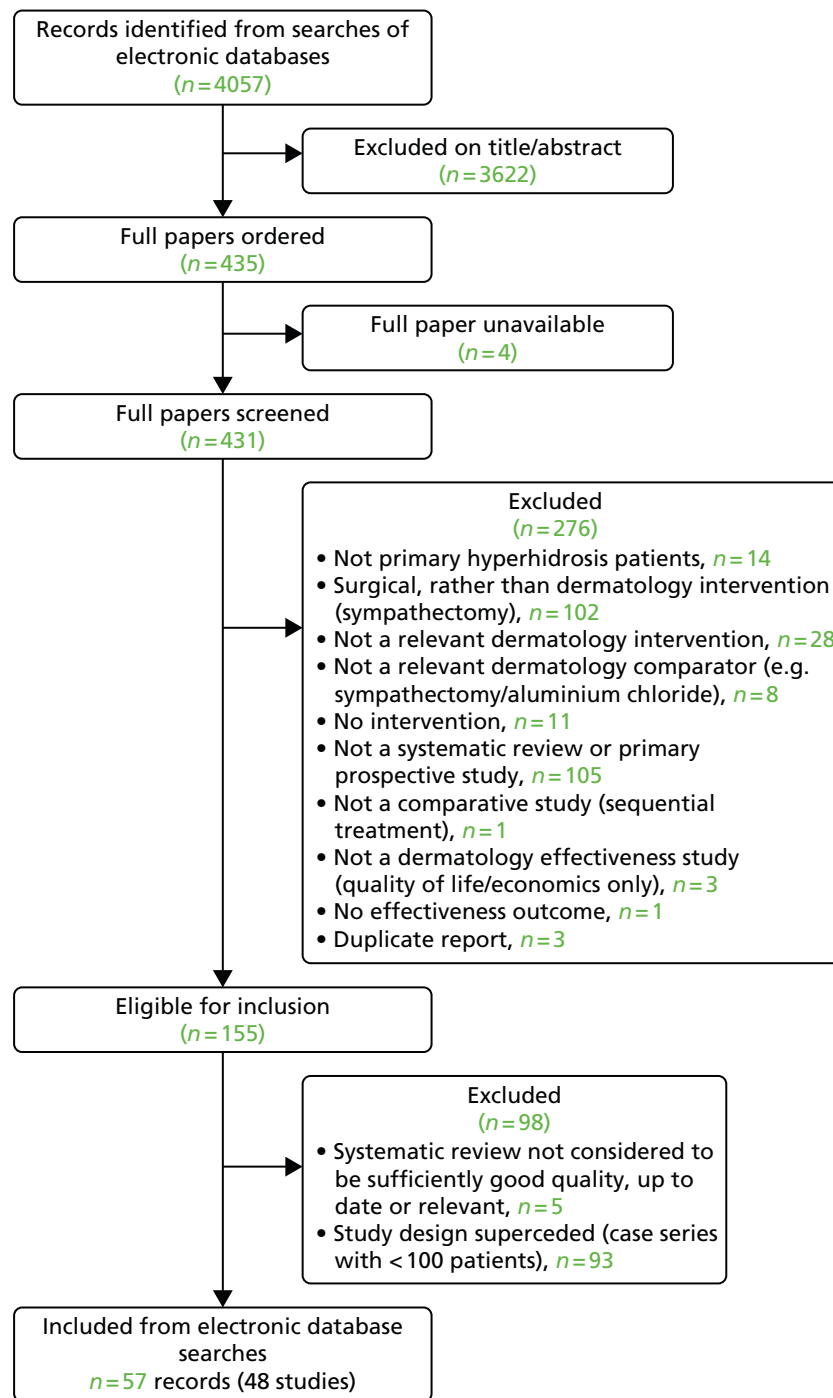
**Note**

Studies highlighted in bold were included in the review ( $n = 48$  studies reported in 57 papers).

En la Figura 1 se presenta el flujo de estudios a través del proceso de selección del estudio a partir de las principales búsquedas.

De los estudios incluidos, 32 fueron TRC, 17 no RCT y un estudio de serie de casos. Los tamaños de las muestras oscilaron entre 472 y 339,69. Se incluyeron estudios de 23 paí-

ses (Alemania, Reino Unido, Dinamarca, Austria, Polonia, Suecia, Francia, Italia, Noruega, otros países europeos, EEUU, Brasil, Japón, Corea del Sur, Turquía, India, Irán y Australia). Hay que tener en cuenta que la diferencia de clima entre los países puede no representar el grado de hiperhidrosis.



**FIGURE 1** Flow diagram of the study selection process.

**Figura 1.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.* 2017. (10)

Los estudios se publicaron entre 1975 y 2016 (42 de ellos a partir del 2000 y 19 a partir del 2010). La mayoría de los pacientes incluidos eran adultos, aunque 10 estudios incluyeron un pequeño número de participantes de <18 años. La mayoría de los pacientes eran mujeres a pesar de que gran parte de los estudios incluía ambos sexos.

En aquellos estudios que incluían la gravedad de la hiperhidrosis, (31 del total), la puntuación según la escala HDSS era de 3 o 4 puntos.

El lugar de la hiperhidrosis difería en función de las diferentes intervenciones. Todos los estudios de iontoforesis incluyeron pacientes con hiperhidrosis palmar, algunos de los cuales también tenían hiperhidrosis plantar. Los de curetaje, depilación láser, radiofrecuencia fraccionada de microagujas, microondas y ultrasonido incluyeron sólo pacientes con hiperhidrosis axilar. Los de BTX incluyeron aquellos con hiperhidrosis axilar y en algunos de ellos también palmar. Aquellos sobre el glicopirrolato tópico, incluyeron los de hiperhidrosis de axilar y en la frente. Los



**Tabla 5.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis. 2017. (10)*

Intervention	Iontophoresis <sup>a</sup>	Topical glycopyrrolate	Oxybutynin	Methanetheline bromide	BTX	Curettage <sup>b</sup>	Laser epilation	Radical excision	Shelley's procedure	Fractionated microneedle radiofrequency	Microwave	Ultrasound	Placebo	No treatment
Iontophoresis <sup>a</sup>	2 <sup>c</sup>				2								3	2
Topical glycopyrrolate					1								2	1
Oxybutynin													3	
Methanetheline bromide													2	
BTX	2	1				4							13	4
Curettage <sup>b</sup>					4	2 <sup>d</sup>	1 <sup>e</sup>	2	1					
Laser epilation						1 <sup>e</sup>	1							2
Radical excision						2								
Shelley's procedure						1								
Fractionated microneedle radiofrequency													1	
Microwave													1	
Ultrasound													2	
Placebo	3	2	3	2	13					1	1	2		
No treatment	2	1			4		2							

a Includes iontophoresis with tap water, anticholinergics and dry-type iontophoresis.  
b Includes curettage, suction curettage, tumescent suction curettage, curettage with aggressive shaving and curettage combined with laser therapy.  
c Iontophoresis vs. iontophoresis with an anticholinergic.  
d Comparisons between curettage and tumescent suction curettage, or curettage with aggressive shaving.  
e Laser epilation vs. laser epilation with curettage.

de bromuro de methanline incluyeron los de hiperhidrosis axilar y/o palmar y los estudios de oxibutinina incluyeron aquellos de hiperhidrosis axilar y palmar.

En la mayoría de los estudios comparativos, la intervención se comparó con placebo, aunque en otros la comparativa era con otros tratamientos (Tabla 5). Los resultados evaluados en los estudios incluyeron la gravedad de la enfermedad, la tasa de sudor, la eficacia notificada por el paciente, la calidad de vida, la satisfacción y los acontecimientos adversos. Sin embargo, los métodos de evaluación de los resultados variaron entre los diferentes estudios (gravimetría, prueba de almidón de yodo, escala de HDSS, etc).

Del total de los estudios seleccionados, 24 eran de doble ciego, el resto o se desconocía o no se habían realizado con doble ciego por lo que el riesgo de sesgo era mayor.

Tras evaluar el riesgo de sesgo de todos los estudios se concluyó que solo uno de ellos (un RCT que comparaba la toxina botulínica tipo A (BTX-A) con placebo en 145 pacientes con hiperhidrosis axilar) fue calificado como que tenía un bajo riesgo general de sesgo. Cinco estudios obtuvieron una puntuación razonablemente bien en la evaluación del riesgo de sesgo y el resto se consideraron o con gran riesgo de sesgos o difícil de establecer el mismo.

En cuanto a los resultados de los estudios incluidos en la revisión, se analizaron individualmente por los diferentes tratamientos:

### Iontoforesis

Se incluyeron Diez estudios de iontoforesis (cuatro fueron RCT, cinco no-RCT y uno fue una serie de casos). El riesgo de sesgo se consideró alto en siete estudios y no claro en tres.

Se realizaron dos estudios en Corea del Sur y dos en Turquía. Los otros estudios se realizaron en Australia, Dinamarca, India, Japón, Polonia y Estados Unidos.

El tamaño de la muestra de estudio osciló entre 10 y 112 participantes. Todos los estudios incluyeron adultos y algunos también reclutaron pacientes de edad <18 años. Todos los estudios incluyeron hombres y mujeres, aunque la mayoría de los participantes fueron mujeres.

La gravedad basal de la enfermedad sólo se notificó en tres estudios; siendo puntuaciones del HDSS de 3 a 4, lo que resultó en una discapacidad social u ocupacional importante.

Hubo una serie de diferencias en las intervenciones que se utilizaron. La mayoría de los estudios utilizaron iontoforesis con agua del grifo en al menos un grupo, aunque dos estudios evaluaron dispositivos portátiles de tipo seco. La frecuencia de las sesiones de iontoforesis varió en todos los estudios, que van de una vez al día a una vez por semana, y la corriente eléctrica utilizada osciló entre 0 y 30mA.

Tres estudios muy pequeños (dos RCT de 11 y 18 pacientes, una serie temporal interrumpida) compararon la **iontoforesis de agua del grifo con un placebo**:

El estudio de Dahl y Glent-Madsen fue un RCT que incluyó 11 pacientes adultos (iontoforesis vs placebo). El tratamiento inicial implicó sesiones de 15 minutos, repetidas de una a cinco veces por semana y continuó hasta que se reportó un "buen efecto subjetivo". Después del tratamiento inicial (duración no reportada), seis pacientes continuaron tratamiento cada dos semanas. La eficacia se evaluó con gravimetría, después del tratamiento inicial

y después de 3 meses de tratamiento de mantenimiento. Después del tratamiento inicial, la mediana de la diferencia entre la mano tratada y la mano placebo en la reducción del sudor fue del 32%, favoreciendo la mano tratada ( $p < 0.01$ ). Los seis pacientes que continuaron el tratamiento de mantenimiento tuvieron una reducción del 81% (mediana) en la sudoración desde el inicio a los 3 meses ( $p < 0.05$ ). No se observaron acontecimientos adversos.

Stolman publicó un ensayo aleatorizado controlado con placebo que evaluó la iontoforesis de agua del grifo en la palma de la mano durante 20 minutos, tres veces por semana, durante 3 semanas, en 18 adultos. La sudoración se evaluó con la prueba de almidón de yodo. Al final del tratamiento, el 83% de los pacientes experimentaron una "reducción marcada" de la sudoración en la mano tratada, mientras que no se notó ningún cambio en la mano no tratada. No se notificaron eventos adversos graves.

El estudio de Karakoc et al. fue de serie temporal interrumpida de casos que incluyó 15 pacientes que recibieron una iontoforesis de baja intensidad con agua del grifo (diseñada como placebo), durante 15 minutos, ocho veces durante 28 días en ambas manos, seguida de iontoforesis a mayores intensidades (con agua del grifo) 1 semana después. La sudoración se evaluó mediante gravimetría hasta 1 semana después del final de cada tratamiento. No hubo reducción en la sudoración 1 semana después del final del placebo, pero hubo una reducción estadística y clínicamente significativa en la sudoración 1 semana después de la terapia de iontoforesis (reducción media del 88% en la sudoración desde el inicio, de  $3,1 \times 0,4$  g/hora a  $0,4 \times 0,1$  g/hora en la mano derecha y de  $3,2 \times 0,3$  g/hora a  $0,4 \times 0,1$  g/hora en la mano izquierda). No se notificaron datos sobre acontecimientos adversos.

En dos pequeños ensayos no aleatorios compararon un dispositivo de iontoforesis de tipo "seco" en una mano con ausencia de tratamiento en la otra mano: El estudio publicado por Na et al. fue no aleatorizado y se evaluó la eficacia de un dispositivo de iontoforesis manual "seco" en una muestra de diez pacientes. Las instrucciones fueron las de sostener el dispositivo con una mano durante 30 minutos al día durante 1 semana, luego cada dos días durante otra semana. La otra mano no recibió tratamiento. Los resultados se evaluaron con gravimetría hasta 28 días después del inicio. Hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) en la reducción del sudor desde el inicio favoreciendo la mano tratada al final del tratamiento (43% frente a 2%). A las 2 semanas de seguimiento también hubo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción media del sudor desde el inicio favoreciendo la intervención (18% vs. 2%), aunque no está claro si este resultado también puede considerarse clínicamente significativo. Los autores afirmaron que no hubo acontecimientos adversos graves.

El otro pequeño ensayo incluido fue el de Choi et al. que publicaron un estudio no aleatorizado que evaluó un dispositivo de mano "seco" similar. Veintitrés pacientes recibieron instrucciones de sostener el dispositivo con la mano izquierda durante 20 minutos diarios durante 4 semanas. La mano derecha no recibió tratamiento. La eficacia fue evaluada por gravimetría, Evaluación Global del Investigador (IGA), Evaluación de Satisfacción del Paciente y capacitan-

cia de hidratación. La mejora en la IGA y la capacitancia de hidratación de 2 a 8 semanas de seguimiento y después de 8 semanas fue significativamente mayor en la palma tratada que en la mano no tratada ( $p < 0.05$ ), pero la importancia clínica de este hallazgo no está clara debido a la falta de informes. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las dos palmas en gravimetría y la evaluación de la satisfacción del paciente. No hubo eventos adversos graves.

Dos estudios **compararon la iontoforesis con la toxina botulínica en la hiperhidrosis palmar** (un RCT, un no RCT):

Rajagopal y Mallya compararon la eficacia de la iontoforesis con BTX (formulación BTX-A) para la palma de las manos en un RCT de 60 pacientes. Treinta participantes fueron aleatorizados a sesiones de iontoforesis (2-10 minutos) combinadas con cloruro de aluminio tópico (20% loción) tres veces por semana durante 4 semanas, y 30 pacientes recibieron inyecciones de BTX-A [100 unidades (U) por palma]. La eficacia se evaluó 4 semanas después de la intervención con HDSS. Los participantes sin una mejora de la puntuación de HDSS desde el inicio a las 4 semanas se cruzaron al otro grupo durante otras 4 semanas y aquellos con mejoría en HDSS fueron seguidos en el mismo grupo durante 6 meses. A las 4 semanas, la proporción de reportajes de una mejora en el HDSS de 2 puntos fue del 57% en el grupo BTX-A, en comparación con el 27% en el grupo de la iontoforesis. Esta diferencia fue clínica y estadísticamente significativa ( $p = 0,037$ ). Entre los que no responden, la tasa de mejora fue significativamente mayor en aquellos que cambiaron de iontoforesis a BTX-A que en aquellos que cambiaron de BTX-A a iontoforesis. El estudio informó que la duración del efecto en los respondedores fue mayor con BTX que con la iontoforesis más la terapia tópica. Hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de la BTX-A (80% frente a 47%;  $p = 0,037$ ). No hubo eventos adversos graves. Se notificaron dolor leve a moderado (n=8) y debilidad motora temporal leve (n=1) en el grupo BTX-A.

Wachal et al. llevaron a cabo un estudio no aleatorizado de 86 adultos con hiperhidrosis palmar. Los participantes recibieron una de las tres intervenciones: iontoforesis (n=28), BTX-A (n=22) o simpatectomía (n=36). Los pacientes con iontoforesis recibieron tratamiento durante 20 minutos cada 2-3 días. No se informó de la duración total del tratamiento. La eficacia y la disposición para someterse a cada tratamiento fueron evaluadas por los pacientes con un seguimiento de 1, 6 y 12 meses, de tal forma que el porcentaje de pacientes que evaluaron el tratamiento como bueno/muy bueno fue mayor en el grupo BTX-A que en el grupo de iontoforesis (90,9% frente a 35,7%). Los autores informaron que no hubo efectos adversos asociados con la iontoforesis y no se notificaron datos de eventos adversos para el grupo BTX-A.

Dos estudios (un RCT, un no RCT) **compararon la iontoforesis sola con la iontoforesis combinada con terapia anticolinérgica oral (oxibutinina)**:

Shimizu et al. llevaron a cabo un RCT de 52 pacientes adultos aleatorizados a uno de los tres tratamientos para la

hiperhidrosis palmo-plantar: iontoforesis con corriente alterna (AC), iontoforesis (AC) más oxibutinina oral (4mg/día) o iontoforesis con corriente continua (DC). La terapia con iontoforesis se administró durante 30 minutos una vez a la semana tanto en manos como en pies. La eficacia se midió por gravimetría y los resultados se presentaron después de hasta 15 sesiones de tratamiento. Hubo una reducción media estadística y clínicamente significativa con respecto al valor basal en los tres grupos de tratamiento desde después del segundo tratamiento ( $p < 0.05$ ), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la eficacia entre los grupos de tratamiento al final del seguimiento (grupo de CA de 0,73 a  $< 0,25 \text{mg/cm}^2/\text{minuto}$ ; AC+oxibutinina de 0,81 a  $< 0,25 \text{mg/cm}^2/\text{minuto}$ ; Grupo de DC no reportado). No se notificaron eventos adversos que no fueran pequeñas vesículas en las palmas en el grupo de CC (n-5) y la boca y los ojos secos en el grupo que recibió oxibutinina (n-2).

Dolianitis et al. llevaron a cabo un estudio de comparación no aleatorizado de ciego simple en el que los pacientes actuaron como su propio control, comparando la iontoforesis más una solución de glicopirrolato con iontoforesis estándar con agua del grifo solamente. Todos los pacientes se sometieron a dos sesiones de tratamiento. Una parte de los pacientes fue tratada con iontoforesis más una solución de glicopirrolato al 0,05% y la otra parte recibió iontoforesis más agua del grifo solamente durante 10 minutos. En una segunda visita, ambas palmas o plantas fueron tratadas durante 10 minutos con 0,05% de solución de glicopirrolato. El intervalo entre ambas visitas fue de entre 2 y 3 semanas para la mayoría de los participantes. La autoevaluación diaria del paciente se utilizó para ver la mejoría de la hiperhidrosis (número total de días durante los cuales las manos estaban totalmente secas). La intervención que resultó más eficaz fue en aquellos que se administró glicopirrolato en ambas manos y palmas (11 días, rango de 0 a 31 días), seguido de glicopirrolato unilateral (5 días, rango de 0 a 17 días) y agua del grifo (3 días, rango de 0 a 15 días). La incidencia de sequedad de boca/dolor (n-8) fue mayor después del glicopirrolato bilateral que después del tratamiento unilateral. Los autores informaron que no hubo otros acontecimientos adversos.

Por último, se incluyó también una serie de casos publicada por Karakoo et al. en la que participaron 112 pacientes que recibieron iontoforesis para ambas manos, ocho veces durante 28 días. La sudoración se evaluó mediante gravimetría 20 días después del final del tratamiento. Se notificó una reducción estadísticamente significativa del sudor desde el punto de partida para el 81% de los participantes y no hubo eventos adversos graves.

Tras la evaluación se concluye que la iontoforesis en comparación con placebo o con la ausencia de tratamiento mejora la hiperhidrosis. Parece que, si la iontoforesis es combinada con terapia anticolinérgica, da lugar a una mayor duración de efecto. En cuanto a la comparativa con la BTX, a pesar de que la evidencia que existe es de muy baja calidad, sugiere que la iontoforesis es menos eficaz que las inyecciones de BTX para reducir los síntomas de la hiperhidrosis palmar a corto plazo y que la duración del efecto después del final del tratamiento es más corta que con BTX.

### **Glicopirrolato (tópico)**

Se incluyeron tres estudios de glicopirrolato tópico, incluidos dos RCT y uno no RCT. El riesgo de sesgo se consideró alto en todos los resultados notificados.

Se realizaron estudios en el Reino Unido, los EE. UU. y Corea del Sur; por lo tanto, las poblaciones de dos de los estudios pueden no ser representativas de los pacientes de hiperhidrosis en el Reino Unido, en particular debido a las diferencias en el clima. Los estudios fueron recientes, publicados entre 2013 y 2015.

Todos los estudios incluyeron principalmente adultos, con edades que van desde los 17 a los 68 años. En dos de los estudios, la mayoría de los pacientes fueron mujeres, mientras que, en el restante, su mayoría fueron varones.

La gravedad basal de la enfermedad se identificó siendo puntuaciones del HDSS de 3 a 4, lo que resultó en una discapacidad social u ocupacional importante.

La duración, la dosis y la intensidad del tratamiento variaron en todos los estudios. Las dosis diarias oscilaron entre 2% y 4%. Dos de los estudios compararon dos dosis diferentes, así como en comparación con un grupo de tratamiento sin administrar glicopirrolato. El fármaco se administró directamente a las axilas en dos estudios y en la cara en el otro. No hubo estudios de glicopirrolato oral.

En dos estudios RCT pequeños, se **comparó el efecto del glicopirrolato tópico con placebo en la hiperhidrosis axilar** durante 4 semanas o la cara durante 10 días:

Mehrotra et al.<sup>53</sup> llevaron a cabo un ensayo aleatorizado de tres brazos que comparó 4 semanas de tratamiento diario con toallitas de glicopirrolato para hiperhidrosis axilar (grupo del 4% o grupo del 2%) con placebo en 38 pacientes. La eficacia se evaluó con HDSS y gravimetría. Al final de la semana 4, los pacientes que recibieron glicopirrolato experimentaron una reducción estadística y clínicamente significativa de la sudoración desde el inicio (glicopirrolato 4%, reducción del 59%; glicopirrolato del 2%, 48% de reducción), y esto fue significativamente mayor que la reducción lograda en el grupo tratado con placebo (16%). También hubo una proporción significativamente mayor de respondedores (es decir, reducción de la puntuación de HDSS de 2 puntos) en los grupos de glicopirrolato (glicopirrolato 4%, 50%; glicopirrolato 2%, 35%) que en el grupo placebo (9%).

Las tasas de eventos adversos fueron similares entre grupos, aunque parece que la visión borrosa, la sequedad de boca y las molestias en el lugar de aplicación eran más frecuentes en los grupos que recibían tratamiento activo.

En el estudio de Hyun et al., 39 pacientes fueron tratados con glicopirrolato tópico al 2% en la mitad de la frente, mientras que la otra mitad de la frente fue tratada con un placebo. La eficacia se evaluó con gravimetría y HDSS. Al final del tratamiento de 10 días, hubo una diferencia estadísticamente significativa del 37% [desviación estándar (SD) 11,4%] en la reducción de la tasa de producción de sudor favoreciendo la intervención frente al placebo ( $p < 0.025$ ). No hubo diferencia en el cambio medio con

respecto al valor basal en las puntuaciones de HDSS entre el tratamiento y el placebo. Un paciente notificó un dolor de cabeza transitorio después de la intervención y no se notificaron otros eventos adversos.

Se identificó un único estudio que **comparaba la eficacia del Glicopirrolato tópico con la de la toxina botulínica tipo A**. En la publicación se dividió un grupo de 40 pacientes con hiperhidrosis axilar en cuatro grupos: a uno de ellos se le pautó glicopirrolato 2%, a otros al 1%, a otra, inyecciones de BTX-A y al último ningún tratamiento. La eficacia se evaluó utilizando HDSS. A las 6 semanas siguientes al tratamiento, los pacientes que habían recibido glicopirrolato 1% tuvieron menos mejoría en las puntuaciones de HDSS con el grupo BTX; la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), aunque no estaba claro si también era clínicamente significativa. No hubo diferencia significativa entre el glicopirrolato 2% y el BTX-A.

En general, hay evidencia de muy baja calidad que sugiere un beneficio a corto plazo de glicopirrolato tópico para hiperhidrosis axilar y facial. No se encontró evidencia para otros sitios de tratamiento.

### **Oxibutinina**

Se incluyeron tres RCT de oxibutinina controlados con placebo. El riesgo de sesgo se consideró poco claro para los tres estudios.

Los estudios se realizaron en Francia y Brasil y fueron recientes, ya que se publicaron entre 2012 y 2015. Se incluyeron pacientes adultos, con edades que oscilaban entre los 18 y los 62 años. Un estudio incluyó sólo a pacientes femeninas, y los otros dos incluyen ambos sexos, siendo la mayoría mujeres. Los criterios de inclusión relativos a la gravedad basal de la enfermedad de los pacientes se notificaron en sólo uno de los estudios. Sin embargo, uno de los otros estudios informó que los pacientes tenían hiperhidrosis persistente a pesar de una simpatectomía previa.

En los tres estudios, la oxibutinina oral se prescribió en dosis progresivamente crecientes (a partir de 2,5 mg al día) durante todo el período de tratamiento, que duró 30 días en un estudio y 6 semanas en los otros dos. La dosis máxima prescrita fue 7,5 mg al día en un estudio y 10mg diarios en los otros dos.

La mayoría de los pacientes en un estudio tenían hiperhidrosis generalizada, mientras que los otros dos se centraron en partes específicas del cuerpo (incluyendo axilar, palmar y palmar).

Schollhammer et al. randomised publicó una comparativa de los resultados de la administración de oxibutinina en 32 pacientes vs placebo en los 30 restantes. La eficacia se evaluó utilizando HDSS. Al final del período de tratamiento, el porcentaje de participantes con una mejora en la puntuación del SRAS de 2 puntos fue mayor en el grupo de tratamiento (43%) que el grupo placebo (7%). Esta diferencia fue relativamente pequeña pero estadísticamente significativa. La boca seca fue significativamente más frecuente en el grupo de oxibutinina (41%) que en el grupo placebo (11%) ( $p < 0.01$ ).

Wolosker et al. aleatorizaron 25 pacientes a un grupo de oxibutinina y 25 pacientes a un grupo placebo. El estudio reportó grandes diferencias estadísticamente significativas en la mejora que favorecen la oxibutinina al final del tratamiento. Sin embargo, la proporción de pacientes que notificaron sequedad de boca moderada o grave fue significativamente mayor en el grupo de intervención (35%) que en el grupo placebo (9%) ( $p = 0,038$ ).

Costa et al. incluyeron pacientes con hiperhidrosis plantar persistente a pesar de someterse a una simpatectomía >6 meses antes. El estudio incluyó 16 pacientes al grupo tratado con oxibutinina oral y a 16 al grupo placebo. Hubo una mejora con respecto a las mediciones basales en la sudoración del pie (reducción del 38% en el grupo tratado frente al 9% en el grupo placebo) al final de 30 días de tratamiento que fue estadísticamente significativa sólo en el grupo de oxibutinina, aunque la relevancia clínica de estos resultados puede ser limitada. También se notificaron reducciones estadística y clínicamente significativas en el sudor de las manos, la espalda y el abdomen. Las puntuaciones de calidad de vida mejoraron significativamente desde el inicio ( $p = 0,001$ ) en el grupo de oxibutinina (de "muy bueno" al inicio a "excelente" en el seguimiento), pero no en el grupo placebo, aunque la relevancia clínica de estos resultados no está clara. En cuanto a los efectos adversos, la boca seca fue una constante (100% vs. 44%), estreñimiento (31% vs. 6%) somnolencia (18% vs. 6%) eran todos más comunes en el grupo de oxibutinina que en el grupo placebo.

En general, hay evidencia de baja calidad que sugiere un pequeño beneficio a corto plazo de la oxibutinina en los síntomas de la hiperhidrosis y una mejora a corto plazo en la calidad de vida en comparación con placebo. No hay pruebas suficientes para indicar si la eficacia de la oxibutinina difiere según el área objetivo. La oxibutinina se asocia con una alta incidencia de eventos adversos, particularmente sequedad en la boca.

### **Methantheline bromide**

Se incluyeron dos RCT controlados con placebo de bromuro de methanline oral: El riesgo de sesgo se consideró alto en todos los resultados.

Ambos estudios se realizaron en Alemania. Los estudios se publicaron en 2004 y 2013. Uno de ellos incluía adultos con un rango de edad de 18 a 54 años, la mayoría de los cuales eran mujeres. El otro no informó del rango de edad ni del sexo de los pacientes incluidos. Ambos estudios incluían pacientes con hiperhidrosis axilar y/o palmar. En uno de ellos la prescripción de bromuro de methanline oral fue a una dosis de 50 mg dos veces al día durante 4 semanas, mientras que el otro se prescribió a una dosis de 50 mg tres veces al día durante 4 semanas.

M'ller et al. evaluaron la eficacia de un curso de 4 semanas de 50mg de methanline tres veces al día, utilizando gravimetría, HDSS y DLQI (calidad de vida). Las tasas de sudor axilar se redujeron significativamente al final del tratamiento en el grupo de intervención en comparación con placebo (grupo de intervención: reducción del 41%, de 168-146 mg por 5 minutos al inicio a 99-98 mg por 5



minutos en el día 28; grupo placebo: 19% de reducción, de 161-119 mg por 5 minutos al inicio a 130-119 mg por 5 minutos en el día 28;  $p < 0.0013$ ), pero el estudio no encontró diferencias en el sudor palmar. También hubo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de las puntuaciones de HDSS entre grupos, favoreciendo el bromuro de methantheline. También se notificó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la puntuación de DLQI que favoreciera al grupo de intervención (grupo de intervención: 6,9 puntos de reducción, de 16,6 a 5,3 al inicio a 9,7 a 6,8 en el día 28; grupo placebo: reducción de 4,2 puntos, de 16,4 a 5,6 a 12,2 a 6,9 en el día 28). Sin embargo, las mejoras en la puntuación de HDSS y DLQI fueron pequeñas en comparación con placebo y pueden no ser clínicamente significativas. El evento adverso más frecuente fue la sequedad de boca, que se produjo significativamente más a menudo en el grupo de intervención (88 eventos) en comparación con el grupo placebo (28 eventos). Veintiún eventos fueron registrados como graves, aunque los autores no reportaron tasas por grupo o qué eventos pueden haber estado relacionados con el medicamento del estudio.

Hund et al. evaluaron la eficacia de un curso de 4 semanas de 50 mg de methanline dos veces al día utilizando gravimetría. Informaron de una reducción estadísticamente significativa de la sudoración axilar desde el inicio al final del tratamiento en pacientes asignados al bromuro de methanline [reducción del 40%, de 89,2 (SD 73,4) mg/minuto a 53,3 (SD 48,7) mg/minuto], en comparación con ningún cambio en el grupo placebo. La diferencia entre el fármaco y el placebo fue clínicamente significativa. No hubo diferencias en la reducción de la sudoración palmar entre el grupo de intervención y el grupo placebo a las 4 semanas. La incidencia de síntomas de boca seca fue significativamente mayor en el grupo de intervención que en el grupo placebo (grupo de intervención: 47,8% en la semana 2 y 34,8% en la semana 4; grupo placebo: 11,1% en la semana 2 y 5,6% en la semana 4: diferencia entre grupos significativa en  $p < 0,02$ ).

En general, hay evidencia de baja calidad que, en comparación con placebo, el bromuro de methantheline tenga un efecto positivo a corto plazo sobre los síntomas de hiperhidrosis axilar y la calidad de vida, aunque este efecto es pequeño y puede no ser clínicamente significativo. No hay evidencia de que el bromuro de methantheline mejore los síntomas palmares o de cualquier otra parte del cuerpo. Hay evidencia que sugiere que el bromuro de methantheline está asociado con una alta incidencia de síntomas de sequedad en la boca.

### **Toxina botulínica (tópica)**

Un estudio muy pequeño evaluó la eficacia de BTX aplicado tópicamente para la hiperhidrosis axilar: El riesgo de sesgo se consideró poco claro. En el estudio de Glogau, 12 pacientes tuvieron una axila asignada aleatoriamente para recibir 200 U de BTX-A mezclado con crema de cetafilo (Galderma), que se masajeó en la axila y permaneció en la piel durante 60 minutos. La otra axila recibió una crema placebo. Los resultados de sudoración se midieron mediante la prueba de gravimetría y almidón de yodo a las 4 semanas de seguimiento.

Dos pacientes fueron excluidos de los análisis del estudio debido a un desequilibrio significativo en la sudoración ( $>25\%$ ) en línea de base. Entre los 10 pacientes restantes, la reducción de la sudoración desde el inicio fue un 40% mayor en las axilas tratadas con BTX-A que en el lado tratado con placebo (65% frente a 25%) a las 4 semanas de seguimiento. La diferencia fue estadísticamente significativa. Los autores afirmaron que los resultados de la prueba de almidón de yodo fueron consistentes con los resultados de la gravimetría. Se notificaron cuatro acontecimientos adversos menores localizados en la axila tratada.

La evidencia de la toxina botulínica tópica al ser sólo evaluada mediante un estudio muy pequeño (clasificado como que tiene un riesgo poco claro de sesgo), concluyó que no había pruebas suficientes para determinar la eficacia y seguridad de la BTX tópica en la hiperhidrosis primaria.

### **Toxina botulínica (inyección subcutánea)**

Se incluyeron 23 estudios de BTX administrados por inyección subcutánea. Trece de ellos fueron ensayos aleatorizados y 10 fueron estudios no aleatorizados. El riesgo de sesgo se consideró alto en todos los resultados reportados en 14 estudios, poco claro en siete, bajo en uno y otro fue calificado como un riesgo poco claro de sesgo para todos los resultados evaluados excepto uno (DLQI), que fue calificado como de alto riesgo.

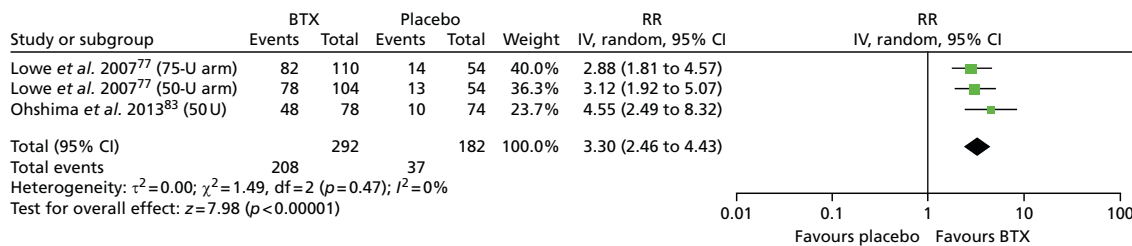
Se realizaron dos estudios en varios países europeos. Se llevaron a cabo otros seis en los Estados Unidos, cuatro en Alemania, tres en Japón, dos en Austria, dos en el Reino Unido y uno en India, Italia, Polonia y Suecia. Los estudios se publicaron entre 1997 y 2016 por lo que hay que tener en cuenta que el BTX utilizado en los estudios anteriores puede no tener la misma eficacia y perfil de evento adverso que las formulaciones más recientes.

Todos los estudios incluyeron adultos, aunque un grupo de cinco estudios también reclutaron a un pequeño número de participantes de  $<18$  años. Sin embargo, el rango de edad no se notificó en siete estudios. La mayoría de los participantes en 12 de los estudios fueron mujeres (uno de ellos incluyó sólo a mujeres) y la mayoría de los participantes en siete, eran hombres. Otro tenía igual número de ambos sexos y otros dos no informaron el sexo de los participantes.

En 13 estudios se notificaron criterios de inclusión relacionados con la gravedad basal de la enfermedad y la discapacidad en lo que respecta a la ocupación y las actividades sociales.

La mayoría de los estudios utilizaron BTX-A y sólo dos utilizaron toxina botulínica tipo B (BTX-B). Cinco estudios utilizaron Botox® (Allergan Inc., Irvine, CA, EE.UU.), tres estudios utilizaron Dysport®, un estudio utilizado ambas marcas y 14 estudios no indicaron qué marca se utilizó. Cuando se indicó, la dosis más común de BTX-A fue 50 U, aunque algunos estudios utilizaron dosis tan altas como 250U. Estudios de BTX-B utilizan dosis de 2500U o 5000U.

Los estudios seleccionados realizaban diferentes comparativas tanto con placebo como con diferentes dosis de



**FIGURE 3** Botulinum toxin vs. placebo. Reduction of  $\geq 2$  points in HDSS at 4 weeks. df, degrees of freedom; IV, inverse variance. In Lowe et al.,<sup>77</sup> the 75-U and 50-U groups were presented separately to explore any dose-response effect and total n/N in the placebo group was 27/108; events and total sample size were divided by two to avoid double counting. This artificially reduces the power of the study in the meta-analysis and does not account for correlation between the two active treatment groups. However, a separate analysis combining the two arms showed no significant difference in results.

**Figura 3.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis. 2017. (10)

BTX como con otros tratamientos en diferentes puntos del organismo (palmar, plantar y axilar):

### 1.1. Hiperhidrosis axilar

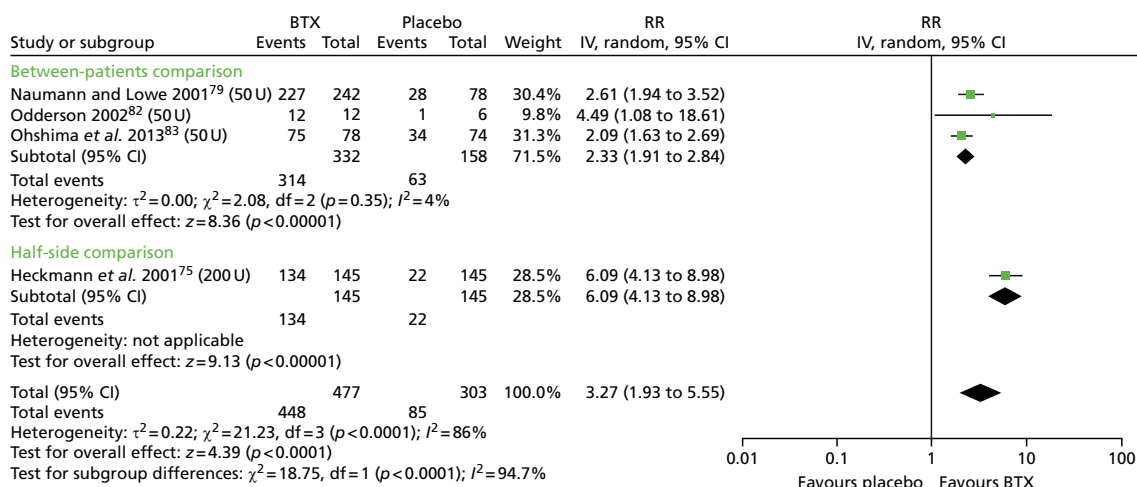
Con diferencia, la combinación de intervención/sitio más estudiada fue BTX para la hiperhidrosis axilar con múltiples resultados en cuanto a la comparativa de tratamientos:

Se seleccionaron nueve estudios que **compararon las inyecciones subcutáneas de BTX con placebo para hiperhidrosis axilar** (ocho RCT y uno fue una continuación de un RCT ya incluido previamente).

De los 9 estudios, cinco se consideraron lo suficientemente similares para ser agrupados en un metaanálisis: Lowe et al. publicó un ensayo de tres brazos que comparó dos dosis de BTX-A (50U y 75U) con placebo, y ambos brazos de tratamiento activos se consideraron lo suficientemente homogéneos para ser agrupados. La Figura 3 muestra que hubo una diferencia grande y estadísticamente significativa en las probabilidades de respuesta a las 4 semanas que favorecieron BTX-A [RR 3.30, intervalo de confianza del 95% (CI) 2.46 a 4.43]. No hubo diferencia en las tasas de respues-

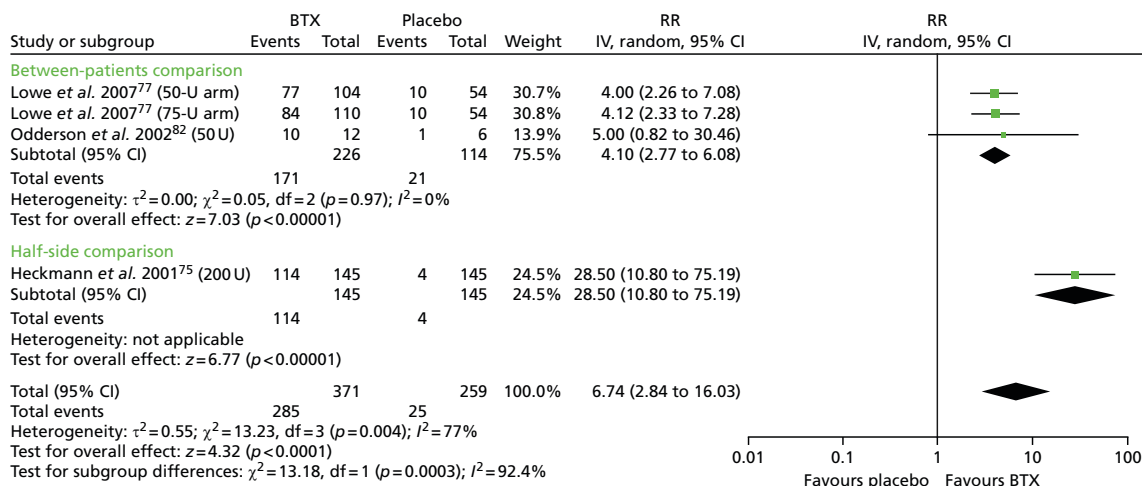
ta entre las dos dosis BTX-A en Lowe et al. (50U y 75U). No había evidencia de heterogeneidad.

Ohshima et al. encontraron que las tasas de respuesta del HDSS se mantuvieron en el grupo de intervención a las 16 semanas y reportaron una diferencia igualmente grande en comparación con placebo en este momento (RR 5.96, 95% CI 2.87 a 12.39). En este estudio, la fase inicial del tratamiento (que duró de 16 a 24 semanas) fue seguida por una segunda fase de tratamiento sin fecha de fin; todo el estudio duró hasta 40 semanas después del primer tratamiento. Los participantes inicialmente asignados a BTX recibieron una reinyección de BTX-A 50U por axila vs ninguna reinyección. Los participantes inicialmente asignados a placebo también recibieron una inyección de BTX-A 50U por axila vs ninguna inyección. Los pacientes recibieron una inyección BTX-A durante la segunda fase de tratamiento si cumplían los «criterios de reinyección»: la producción media de sudor más allá del 50% del valor basal en cualquier momento entre las semanas 16 y 24 [de 78 pacientes asignados a BTX-A, 34 (44%) se incluyeron en la segunda fase de tratamiento]. La respuesta al tratamiento se definió como una reducción del 50% en el sudor medio desde el inicio y una reducción con respecto al valor basal

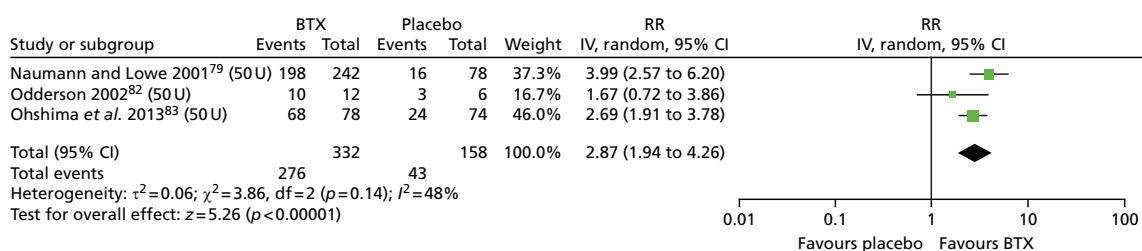


**FIGURE 4** Botulinum toxin vs. placebo. Reduction in sweating from baseline to 2–4 weeks of  $\geq 50\%$ . df, degrees of freedom; IV, inverse variance. Follow-up duration was 2 weeks for Heckmann et al.<sup>75</sup> and 4 weeks for Naumann et al.<sup>79</sup> and Ohshima et al.<sup>83</sup> Median follow-up duration in Odderson<sup>82</sup> was 2 weeks (range 1–8 weeks). Data for Odderson<sup>82</sup> were extracted from figures.

**Figura 3.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis. 2017. (10)



**FIGURE 5** Botulinum toxin vs. placebo. Reduction in sweating from baseline to 2–4 weeks of  $\geq 75\%$ . df, degrees of freedom; IV, inverse variance. Follow-up duration was 2 weeks for Heckmann et al.<sup>75</sup> and 4 weeks for Lowe et al.<sup>77</sup> Median follow-up duration in Odderson<sup>82</sup> was 2 weeks (range 2–8 weeks). Data for Odderson<sup>82</sup> were extracted from figures. In Lowe et al.,<sup>77</sup> total  $n/N$  in the placebo group was 20/108; events and total sample size were divided by 2 to avoid double-counting.



**FIGURE 6** Botulinum toxin vs. placebo. Reduction in sweating from baseline to 16 weeks of  $\geq 50\%$ . df, degrees of freedom; IV, inverse variance. Follow-up duration was 16 weeks for Naumann et al.<sup>79</sup> and Ohshima et al.<sup>83</sup> Median follow-up duration for Odderson<sup>82</sup> was 16 weeks (range 10–21 weeks). Data for Odderson<sup>82</sup> were extracted from figures.

**Figuras 5 y 6.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.* 2017. (10)

de 2 puntos en el HDSS. Las tasas de acontecimientos adversos fueron más altas en el grupo de intervención (54%) que en el grupo placebo (30%). La duración del efecto, definida como el número de días entre el tratamiento inicial y el primer registro de  $>50\%$  de la producción basal de sudor, fue de 273 días (95% IC 171 días a un número de días que no se informó) para el grupo BTX en comparación con 35 días (95% IC 28 a 56 días) para placebo.

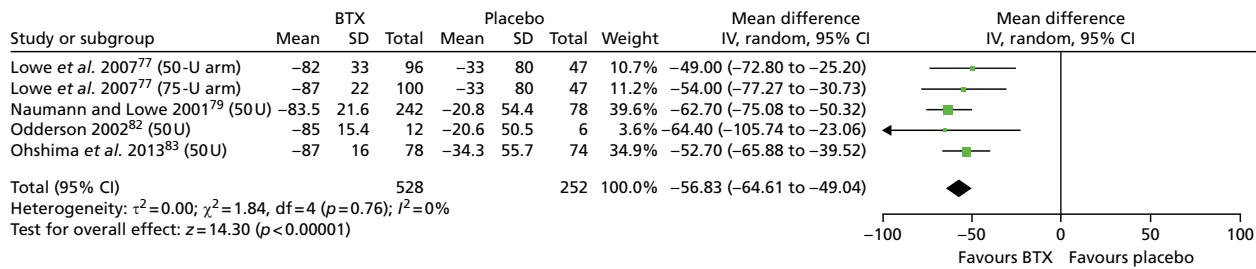
Lowe et al. midieron la mediana de la duración del efecto en el subgrupo de respondedores, definido como tiempo para volver a una puntuación HDSS de 3 o 4 puntos después del tratamiento. El estudio reportó una mediana de duración del efecto de 205 días en el grupo 50-U, 197 días en el grupo 75-U y 96 días en el grupo placebo. La diferencia entre cada grupo BTX-A y placebo fue estadísticamente significativa.

En la Figura 4 se muestra un análisis agrupado de cuatro estudios que reportan una reducción de la sudoración del 50% desde el inicio a 2-4 semanas de seguimiento y sugiere una diferencia grande y estadísticamente significativa favoreciendo BTX-A en comparación con placebo (RR 3.27, 95% CI 1.93 a 5.55). Hubo evidencia de heterogeneidad en cuanto a las dosis utilizadas de BTX que parece deberse al estudio Heckmann et al. puesto que utilizaron dosis más altas que los otros estudios (200U frente a 50U). Sin embargo, la Figura 4 no muestra evidencia de un efecto de dosis-respuesta y sugiere que los resultados en Heckmann et al. fueron impulsados por una tasa de respuesta global relativa-

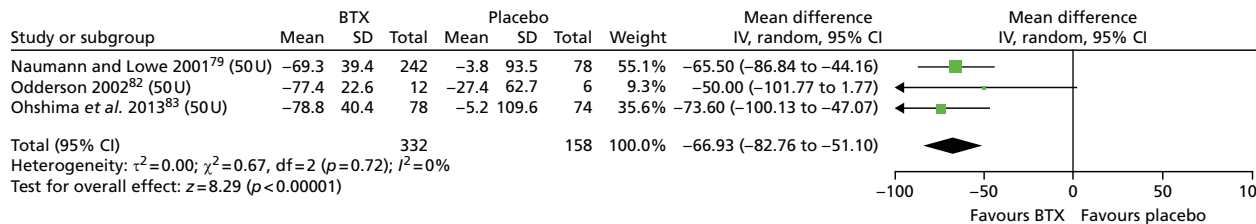
mente menor en el grupo placebo (15% en Heckmann et al. vs. 40% en general en los otros estudios). La razón de la heterogeneidad en las tasas de respuesta entre los grupos placebo no está clara. A pesar de la heterogeneidad, el efecto de tratamiento favorece a BTX.

La Figura 5 muestra un metaanálisis de tres estudios y sugiere una diferencia igual de grande y estadísticamente significativa en las probabilidades de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 75% en los volúmenes de sudor a 2-4 semanas de seguimiento (RR 6.74, 95% CI 2.84 a 16.03). Hubo de nuevo evidencia de heterogeneidad debido a los resultados del estudio Heckmann et al., que tenían un RR más alto que los otros estudios. Al igual que en la Figura 4, la Figura 5 no muestra evidencia de un efecto de dosis-respuesta y sugiere que los resultados en Heckmann et al. fueron impulsados por una tasa de respuesta relativamente menor en el grupo placebo que en otros estudios (3% en Heckmann et al. frente a 18% en general en los otros estudios), en lugar de una tasa de respuesta más alta en el grupo de intervención (79% en Heckmann et al. vs. 76% en general en los otros estudios). Como antes, la razón de la heterogeneidad en las tasas de respuesta entre los grupos placebo no está clara.

La Figura 6 muestra un análisis agrupado de tres estudios que informa de una reducción de 50% de sudoración desde el inicio al seguimiento de 16 semanas y sugiere una diferencia grande y estadísticamente significativa fa-



**FIGURE 7** Botulinum toxin vs. placebo. Mean per cent reduction in sweating from baseline to 2-4 weeks. df, degrees of freedom; IV, inverse variance. Follow-up duration was 4 weeks for Lowe et al.,<sup>77</sup> Naumann et al.<sup>79</sup> and Ohshima et al.<sup>83</sup> Median follow-up duration in Odderson<sup>82</sup> was 2 weeks (range 1-8 weeks). Data for Odderson<sup>82</sup> were extracted and calculated from figures.



**FIGURE 8** Botulinum toxin vs. placebo. Mean per cent reduction in sweating from baseline to 16 weeks. df, degrees of freedom; IV, inverse variance. Follow-up duration was 16 weeks for Naumann et al.<sup>79</sup> and Ohshima et al.<sup>83</sup> Median follow-up duration for Odderson<sup>82</sup> was 16 weeks (range 10-20 weeks). Data for Odderson<sup>82</sup> were extracted and calculated from figures.

**Figuras 7 y 8.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.* 2017. (10)

voreciendo BTX-A (RR 2.87, IC 95% 1.94 a 4.26). No había evidencia de heterogeneidad. En esta figura se sugiere que el efecto observado en pacientes sometidos a tratamiento con BTX-A a las 2-4 semanas (ver Figura 4) se mantiene en gran medida a las 16 semanas, aunque ligeramente reducida: la tasa absoluta de pacientes con BTX-A con una reducción del 50% en la sudoración a 2-4 semanas fue del 94% en comparación con el 83% a las 16 semanas.

La Figura 7 muestra un metaanálisis de cuatro estudios y sugiere una diferencia grande y estadísticamente significativa en la reducción media del sudor porcentual desde la línea de base favoreciendo BTX-A. En comparación con placebo, los pacientes que recibieron BTX-A tuvieron una reducción aproximadamente del 57% mayor en la sudoración a las 2-4 semanas de seguimiento (MD -56,83%, IC del 95%-64,61% a -49,04%). No había evidencia de heterogeneidad.

La Figura 8 muestra un análisis agrupado de tres estudios, que sugiere una diferencia ligeramente mayor en la reducción media porcentual del sudor a las 16 semanas de seguimiento. En comparación con placebo, los pacientes que recibieron BTX-A tuvieron una reducción aproximadamente 67% mayor en la sudoración (MD -66,93%, IC 95% -82,76% a -51,10%). No había evidencia de heterogeneidad.

Naumann et al. publicaron un estudio de continuación de un RCT previo de 16 meses y que no fue incluido en los metaanálisis. Después de 4 meses del ensayo inicial, en el que los pacientes fueron aleatorizados a BTX-A 50U o placebo, los participantes pudieron recibir hasta tres dosis adicionales con BTX-A con seguimiento durante 12 meses. De los 207 participantes inscritos durante todo el período de 16 meses, 80 recibieron un tratamiento, 93 recibieron dos dosis, 30 recibieron tres dosis y cuatro solo recibieron placebo

durante la fase inicial del ensayo. Los resultados evaluados incluyeron la respuesta al tratamiento (por gravimetría), la satisfacción del paciente y la calidad de vida (cuestionarios a medida) y los acontecimientos adversos. La proporción de respondedores, definidos como aquellos que lograron una reducción del 50 % en la sudoración espontánea, fue mayor en los grupos de BTX que en el grupo placebo tanto 4 semanas después de los tratamientos (grupo BTX: primera dosis, 96,1%; segunda dosis, 91,1%; tercera dosis, 83,3%; grupo placebo: 34,7%) como 16 semanas después del mismo (grupo BTX; primera dosis, 85,7%; segunda dosis, 87,3%; tercera dosis, 80,5%; grupo placebo: 20,6%).

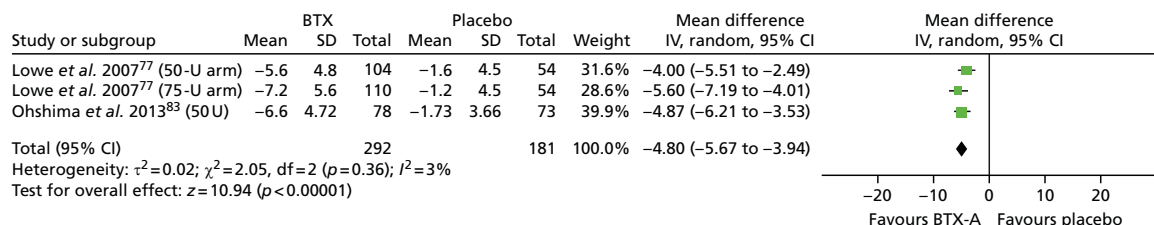
La Figura 9 muestra los resultados de dos estudios que se combinaron para un metaanálisis. En ella se muestra que hubo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción media en la puntuación de DLQI desde el inicio hasta 4 semanas de seguimiento favoreciendo BTX-A sobre placebo (MD -4.80, 95% CI -5.67 a -3.94). No había evidencia de heterogeneidad significativa.

Ohshima et al. informaron de resultados adicionales hasta 16 semanas después del tratamiento inicial, lo que sugirió que el efecto se mantuvo durante este período.

Naumann et al. informaron de una diferencia estadísticamente significativa en el cambio medio en la calidad de vida, desde el inicio hasta las 16 semanas, favoreciendo la BTX-A. Sin embargo, la mejora parecía pequeña y puede no ser clínicamente significativa.

Los dos estudios que utilizaron un cuestionario no validado a medida reportaron una mejora en la calidad de vida después del tratamiento con BTX-A, aunque no está claro si esta mejora fue clínicamente significativa o no.





**FIGURE 9** Botulinum toxin vs. placebo. Mean reduction in DLQI score from baseline to 4 weeks. df, degrees of freedom; IV, inverse variance. In Lowe et al.,<sup>77</sup> the total sample size of the placebo group ( $n=108$ ) was divided by 2 to avoid double-counting.

**Figura 9.** Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute, Kath Wright, Alison M Layton, Nick J Levell, Gerard Stansby, Dawn Craig and Nerys Woolcott. *Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis.* 2017. (10)

En cuanto a la satisfacción de los pacientes, tres estudios mostraron una mejoría sustancial utilizando HHIQ en uno de ellos y una evaluación global del cuestionario de satisfacción del tratamiento en los tres. La evaluación global de la satisfacción del tratamiento por parte de los pacientes se midió a una escala que oscilaba entre -4 y 4, con valores negativos que indicaban un empeoramiento y valores positivos que indicaban mejoría. Una puntuación de 0 indica que no hay cambio desde el inicio, +1 indica una ligera mejoría, +2 mejora moderada, +3 mejora sustancial y +4 abolición completa de signos y síntomas. La satisfacción del paciente, medida por la puntuación de la evaluación global, varió de moderada (puntuación media de 2,6) a sustancial (puntuación media de 3,5) en pacientes que recibieron BTX-A y de un período no modificado (puntuación media de 0,3) a leve (puntuación media de 1,4) 80 en pacientes que recibieron placebo a las 4-16 semanas de seguimiento.

Ninguno de los estudios notificó acontecimientos adversos graves relacionados con la intervención. Los eventos relacionados con el tratamiento más comunes reportados incluyeron dolor en el lugar de inyección y la sudoración compensatoria. Cuatro estudios notificaron eventos de dolor en el lugar de inyección, con tasas de incidencia que oscilan entre aproximadamente el 1% y el 12%. Seis estudios notificaron tasas más altas de sudoración compensatoria en pacientes que recibieron BTX-A, con tasas de eventos que oscilan entre el 1% y el 15%. En un estudio también se notificó un evento de aumento de la sudoración facial. No hubo evidencia que sugiera un aumento de la incidencia o de la gravedad de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en los dos estudios en los que los pacientes recibieron inyecciones repetidas.

Tres estudios **compararon la eficacia de BTX-A con la ausencia de tratamiento:** Todos fueron pequeños ensayos no aleatorizados en los que los pacientes actuaron como su propio control.

Heckmann et al. incluyeron 12 pacientes. Los participantes recibieron inicialmente BTX-A 250U en una axila y el mismo tratamiento en el lado contralateral 14 días después. El estudio encontró una reducción significativa en la sudoración a 7 días de seguimiento, confirmada por la prueba de almidón de yodo. La mayoría de los pacientes informaron estar libres de síntomas durante al menos 9 meses. El dolor en el lugar de inyección después de la intervención fue el único evento adverso notificado.

Naver et al. incluyeron 28 pacientes. De ellos, 13 fueron tratados para la hiperhidrosis axilar con BTX-A. Los resultados de sudoración se evaluaron utilizando la prueba de evaporimetría y almidón de yodo a 1-2 semanas de seguimiento. El estudio encontró una reducción significativa en la sudoración en el seguimiento con ambas medidas. Todos los pacientes reportaron una marcada reducción o desaparición completa de los síntomas de sudoración. Dos pacientes notificaron dolor intenso por inyección e informaron que habrían preferido el tratamiento bajo anestesia local.

Wakugawa et al. incluyeron a 20 pacientes. Trece pacientes recibieron BTX-A en ambas axilas y en siete pacientes recibieron BTX-A (50U) en un solo lado. La sudoración se evaluó midiendo el área de sudoración con la prueba de sudoración de papel Sakurai-Montagna a 1 y 3 meses de seguimiento. Los documentos de prueba se digitalizaron y se midieron las áreas de sudoración utilizando un software de análisis de imágenes. En los siete pacientes que fueron tratados por un solo lado, hubo una reducción estadísticamente significativa en el área de sudoración en el lado tratado, pero no en el lado contralateral no tratado a los 1 y 3 meses. No hubo eventos adversos graves.

Cuatro estudios comparativos (un RCT, tres no RCT) analizaron la administración de **Toxina botulínica en comparación con los estudios de curetaje.**

Ibrahim et al. fue publicó un RCT en la que participaron 20 pacientes y se comparó el curetaje de succión con la inyección de BTX-A (50U). La eficacia se midió con HDSS y gravimetría. La reducción de la puntuación media del HDSS desde el inicio fue estadística y clínicamente significativamente mayor en las axilas tratadas con BTX-A que, en las axilas tratadas con curetaje, tanto a los 3 meses (MD 0,80;  $p=0,0002$ ) como a los 6 meses (MD 0,90;  $p=0,0017$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la reducción del sudor entre las dos intervenciones a los 3 meses de seguimiento. Hubo pocos eventos adversos para las axilas tratadas con curetaje y ninguno reportado para BTX-A.

Ottomann et al. llevaron a cabo un estudio de grupo paralelo no aleatorizado en 88 pacientes. Cuarenta y uno fueron asignados a curetaje y 47 a BTX-A (50U). La sudoración se evaluó con gravimetría. La calidad de vida se midió utilizando un cuestionario específico para la enfermedad a medida que abarcaba 10 elementos agrupados en tres categorías (síntomas psicosociales, actividades, perspec-

tiva subjetiva/otros). Tanto la sudoración como la calidad de vida se midieron a las 2, 12 y 26 semanas de seguimiento. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la reducción de la sudoración en ningún momento del seguimiento. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos en la mejora de la calidad de vida a las 26 semanas (no se notificaron resultados de seguimiento anteriores). No hubo eventos adversos graves. La incidencia de acontecimientos adversos asociados con el tratamiento fue mayor en el grupo de curetaje (8,3%) que en el grupo BTX-A (1,7%).

Rompel y Scholz<sup>1</sup> realizaron un estudio de grupo paralelo no aleatorizado en 113 pacientes. Noventa participantes recibieron curetaje bajo anestesia general y 23 pacientes fueron tratados con inyecciones de BTX-A. La sudoración se midió con cuestionarios de pacientes al inicio, 6 meses y el final del seguimiento (mediana de 28,2 meses), cuando se pidió a los participantes que registraran la cantidad de sudoración axilar basada en una puntuación que oscilaba entre 1 (sin secreción axilar) y 6 (secreción axilar máxima). La satisfacción general con el procedimiento se evaluó utilizando una escala de cuatro elementos (de insatisfecho a muy bueno). El estudio no reportó diferencias significativas en la sudoración. En el grupo de curetaje, la puntuación global de sudoración axilar en reposo se redujo al 40,0% de la puntuación de referencia después de 6 meses y al 45,7% al final del seguimiento (mediana de 28,2 meses). En el grupo BTX-A, la sudoración en reposo se redujo al 48,5% de la puntuación basal después de 6 meses y al 68,8% al final del seguimiento (mediana de 16,1 meses). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de satisfacción general entre las dos intervenciones: la satisfacción con el tratamiento se calificó como "muy buena" o "buena" en el 66% de los pacientes con curetaje y el 61% de los pacientes con BTX-A. La tasa global de complicaciones después del curetaje fue del 17,8%. El estudio informó que no hubo reacciones adversas después del tratamiento con BTX-A, excepto para el hematoma superficial mínimo. En el grupo de curetaje, 12 pacientes requirieron revisión quirúrgica y drenaje por succión adicional.

Vakili y Baker<sup>1</sup> llevaron a cabo un estudio grupal paralelo no aleatorizado en 98 pacientes. El estudio fue reportado sólo como un resumen de conferencia con detalles limitados. Veintitrés participantes fueron tratados con curetaje microdérmico, y 75 recibieron BTX-A. La eficacia se evaluó utilizando HDSS. El estudio reportó una mejora significativa y similar desde el inicio en las puntuaciones medias de HDSS en ambos grupos a las 6 semanas de seguimiento. Las mejoras en otros resultados notificados por el paciente (incluidos los efectos físicos y el impacto de los factores de precipitación psicológica) también fueron igualmente significativas en ambos grupos a las 6 semanas. No se notificaron datos sobre acontecimientos adversos.

## 1.2. Hiperhidrosis palmar

Siete estudios evaluaron la eficacia de BTX para la hiperhidrosis palmar. De ellos, cinco dirigidos a la palma de la mano sólo y dos dirigidos a las palmas y / o axilas.

Tres RCT evaluaron la **eficacia de BTX para la hiperhidrosis palmar contra placebo**. Todos los pacientes se sometieron a anestesia local en ambas manos:

Baumann et al. estudiaron 20 pacientes. Quince de ellos fueron aleatorizados al tratamiento con BTX-B (5000U) para ambas manos y cinco recibieron un placebo. La sudoración se evaluó utilizando la prueba de almidón de yodo, y los cuestionarios de mejora de la hiperhidrosis palmar (P-HI). El cuestionario P-HI evalúa la mejora de los síntomas percibida por el paciente. La puntuación de P-HI más baja posible es 2, lo que representa una gran mejora en la hiperhidrosis palmar, y la puntuación más alta posible es de 8, lo que representa un empeoramiento de la hiperhidrosis. Los resultados de la calidad de vida se evaluaron utilizando el cuestionario de calidad de vida de la hiperhidrosis palmar (P-HQOL). El P-HQOL evalúa la interferencia de la hiperhidrosis con la vida diaria, con puntuaciones que van desde 4 (sin interferencia con la vida diaria) a 15 (gran cantidad de interferencia con la vida diaria). Ambos cuestionarios no fueron validados. A los 30 días de seguimiento no hubo diferencia estadísticamente significativa en los resultados de la prueba de almidón de yodo entre los grupos de intervención y placebo. A los 30 días, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el cambio medio con respecto a la línea de base en las puntuaciones de P-HI ( $p=0,002$ ) y p-HQOL ( $p=0,010$ ), favoreciendo a BTX-B; sin embargo, debido a informes limitados (sin puntuaciones medias o desviación estándar), no está claro si estos resultados fueron clínicamente significativos o no. Hubo 83 eventos adversos que se consideraron definitivamente relacionados con la intervención, incluyendo disminución de la fuerza de agarre (50% de los participantes), debilidad muscular (60%), boca seca (90%), manos excesivamente secas (60%) indigestión/ardor de estómago (60%). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la incidencia de dolor en el lugar de la inyección. Los autores no informaron sobre la tasa de eventos graves/graves.

En el estudio de Lowe et al., 19 pacientes fueron tratados con BTX-A (100U) en una mano y placebo en la otra mano. Los resultados de sudoración se midieron por gravimetría a los 28 días de seguimiento. La gravedad de la hiperhidrosis también fue evaluada por médicos y pacientes. Hubo una reducción en las mediciones gravimétricas favoreciendo la BTX-A sobre el placebo ( $p=0,0027$ ). La diferencia con placebo fue estadística y clínicamente significativa (aproximadamente 33% de diferencia). Los autores también informaron mejoras significativas desde el inicio en los resultados de la prueba de almidón de yodo en palmas tratadas con BTX-A en comparación con las palmas tratadas con placebo. Tanto los médicos como los pacientes consideraron que la mejora de la gravedad de la hiperhidrosis a los 28 días era significativamente mayor en la mano tratada con BTX-A que en las palmas tratadas con placebo ( $p<0,01$ ). Cuatro pacientes notificaron acontecimientos adversos. No hubo diferencia significativa en la fuerza de agarre entre las manos tratadas con placebo y BTX-A.

Schnider et al. estudiaron 11 pacientes en los que una mano fue asignada aleatoriamente al tratamiento con BTX-A (120U) y la otra mano al tratamiento con placebo. La sudoración se evaluó mediante la digitalización de hojas manchadas de nindrina, seguida de un análisis de imagen para medir el área manchada utilizando un algoritmo

estandarizado. La clasificación subjetiva de los síntomas se realizó utilizando una escala analógica visual para cada mano, con puntuaciones que van desde 0 (sin sudoración) a 100 (sudoración más severa). Todos los resultados se evaluaron a las 3, 8 y 13 semanas. El estudio reportó una reducción estadísticamente significativa en el área de sudoración y una mejora significativa en la calificación de los síntomas del paciente en el grupo BTX-A, en comparación con ausencia de cambio significativo en el grupo placebo. Tres pacientes notificaron una pequeña debilidad en la mano tratada con BTX-A y tres pacientes informaron que las inyecciones fueron más dolorosas en las manos que recibieron BTX-A que en las manos tratadas con placebo.

Dos estudios no aleatorizados (en los que los pacientes actuaron como su propio control) **compararon BTX con ausencia de tratamiento**.

Naver et al. incluyó a 28 pacientes, de los cuales 19 eran relevantes para esta revisión y fueron tratados para la hiperhidrosis palmar con BTX-A bajo anestesia local. Los resultados de sudoración se evaluaron utilizando la prueba de evaporimetría y almidón de yodo a 1-2 semanas de seguimiento. El estudio reportó una reducción significativa en la sudoración en el lado tratado (57% de reducción desde el inicio) y una reducción significativa en el área de reacción del color de las palmas a 1-2 semanas ( $p=0.0002$ ). Quince de los 19 pacientes reportaron una marcada reducción o desaparición completa de la sudoración a las 1-2 semanas. Doce pacientes reportaron una reducción leve y transitoria de la potencia de los dedos y seis reportaron una sequedad intensa de la piel.

Yamashita et al. administraron BTX-A (60U) solo en la mano derecha en 27 pacientes. La sudoración fue evaluada por gravimetría mensual durante un periodo de 6 meses y usando la prueba de almidón de yodo. El estudio reportó una reducción estadísticamente significativa con respecto al valor basal en la sudoración en ambos grupos en todos los puntos de seguimiento. Aunque la reducción de la sudoración fue mayor en el grupo de intervención, no está claro si hubo o no una diferencia estadística o clínicamente significativa en comparación con la mano no tratada. También se notificaron disminuciones más grandes en la sudoración con la prueba de almidón de yodo, aunque no está claro si las diferencias entre BTX-A y la ausencia de tratamiento fueron clínicamente significativas. El estudio no informó si los pacientes experimentaron o no algún evento adverso.

Dos estudios **comparados el BTX con la iontoforesis**. Los resultados se informan en la sección de iontoforesis.

En general, hay evidencia de calidad moderada de un gran efecto de BTX subcutánea en los síntomas de la hiperhidrosis axilar a corto y medio plazo (hasta 16 semanas), y de un efecto positivo pequeño a moderado sobre la calidad de vida a corto plazo, en comparación con placebo. Hay evidencia de baja calidad que sugiere que BTX se asocia con una mayor satisfacción del paciente a corto y medio plazo, así como una mayor incidencia de eventos adversos no graves, en particular dolor en el lugar de inyección, en comparación con placebo. Hay evidencia de muy baja calidad con respecto a la eficacia relativa de las inyecciones de BTX en las axilas en comparación con el curetaje y no hay evidencia

de una diferencia en la eficacia a largo plazo. Hay una evidencia de baja calidad que sugiera una mayor incidencia de eventos adversos en pacientes sometidos a curetaje.

La baja calidad de la evidencia sugiere que las inyecciones de BTX tienen un pequeño efecto positivo sobre los síntomas de hiperhidrosis palmar en comparación con placebo o con ausencia de tratamiento, aunque hay algunas pruebas de muy baja calidad que sugieren una alta incidencia de eventos adversos con BTX-B (5000U). La evidencia de un efecto de las inyecciones de BTX para la hiperhidrosis palmar en la calidad de vida es insuficiente. Como se indicó anteriormente, hay evidencia de muy baja calidad que sugiere que la iontoforesis es menos eficaz que las inyecciones de BTX en la reducción de los síntomas de la hiperhidrosis palmar en el corto plazo y que la duración del efecto es más corta que con BTX.

### Curetaje

Se incluyeron nueve estudios que evaluaban el curetaje para la hiperhidrosis axilar: cuatro fueron RCT y cinco fueron estudios comparativos no aleatorios. En un estudio, el riesgo de sesgo se consideró poco claro para los resultados gravimétricos y alto para todos los demás resultados. Todos los demás estudios se consideraron con un alto riesgo de sesgo.

El tamaño del estudio osciló entre 4 y 113 participantes (total 526 individuos). Uno de los estudios se realizó en Francia, Alemania y España. Los otros estudios se realizaron en el Reino Unido, Alemania, Dinamarca, Noruega y en los EE. UU. Los estudios se publicaron entre 1975 y 2016 aunque la mayoría se publicaron a partir de 2007. Es probable que los procedimientos y equipos de curetaje utilizados en los estudios posteriores hayan progresado desde los procedimientos utilizados en el estudio que datan de 1975.

Todos los estudios incluyeron adultos, aunque en dos también reclutaron a un pequeño número de participantes de <18 años. La edad osciló entre 16 y 57 años. No se notificó rango de edad en cuatro de ellos. La mayoría de los participantes eran mujeres, aunque tres estudios no informaron el sexo. Se notificaron criterios de inclusión en relación con la gravedad basal de la enfermedad de los pacientes en seis estudios: en otros dos, los pacientes tuvieron una tasa mínima de sudoración de 50 mg/minuto y en otro, tenían puntuaciones de HDSS de 3 a 4.

El método de anestesia incluyó anestesia local (sobre todo en los estudios más modernos) y general (sobre todo en aquellos más antiguos).

Se comparó el curetaje con una gama de terapias, incluyendo BTX-A y varias técnicas quirúrgicas:

Cuatro estudios **comparaban el BTX con el curetaje**. Los resultados del estudio se notifican en el apartado de la toxina botulínica.

Cinco estudios (tres RTC y dos no RCT) **comparaban el curetaje de succión con otros tipos de cirugía menor** que son más radicales: escisión de la piel radical, escisión



de la piel radical con cierre de y-plastia, procedimiento de Shelley (técnica de preservación de la piel) y curetaje con afeitado manual agresivo.

Bechara et al. incluyeron un total de 40 pacientes que fueron aleatorizados a una de las tres intervenciones quirúrgicas: liposucción-curetaje (n=15), escisión cutánea radical con cierre de y-plastia (n=14) y una técnica de preservación de la piel (n=11). Con un seguimiento de 1 año, los tres grupos experimentaron reducciones medias significativas en las tasas de sudor desde el punto de partida y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las tres intervenciones. El resultado estético fue evaluado por los pacientes en una escala de 1 (muy bueno) a 5 puntos (no es bueno en absoluto). La puntuación media del resultado estético fue de 3,2 (rango 2-5) en el grupo de escisión de la piel, 2,3 (rango 1-3) en el grupo de técnicas de preservación de la piel y 1,5 (rango 1-2) en el grupo de curetaje. La puntuación media de resultados estéticos fue significativamente mejor en el grupo de curetaje que en los otros grupos ( $p<0.05$ ). La incidencia de hematoma fue similar en todos los grupos, aunque se produjo un hematoma de moderado a grave en el grupo de curetaje que se resolvió como máximo en 4 semanas. No se notificaron otros acontecimientos adversos graves.

Jemec llevó a cabo un ensayo grupal paralelo no aleatorio comparando el curetaje con la escisión de la piel radical en un total de 41 participantes. La satisfacción del paciente y los eventos adversos fueron los únicos resultados reportados. Se notificaron datos de seguimiento entre 6 y 9 meses después de la intervención. Los niveles de satisfacción del paciente fueron comparables entre las dos intervenciones. Se informó que no hubo abscesos, hematomas o defectos de la herida. No se notificaron otros datos de eventos adversos.

El estudio de Bechara et al. fue un ensayo de comparación no aleatorizado en el que los pacientes actuaron como su propio control, comparando el curetaje con o sin afeitado manual agresivo. El ensayo se detuvo temprano después del tratamiento de sólo cuatro pacientes debido a un daño extenso en la piel asociado con el afeitado agresivo.

Tronstad et al. compararon el curetaje de succión con curetaje solo en una comparación aleatorizada en la que participaron 22 pacientes. La sudoración se evaluó mediante pruebas de gravimetría y conductancia de la piel. Los pacientes también evaluaron su sudoración utilizando una escala analógica de visual para cada lado en el seguimiento (no se notificaron más detalles). La calidad de vida se evaluó utilizando el cuestionario DLQI. Todas las mediciones se realizaron a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. La reducción de la sudoración (tanto de medidas objetivas como subjetivas) fue estadística y clínicamente significativa a los 6 y 12 meses en comparación con el valor basal en ambos grupos de tratamiento ( $p<0.05$ ), y significativamente mayor con el curetaje de succión que con el curetaje solo ( $p<0.05$ ). Los resultados de seguimiento de tres meses fueron similares, aunque la diferencia entre las intervenciones no fue estadísticamente significativa para la gravimetría. No se notificaron los resultados de la calidad de vida. Un paciente del grupo de curetaje de succión experimentó dolor neuropático postoperatorio que duró durante el período de observa-

ción. No hubo hematomas o infecciones que requirieran antibióticos a la semana y no se notificaron otros acontecimientos adversos.

Leclere et al. llevó a cabo un RCT que incluía a 100 pacientes y **comparó cuatro intervenciones: láser solo con una radiación de 975 nm, láser solo con longitudes de onda simultáneas de 924nm y 975nm, láser (924/975nm) seguido de curetaje.** La eficacia se midió utilizando la mejora de la escala de almidón y yodo y HDSS. En el seguimiento de 1 y 12 meses, la mayor reducción en las puntuaciones medias de HDSS y sudoración se logró en el grupo láser más curetaje, seguido por el grupo de solo láser 924/975nm, el grupo de curetaje y el grupo láser 975nm. Aunque los resultados sugieren una diferencia clínicamente relevante entre el láser más el curetaje y las otras intervenciones, los autores no indicaron si las diferencias entre las intervenciones eran o no estadísticamente significativas. Los resultados estéticos se midieron utilizando la Escala Global de Mejora Estética (GAIS), una mejora estética global de calificación de cinco puntos, en comparación con la línea de base, según lo juzgó el investigador a 1 y 12 meses de seguimiento, las puntuaciones medias en el GAIS fueron más altas en los pacientes con láser más curetaje, seguidos por el láser 924/975nm, el curetaje solo y los grupos de 975 nm con láser. Hubo pocos acontecimientos adversos en todos los grupos, y todos se habían resuelto en el plazo de 1 mes a partir del seguimiento.

En general, hay evidencia de muy baja calidad con respecto a la eficacia relativa y la seguridad del curetaje en comparación con otras intervenciones quirúrgicas menores para la hiperhidrosis axilar. En comparación con las técnicas de escisión más radicales, no hay evidencia clara de una diferencia en la reducción del sudor, la satisfacción del paciente o la seguridad. Sin embargo, el afeitado manual agresivo se asoció con un daño extenso en la piel en un estudio muy pequeño, que se detuvo temprano. No hay pruebas suficientes para concluir si los síntomas de sudoración se reducen más con el curetaje de succión que con el curetaje solo a medio plazo (hasta 12 meses). Hay evidencia de baja calidad que sugiere que el curetaje combinado con el tratamiento con láser es más eficaz para reducir los síntomas de la hiperhidrosis y tiene mejores resultados estéticos que el láser o el curetaje solo, y no hay evidencia de una diferencia en la seguridad entre estas terapias. Por último y como se indicó anteriormente, hay evidencia de muy baja calidad con respecto a la eficacia relativa de las inyecciones de BTX a las axilas en comparación con el curetaje y no hay evidencia de una diferencia en la eficacia a largo plazo. La evidencia (de baja calidad) sugiere una mayor incidencia de eventos adversos con curetaje que con BTX.

### Escisión cutánea radical

Se incluyeron dos estudios de escisión cutánea radical: Los resultados se informan en la sección de resultados de curetaje.

Procedimiento de Shelley (técnica de preservación de la piel): Un estudio evaluó la eficacia y la seguridad del pro-



cedimiento de preservación de la piel de Shelley. Se han notificado también en los resultados en Curetaje.

### Depilación láser

Tres RCT evaluaron la eficacia y seguridad de la **depilación láser para la hiperhidrosis axilar**. Se consideró que los tres estudios tenían un alto riesgo de sesgo.

Los tamaños de las muestras oscilaron entre 6 y 100 pacientes. Se realizaron estudios en Alemania, estados Unidos y Francia, Alemania y España. Los estudios fueron recientes, publicados entre 2012 y 2015.

Sólo uno de ellos informó del rango de edad de los participantes, que era de 24 a 66 años. La mayoría de los participantes en dos de los estudios fueron mujeres, mientras que el otro no informó del sexo de los participantes.

La longitud de onda utilizada varió entre los estudios. Leclere et al. compararon cuatro intervenciones: (1) láser solo con una longitud de onda de 975 nm, (2) láser solo con longitudes de onda simultáneas de 924 nm y 975 nm, (3) láser (924/975nm) seguido de curetaje, y (4) curetaje solo. Bechara et al. y Letada et al. evaluaron la eficacia de un láser de pulso largo utilizando un ensayo controlado; la longitud de onda fue de 800 nm, que se dio en cinco tratamientos a intervalos de 4 semanas, en un estudio y 1064 nm, se administraron en seis tratamientos a intervalos mensuales, en el otro.

Se incluyeron dos RCT que **compararon la depilación láser con la ausencia de tratamiento**.

Los estudios de Bechara et al. y Letada et al. fueron RCT que evaluaron la eficacia de un láser de pulso largo. Bechara et al. encontraron una reducción significativa en la tasa de sudor medida por la gravimetría tanto en el lado tratado con láser como en el lado contralateral no tratado, pero no hubo diferencia significativa en la reducción entre los lados tratados y no tratados a los 12 meses de seguimiento ( $p=0,10$ ). La satisfacción del participante con la reducción de la sudoración se midió utilizando una puntuación de escala analógica visual que oscilaba entre 0 y 10 (0 o no satisfecha en absoluto, 10 o satisfacción absoluta). Los pacientes notificaron una puntuación media de 5,9 después del último tratamiento con láser y 4,1 en el seguimiento. No se notificaron eventos adversos graves.

Letada et al. informaron que la sudoración se redujo visiblemente en la axila tratada con láser, medida por la prueba de almidón de yodo, en los seis pacientes en comparación con el lado contralateral en 1 mes de seguimiento. Todos los pacientes al mes, y dos de los tres pacientes con resultados a los 3 meses, informaron una buena o excelente mejora en el Cuestionario de Evaluación Global. No se notificaron eventos adversos.

Los resultados del estudio Leclere et al., que comparó **diferentes intervenciones láser con curetaje**, se informan en el apartado de Curetaje.

En general, no hay pruebas suficientes que sugieran que la depilación láser por sí sola es más eficaz que ningún tratamiento para reducir los síntomas de la hiperhidrosis o

mejorar la calidad de vida. No había pruebas suficientes sobre la seguridad de la depilación láser, aunque no se encontró evidencia que sugiriera que la intervención no era segura. Como se indicó anteriormente, hay evidencia de baja calidad que sugiere que el curetaje combinado con el tratamiento con láser es más eficaz para reducir los síntomas de la hiperhidrosis y tiene mejores resultados estéticos que el láser o el curetaje solo, y no hay evidencia de una diferencia en la seguridad entre estas terapias.

### Radiofrecuencia fraccionada de microaguja

Sólo se incluyó un estudio que evaluó la eficacia de la radiofrecuencia fraccionada de microaguja. Fatemi Naeini et al. comparó un tratamiento de tres sesiones de radiofrecuencia fraccionada de microaguja con un placebo en un ensayo de comparación en 25 pacientes con hiperhidrosis axilar (gravedad basal HDSS 3–4) en Irán. El estudio no fue aleatorizado y considerado como en alto riesgo de sesgo.

Fatemi Naeini et al. reportaron resultados significativamente mejores en las puntuaciones medias de HDSS ( $p<0.001$ ) y la intensidad de sudoración ( $p<0.001$ ) a las 21 semanas de seguimiento en las axilas tratadas que en el lado del placebo. La mayoría de los pacientes experimentaron efectos secundarios transitorios, pero no hubo eventos adversos graves. Un paciente experimentó hormigueo y entumecimiento en el grupo tratado, que se resolvió después de 2 meses de interrumpir el tratamiento.

En general, no hay pruebas suficientes sobre la eficacia relativa y la seguridad de la radiofrecuencia de microaguja fraccionada para la hiperhidrosis axilar.

### Microondas Sólo

Se incluyó un estudio de un dispositivo de microondas para la hiperhidrosis axilar. Glaser et al. llevó a cabo un RCT (riesgo de sesgo clasificado como alto) que evaluó el efecto de dos sesiones de terapia de microondas para la hiperhidrosis axilar bajo anestesia local, administrada durante aproximadamente 2 semanas, en comparación con placebo. Se permitió una tercera dosis para los que no responden. El dispositivo basado en microondas incluía vacío y refrigeración integrados (sistema DTS G2; Miramar Labs, Sunnyvale, CA, Estados Unidos). El estudio incluyó 120 pacientes y se llevó a cabo en los EE. UU. La gravedad basal de la enfermedad de los pacientes fue una puntuación del HDSS de 3 o 4 puntos y una tasa mínima de sudoración de 50 mg por 5 minutos. La mayoría de los participantes eran mujeres.

Los pacientes del grupo Placebo tuvieron seguimiento a los 30 días, 3 y 6 meses y luego salieron del estudio. Los participantes activos del grupo tuvieron seguimiento a los 30 días y 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento. La proporción de participantes con una reducción en la puntuación de HDSS de 2 puntos fue significativamente mayor en el grupo de microondas a los 30 días, 3 meses y 6 meses ( $p<0.001$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con una reducción del 50 % en la tasa de sudor entre los grupos de intervención y control en cualquiera de los puntos de segui-

miento. Hubo una diferencia estadísticamente significativa que favoreció la terapia con microondas en el porcentaje de pacientes con una reducción del 75% en la tasa de sudoración solo a los 30 días ( $p < 0,01$ ). Hubo eventos adversos relacionados con el procedimiento en el 28% de los participantes activos del grupo y el 13% de los pacientes de placebo. Ninguno de estos eventos adversos se clasificó como grave y todos fueron considerados transitorios excepto en un caso de hiperhidrosis facial compensatoria en un participante en el grupo activo, que todavía estaba presente después de 6 meses.

En general hay evidencia de muy baja calidad que sugiere que la terapia de microondas es más eficaz que el placebo para reducir el grado de hiperhidrosis, aunque no hubo evidencia de una diferencia significativa en la reducción del sudor hasta 6 los meses. La evidencia sobre la seguridad de la terapia de microondas es insuficiente.

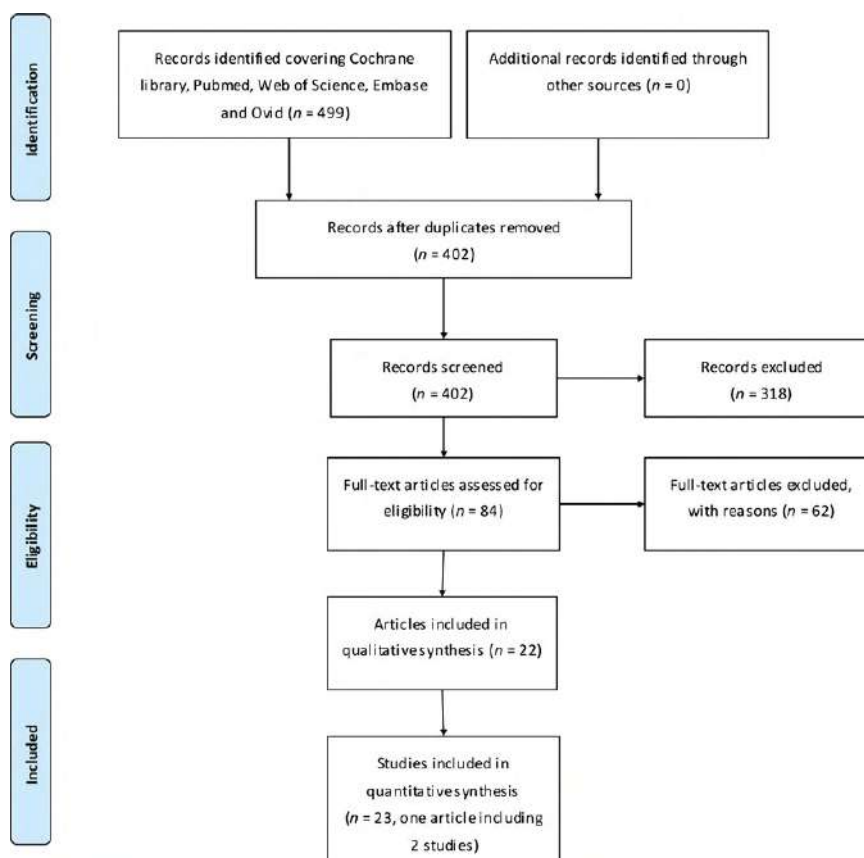
### Ultrasonido

Se incluyeron dos RCT de ultrasonido, reportados en una sola publicación. Los tamaños de la muestra fueron 14 y 20, y ambos estudios se llevaron a cabo en los Estados Unidos. Ambos fueron calificados como de alto riesgo de sesgo. En ambos estudios, se administraron dos sesiones de ultrasonido, con 30 días de diferencia, para la hiperhidrosis axilar (gravedad basal HDSS 3–4 y tasa de sudoración al menos 50mg/5 minutos), y en comparación con placebo.

El primer estudio fue un RCT que incluyó 14 pacientes. La mayoría de los participantes eran mujeres. Sólo tres pa-

cientes recibieron anestesia local. Se evaluó la respuesta al tratamiento con gravimetría (reducción del 50 % en la sudoración desde el inicio). El estudio informó que todos excepto un paciente tuvieron una respuesta en el lado tratado a los 90 días de seguimiento, pero no indicaron si había diferencias con las axilas no tratadas. Las axilas tratadas se asociaron con tasas significativamente más altas de acontecimientos adversos (principalmente sensibilidad/dolor de axila), aunque la mayoría fueron leves y transitorias y no hubo acontecimientos adversos graves.

En el segundo estudio, 12 pacientes fueron aleatorizados a la terapia de ultrasonido para axilas y ocho a placebo. Todos los pacientes recibieron anestesia local. La respuesta al tratamiento se evaluó con HDSS (definida como reducción de 3 o 4 puntos al inicio a 1 o 2 puntos en el seguimiento) y gravimetría (reducción del sudor del 50 % desde el inicio), en múltiples momentos (30, 60, 90 y 335 días a partir del final del tratamiento). A los 30 días de seguimiento, la tasa de respuesta al HDSS fue de aproximadamente el 67% en el grupo de intervención, en comparación con el 27% en el grupo placebo. El efecto de la intervención y la superioridad sobre placebo parecía mantenerse hasta 1 año desde el inicio. La respuesta gravimétrica (reducción del 50 % con respecto al valor basal) se logró en el 83% de los pacientes del grupo de intervención, en comparación con el 0% en el grupo placebo, en todos los puntos de tiempo ( $p < 0,0001$  en todos los puntos de seguimiento). Los acontecimientos adversos se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento. La mayoría eran transitorios y leves (más comúnmente sensibilidad/dolor de axila) y ninguno era grave.



**Figura 10.** Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu I, Xue-Sheng Guo, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey’s syndrome: evidence from 22 published articles. 2015. (9)

En general, no hubo pruebas suficientes sobre la seguridad y eficacia de la terapia de ultrasonido para la hiperhidrosis axilar.

Una vez revisada la eficacia, la seguridad y la comparativa de los diferentes tratamientos, analice el resto de los artículos que se centraban en la BTX. Se seleccionaron dos estudios, uno era un metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia de la BTX en el SF y el otro un estudio prospectivo observacional que evaluaba la eficacia en la hiperhidrosis primaria en axilas y palmas de las manos.

Shang Xie et al. publicaron un metaanálisis en 2015 sobre la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la hiperhidrosis en el síndrome de Frey (SF) (9). Para ello se realizó una recuperación de la literatura, realizando una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos; biblioteca Cochrane, PubMed, Web of Science, Embase y Ovid para artículos que cumplieran las siguientes estrategias de búsqueda:

“neurotoxin A, botulinum OR clostridium botulinum A toxin OR clostridium BTXA OR botulinum A toxin OR BTXA, and hyperhidrosis, gustatory OR gustatory hyperhidrosis OR gustatory sweating OR auriculotemporal syndrome OR syndrome, auriculotemporal OR baillarger syndrome OR syndrome, baillarger OR von FS OR Syndrome, von Frey's OR FS OR syndrome, Frey's OR von Frey syndrome OR syndrome, von Frey OR auriculotemporal nerve syndrome OR Frey syndrome OR syndrome, Frey”.

Además, se revisaron las referencias de los artículos recuperados.

De los 499 artículos que se encontraron finalmente únicamente 22 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos para el estudio (Fig. 10). Todos los estudios incluidos fueron series de casos por lo que según el sistema de evaluación Centro de Medicina Basada en Evidencias, la calidad de las pruebas fue de nivel 4 (evidencia baja).

La información principal de los estudios incluidos se resumió en la tabla 6, incluyendo primer autor, año de publicación, país, participantes (número de pacientes, género, edad), intervenciones, control, resultados (eficacia, seguridad, tiempo de seguimiento), tipos de estudio y otros datos necesarios. De estos estudios, se incluyeron un total de 411 pacientes para analizar la eficacia y seguridad de BTXA en el tratamiento de FS también incluido en la tabla 1. El tiempo de seguimiento osciló entre 1 y 29 meses y la duración media del efecto varió de 3 a 20 meses. Las concentraciones de Botox fueron entre 16 U/ml y 75 U/ml, y la dosis máxima utilizada en cada participante fue de 380 U. Las distancias de interyección entre los dos lugares de inyección fueron de 10, 15 o 20 mm (Tabla 7).

Se calcularon análisis estadísticos sobre la tasa efectiva y la incidencia de complicaciones. Para ello se utilizaron el software STATA 11.0 (Stata Co., College Station, TX) o el software StatsDirect, versión 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Sale, Cheshire, Reino Unido). Se calculó la razón de riesgo (RR) o la proporción agrupada con el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95% para estimar la tasa efectiva y la incidencia de efectos secundarios de BTXA en el tratamiento de FS. Si todos los estudios incluidos, eran compatibles, se

utilizaba el software STATA 11.0. De lo contrario, se utilizaba el software StatsDirect (versión 2.8.0; StatsDirect Ltd). El índice de inconsistencia I cuadrado fue útil para estimar la variación causada por la heterogeneidad entre estudios. Cuando  $P > 0,10$  e  $I^2 < 25\%$ , se utilizó el modelo de efectos fijos, lo que indica que la heterogeneidad entre estudios no fue significativa. De lo contrario, se realizó un modelo de efectos aleatorios.

En cuanto a los resultados obtenidos, de los 411 pacientes incluidos, sólo dos no tuvieron respuesta al tratamiento de la BTXA. Figura 2. El metaanálisis de la proporción sugirió que el I cuadrado (inconsistencia) era igual al 0% y, por lo tanto, se utilizó el modelo de efectos fijos. Los resultados del metaanálisis mostraron que la proporción agrupada era igual a 0,984592 (IC del 95% = 0,970878-0,99402), lo que indicaba que la tasa efectiva de BTXA en el tratamiento de la SF era de aproximadamente el 98%, y con un IC del 95% (Figura 11). (9)

En cuanto a la seguridad del fármaco, de los 411 pacientes, cinco pacientes sufrieron sequedad de boca y ocho pacientes sufrieron debilidad muscular o entumecimiento transitorios, que se recuperaron por completo en 12 semanas (Tabla 6). El metaanálisis de la proporción mostró que el I cuadrado (inconsistencia) era igual al 33,1% y, por lo tanto, se realizó un modelo de efectos aleatorios. Los resultados del metaanálisis de proporciones sugirieron que la proporción agrupada era igual a 0.03602 (IC del 95% = 0.017151-0.061475), lo que indicó que la incidencia de complicaciones de BTXA en el tratamiento de SF fue de aproximadamente 3.6%, y con IC del 95% (Fig. 12). Además, alrededor de 30 sujetos sufrieron dolor débil o moderado después de las inyecciones o en el momento de las inyecciones (Tabla 6).

Por último, N. Martí et al. publicaron un estudio prospectivo observacional en 2016 donde analizaban los efectos de la BTX-A en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria en axilas y palmas de las manos: estudio prospectivo de 52 pacientes (2). Para ello se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y observacional de los pacientes tratados por primera vez con BTX por hiperhidrosis primaria axilar y/o palmar entre septiembre del 2006 y abril del 2008 en el servicio de dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se incluyeron 52 pacientes del Hospital de Valencia, España (39 mujeres y 13 hombres), con diagnóstico de hiperhidrosis primaria tratada por primera vez con BTX. Los criterios de inclusión fueron la entrega de una encuesta, realizada por nosotros, cumplimentada a los 2 meses y el haber sido revisados y entrevistados un período mínimo de 12 meses posteriormente al tratamiento.

El tratamiento con BTX se realizó en 20 pacientes por hiperhidrosis axilar, en 22 por hiperhidrosis palmar y en 10 pacientes por hiperhidrosis palmar y axilar. En total se trataron 60 axilas y 64 palmas.

A todos los pacientes se les realizó una evaluación pretratamiento (descartar hiperhidrosis secundaria y contraindicaciones para el uso de fármaco), identificación objetiva del área de hiperhidrosis (test de Minor) y foto documentación de la misma. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y uso compasivo (si la

**Table 6.** Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu1, Xue-Sheng Gao, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. 2015. (9)

First author, year	Country	Participants	Interventions	Control	Outcomes		Study types	Quality levels
					Efficacy	Safety		
M. Naumann, 1997	Germany	N = 45(20 male and 25 female; mean age 52.8 years; patients suffered from disabling FS)	CB: 2.0 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 15 mm; MDU: 72 U	No	Half the patients rated gustatory sweating subjectively as completely abolished, and the remainder felt pronounced improvement; This rating was essentially unchanged 6 months after injection	No side effects except for occasional small cutaneous hematomas (8 patients) or moderate pain at the time of or after injections (10 patients)	Case series	level 4
A. Bjerkhoel, 1997	Sweden	N = 14 (age range 20–74; patients had noticed sweating during meals)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 62.5 U	No	Follow up time: 1–13 months; and only 1 patient was recurrent at 13 months	One patient had a transitory discrete effect on the mimic muscles at the corner of the mouth	Case series	level 4
R. Laskawi, 1998	Germany	N = 19 (10 male and 9 female; mean age 52 years; patients with FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 20 mm; MDU: 100 U	No	Full effect of the first injection lasted for a period ranging from 11 to 27 months (mean, 17.3 months)	Side effects were absent	Case series	level 4
O. Laccourreye, 1999	France	N = 33 (16 male and 17 female; mean age: 48 years; patients with FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 175 U	No	Minimum follow-up time: 18 months. None of variables statistically related to the severity of the recurrent FS and mean duration of effect was 10.2 mo/L for reinjection	Injection pain in 5 patients; Slight and partial weakness of the upper lip and a numbness of the cheek in 2 patients. Recovery within 3 months	Case series	Level 4
J. J. von Lindern, 2000	Germany	N = 7 (4 male and 3 female; mean age 42; patients with serious FS)	CB: 2.0 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 20 mm; MDU: 380 U	No	No patient required a reinjection of type A botulinum toxin in the medium or long term observation period (up to 23 months)	No side-effect	Case series	Level 4
P. Dulguerov, 2000	Switzerland	N = 15 (Patients with symptomatic FS)	CB: 5.0 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 75 U	No	Frey syndrome disappeared in all patients, however, the follow-up of our patient population is shorter than 1 year (median, 3 months)	Weak pain of the intradermal injection	Case series	Level 4
A. Arad-Cohen, 2000	America	N = 7 (4 male and 3 female; patients with serious FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 30 U	No	All patients were free of symptoms 5 to 24 months and mean duration of effect was 12.1 months	Adverse effects included a temporary slight weakness of the upper lip in 1 patient	Case series	Level 4
S. Rodopoulou, 2001	Greece	N = 9 (5 male and 4 female, ranging in age from 30 to 71 years; patients with noticed FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 15 mm; MDU: 34 U	No	At the time of writing (14 months post-injection) all patients were free of symptoms except one had a slightly positive Minor's test	Without any side effects or complications	Case series	Level 4



**Tabla 6.** Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu1, Xue-Sheng Gao, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. 2015. (9)

First author, year	Country	Participants	Interventions	Control	Outcomes		Study types	Quality levels
					Efficacy	Safety		
R. Laskawi, 2001	Germany	N = 43 (23 males and 20 females, mean age 55 years; patients with unacceptable FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 20 mm; MDU: NA	No	All patients with gustatory sweating treated with botulinum toxin A finally showed subjective and objective complete cessation of pathological sweating	No severe side effect. 5 patients suffered from small cutaneous hematomas, moderate pain and redness of the skin at the time of or shortly after injections	Case series	Level 4
V. Tugnoli, 2002	Italy	N = 17 (9 males and 8 females, aged from 20 to 80 years; patients with severe FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 15 mm; MDU: 55 U	No	The clinical effect lasted 7–18 months in 6 patients, while both symptoms were still absent 9–18 months after the BoNT injections in 11 patients	No adverse effects	Case series	Level 4
O. Guntinas-Lichius, 2002	Germany	N = 20 (13 male and 7 female; Mean age 53 years)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 37 U	No	Mean duration of effect were 8.3 months	Adverse effects were not encountered	Case series	Level 4
O. Guntinas-Lichius, 2002	Germany	N = 20 (11 male and 9 female; Mean age 47 years)	CB: 5.0 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 62 U	No	Mean duration of effect were 16.5 months	Adverse effects were not encountered	Case series	Level 4
A. J. F. Beeren, 2002	Netherlands	N = 13 (6 male and 7 female, mean age 44, all patients with FS)	CB: 7.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 20 mm; MDU: 150	No	Mean recurrence time is 11 months (range 3-24); the recurrent patients were given a second treatment; and the first recurrences were seen only after 15 months	Two temporary perioral muscle paresis; recovery complete within 12 weeks	Case series	Level 4
A. Eckardt, 2003	Germany	N = 33 (13 male and 20 female, mean 42 years; patients with FS)	CB: 2.25 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 15 mm; MDU: 80 U	No	Follow up 6–18 month, in 9 patients (27.6%) partial recurrence was seen after 12 months	No complications were reported	Case series	Level 4
D. E. Kyrnizakis, 2004	Greece	N = 11 (5 male and 6 female, age range 29–78)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 20 mm; MDU: 52.5 U	No	Follow-up time ranged 6–23 months and one patient had recurrence after 16 months and was retreated successfully	Not reported	Case series	Level 4
C. C. Wang, 2005	Taiwan, China	N = 10 (4 male and 6 female; mean age 49 years; patients with serious FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 137.5 U	No	Effective duration for these 13 injections ranged from 2 to 28 months (mean, 9.3 ± 8.1 months)	No adverse effects	Case series	Level 4
M. Pornprasit, 2007	Thailand	N = 9 (3 male and 6 female, mean age 45 years; patients with noticed FS)	CB: 2.0 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 32 U	No	All of the patients showed improvement after 4–7 days.system-free 9.2 months (7–10)	Dry mouth in 3 patients and disappeared in 1–2 weeks	Case series	Level 4

**Tabla 6.** Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu1, Xue-Sheng Guo, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. 2015. (9)

First author, year	Country	Participants	Interventions	Control	Outcomes		Study types	Quality levels
					Efficacy	Safety		
K. Luna Ortiz, 2007	México	N = 23 (8 male and 15 female)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: NA; ID: NA; MDU: 42 U	No	3 patients no response was obtained at 3 months and the application of an additional dose of botox produced no response in 2 of 3 after 6 months	Not reported	Case series	Level 4
D. M. Hartl, 2008	France	N = 17 (4 males and 13 females, patients with FS)	CB: 2.5 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 125 U	No	Patients were free of gustatory sweating for a median duration of approximately 1.5 years	Only one patient had a significant side effect: transient (4 weeks) paresis of the orbicularis oris muscle. Seven patients (41%) found the injections painful	Case series	Level 4
P. M. Diaz, 2008	Spain	N = 10 (6 male and 4 female, range 34–70, patients with FS)	CB: 1.6 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 10 mm; MDU: 84 U	No	Patients reported having suffered from a repeat of annoying symptoms an average of 15 months after the first injection	Side effects: dry mouth in two patients and slight muscular weakness while chewing in one patient	Case series	Level 4
P. Capaccio, 2008	Italy	N = 6 (2 male and 4 female, age range 26–76)	CB: NA; V: NA; ID: 10 mm; MDU: 100 U	No	Follow up time 4–6 months, clinical recovery	No major side effects were reported	Case series	Level 4
R. de Bree, 2009	Netherlands	N = 22 (12 male and 10 female, mean age 51 years; All patients underwent a formal superficial parotidectomy treatment)	CB: 1.875 U/0.1 mL; V: 0.1 mL; ID: 20 mm; MDU: 300	No	The mean (SD) interval was 5.2(3.6) months between the 1st and 2nd treatments (n = 22), 9.6(10.3) months between the 2nd and 3rd treatment, 15.1 months between the 3rd and 4th treatments; 9.3 months between 4th and fifth treatments, 29 months between fifth and sixth treatment, and 25 months between the sixth and seventh treatments	The treatment was well tolerated by all patients and complications did not occur	Case series	Level 4
A. Steffen, 2012	Germany	N = 8 (4 male and 4 female. serious Frey's syndrome)	CB: 5.0 U/0.1 mL; V: 0.05 mL; ID: 10 mm; MDU: NA	No	Mean duration of effect: 7.75 months; range 3–14 months	Not reported	Case series	Level 4

CB, concentration of Botox; V, volume per injection site; ID, interinjection distance; MDU, maximal dose used; FS, Frey's syndrome; NA, not available.

**Tabla 7.** Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu<sup>1</sup>, Xue-Sheng Guo, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. 2015. (9)

First author	Year	No. of participants	CB (U/mL)	V (mL)	ID (mm)	Total dose per patient (U)	Mean duration of effect (M)	Note
M. Naumann	1997	45	20	0.05–0.1	15	21.1 (5–72)	>6	
A. Bjerkhoel	1997	14	25	0.1	10	37.7 (17–62.5)	>6.6	<sup>2</sup>
R. Laskawi	1998	19	25	0.1	20	31.3 (2.5–100)	17.3	<sup>2</sup>
O. Laccourreye	1999	33	25	0.1	10	86 (25–175)	10	<sup>2</sup>
J. J. von Lindern	2000	7	20	0.1	20	297 (250–380)	>20	
P. Dulguerov	2000	15	50	0.1	10	15–75	>3	
A. Arad-Cohen	2000	7	25	0.1	10	22.2 (12.5–30)	12.1	<sup>2</sup>
S. Rodopoulou	2001	9	25	0.1	15	22.66 (12.5–34)	>14	
R. Laskawi	2001	43	25	0.1	20	NA	NA	<sup>2</sup>
V. Tugnoli	2002	17	20	0.1	15	25–55	>7 (7–18)	<sup>2</sup>
O. Guntinas-Lichius	2002	20	25 <sup>1</sup>	0.1	10	About 37	8.3	<sup>2</sup>
O. Guntinas-Lichius	2002	20	50 <sup>1</sup>	0.1	10	About 62	18.5	<sup>2</sup>
A. J. F Beeren	2002	13	75	0.1	20	100 (67.5–150)	11	<sup>2</sup>
A. Eckardt	2003	33	22.5	0.1	15	16–80	>12	<sup>2</sup>
D. E. Kymizakis	2004	11	25	0.1	20	22.5 (15–52.5)	10	<sup>2</sup>
Chen-Chi Wang	2005	10	25	0.1	10	46.4 (15–137.5)	9.3 (2–28)	<sup>2</sup>
M. Pornprasit	2007	9	20	0.1	10	10.6 (2–32)	9.2	
Kuauhyama Luna Ortiz	2007	23	25	NA	NA	0.71–42	About 6	
D. M. Hartl	2008	17	25	0.1	10	96 (55–125)	18	
P. M. Diaz	2008	10	16	0.1	10	38 (17–84)	15	<sup>2</sup>
P. Capaccio	2008	6	NA	NA	10	41 (25–100)	>4	<sup>2</sup>
R. de Bree	2009	22	18.75 <sup>1</sup>	0.1	20	101 (30–300)	5.2	<sup>2</sup>
A. Steffen	2012	8	50 <sup>1</sup>	0.05	10	Unavailable	7.8	

CB, concentration of Botox; V, volume per injection site; ID, interjection distance; MDU, maximal dose used; FS, Frey's syndrome; NA, not available.

<sup>1</sup>2.5 U botox = 10 U disport.

<sup>2</sup>Reinjection for recurrent patients without any complications.

localización a tratar era palmar). Además, se les entregó una encuesta que para cumplimentar a los 2 meses y en siguientes revisiones de las cuales se recogieron una serie de datos de interés de cada paciente.

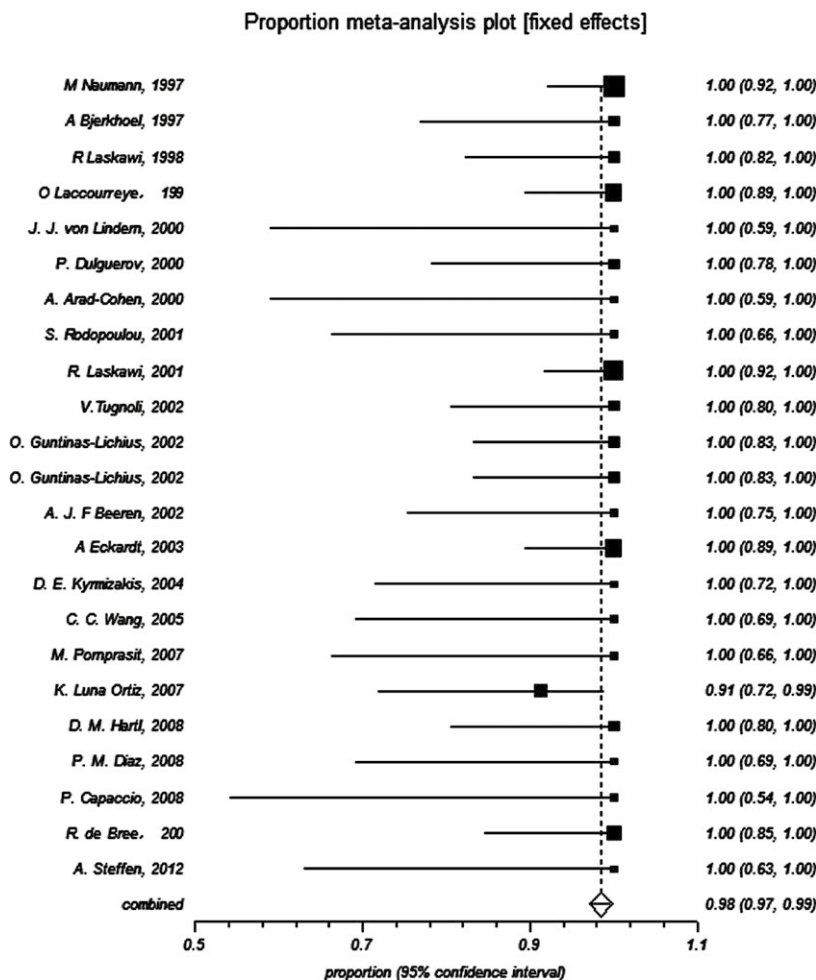
Para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar se diluyó el vial de BTX (Botox®; Allergan, Irvine, CA, EE.UU.), que contiene 100 MU, en 4 ml de suero salino, obteniéndose una concentración de 25 MU/ml. Se marcaron 20 puntos en el área previamente identificada en cada axila y se inyectaron 0,1 ml en cada punto; colocando un total de 50 MU en cada axila. No se requirió anestesia ya que la inyección en la axila es usualmente bien tolerada.

Para el tratamiento de la hiperhidrosis palmar se diluyó el vial de BTX en 5 ml de suero salino, obteniéndose una concentración de 20 MU/ml. Se marcaron 30 puntos en cada palma, evitando la eminencia tenar, y 20 en cara palmar de los dedos (1 en cada falange proximal y media y 2 en falanges distales) y se inyectaron 0,1 ml en cada punto, colocando un total de 100 MU en cada palma. En todos los casos

de hiperhidrosis palmar, se realizó previamente anestesia loco-regional.

La encuesta constaba de una primera parte de preguntas acerca de datos epidemiológicos y clínicos de interés: edad, sexo, profesión, edad de inicio de la hiperhidrosis, antecedentes familiares con el mismo problema, afectación de más áreas de hiperhidrosis además de la tratada, signos/síntomas acompañantes y tratamientos previos; una segunda parte en la que preguntamos a los pacientes el inicio del efecto de la BTX; efectos secundarios locales y/o sistémicos y una tercera parte en la que preguntamos sobre el grado de severidad de su hiperhidrosis antes del tratamiento y 2 meses después del mismo, utilizando «La escala de severidad de la hiperhidrosis»:

- Puntuación 1: mi sudoración no es notable y no interfiere con mi actividad diaria.
- Puntuación 2: mi sudoración es tolerable, pero a veces interfiere con mi actividad diaria.



**Figura 11.** Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu1, Xue-Sheng Guo, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. 2015. (9)

- Puntuación 3: mi sudoración es poco tolerable y frecuentemente interfiere con mi actividad diaria.
- Puntuación 4: mi sudoración es intolerable y siempre interfiere en mi vida diaria.

La escala de severidad de la hiperhidrosis es rápida y fácil de entender. Ofrece una medida cualitativa del grado de afectación del paciente basado en cómo afecta la hiperhidrosis a su vida diaria. Una puntuación de 3 o 4 indica hiperhidrosis severa. Una puntuación de 1 o 2 indica hiperhidrosis leve o moderada. Además, la escala de severidad sirve postratamiento, como un instrumento de medida de la eficacia del tratamiento y de la satisfacción del paciente. Una mejoría de 1 punto ha sido asociada con una reducción del 50% de la producción de sudor y una mejoría de 2 puntos con una reducción del 80%.

Posteriormente se recogieron los siguientes datos de cada paciente: tiempo en el que se reinicia la sudación y presencia de efectos secundarios locales y sistémicos a largo plazo.

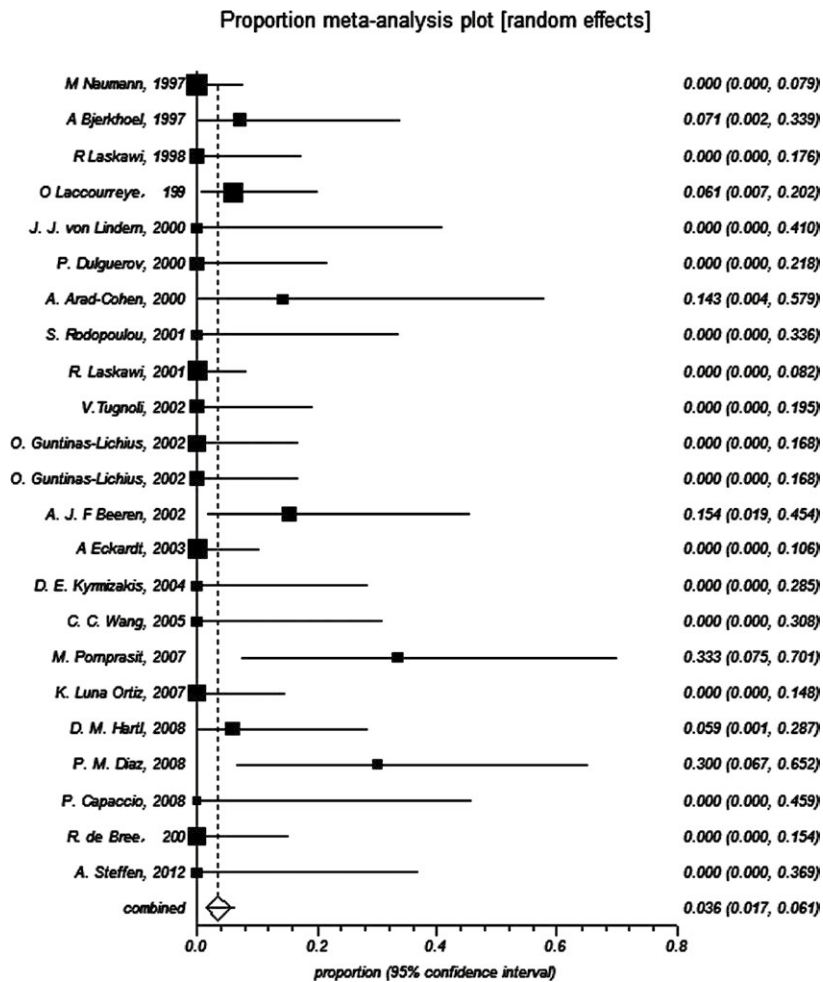
El análisis estadístico se los datos se realizaron con el paquete estadístico para las ciencias sociales SPSS (versión 15). Para evaluar la efectividad del tratamiento, se compararon los resultados de la escala de severidad antes y después de dos meses de iniciar el tratamiento mediante ANOVA de muestras repetidas. Para evaluar el efecto de variables con-

fusoras, analizamos los datos de la eficacia del tratamiento usando edad del paciente en el momento del tratamiento, sexo (hombre o mujer), localización del tratamiento (axila y palma), y edad de inicio de la hiperhidrosis como covariables en modelos multifactoriales de ANOVA de muestras repetidas. Cuando detectamos alguna interacción significativa con alguna covariable, realizamos estudios seleccionando tipo de sexo (hombre o mujer) o tipo de localización (axila y palma) para esclarecer la causa de la interacción. Por último, definimos una nueva variable (Respuesta) como la diferencia en la escala pre- y postratamiento. En este caso analizamos los resultados mediante ANOVA simple usando como variable independiente el sexo o la localización del tratamiento y como variable dependiente la variable Respuesta. Todos los análisis fueron bivariados y los valores que se muestran en el texto o en las tablas son media ± desviación estándar. La significación se definió como  $p < 0,05$ .

En cuanto a los resultados, la edad media de los pacientes es  $29,8 \pm 9,5$  años (media ± DS); con una mediana de 29 (rango 15–53). De ellos, el 75% ( $n=52$ ) eran mujeres con una edad media de 29,9 años, y el 25% hombres con una edad media de 31,9 años.

En cuanto a la profesión u ocupación laboral de los pacientes, el 26,9 % trabajaba en la administración, el 21,1%





**Figura 11.** Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu1, Xue-Sheng Guo, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. 2015. (9)

eran estudiantes, el 13,5% se dedicaba a la construcción, la industria o el transporte, el 11,5% eran profesionales liberales, el 9,6% trabajaba en un comercio, el 7,6% en la sanidad, el 3,8% en la hostelería y el 5,8% no tenía trabajo.

Por lo que se refiere a los antecedentes patológicos, 2 habían sido diagnosticados de hipotiroidismo y 1 de hipertensión arterial; estos pacientes seguían el tratamiento específico.

En relación con la historia familiar de hiperhidrosis, 19 (36,5%) tenían un familiar de primer grado afectado de hiperhidrosis primaria con una localización y gravedad variables.

En cuanto a la clínica, la edad media de inicio de hiperhidrosis fue  $11,38 \pm 4,6$  años (media  $\pm$  DS), con una mediana de 10 (rango 5–30). El inicio fue en la edad puberal en un 61,5% (n=32), en la infancia en un 35% y su aparición fue tardía en el 6,25% restante.

La localización de la hiperhidrosis era palmar en 22 pacientes (42,3%), axilar en 20 pacientes (38,5%) y palmar y axilar en 10 (19,2%). En cuanto a la pregunta relativa a la sudación en otras regiones corporales, se observaba que los pacientes que consultan por sudación en una región exclusiva referían igual sudación en otras zonas del cuerpo, en la siguiente proporción: en las manos el 61,5% (n=32), seguido de pies (53,8%), axilas (59,6%), región inguinal (15,4%), re-

**Tabla 8.** N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A., M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients. 2016. (2)

Región corporal	N.º pacientes	Porcentaje
Región facial	6	11,5
Axilas	31	59,6
Pecho	4	7,7
Espalda	5	9,6
Manos	32	61,5
Abdomen	3	5,8
Región inguinal	8	15,4
Pies	28	53,8

gión facial (11,5%), espalda (9,6%), pecho (7,7%) y abdomen (5,8%) (tabla 8).

En cuanto a la presencia de síntomas y signos asociados, el 71,8% de los pacientes con hiperhidrosis palmar presentaba frialdad en las manos y el 81,2% eritema. El 34,3% de estos, refería lesiones cutáneas acompañantes a la hiperhidrosis en forma de onicopatía, prurito y descamación (tabla 9).

Respecto a la sintomatología acompañante, en el 32,7% de los casos la hiperhidrosis primaria coexistía con erite-

**Tabla 9.** N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A., M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients.* 2016. (2)

Clínica local	N.º pacientes	Porcentaje
Frialdad	23	71,8
Eritema	26	81,2
Otras lesiones	11	34,3

**Tabla 10.** N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A., M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients.* 2016. (2)

Clínica	N.º pacientes	Porcentaje
Cefalea	9	17,3
Eritema facial	17	32,7
Sequedad boca	7	13,5
Epigastralgia/vacío gástrico	8	15,4
Tensión muscular	15	28,8
Temblor	12	23
Palpitaciones	16	30,7

ma facial, con palpitaciones en el 30,7%, con tensión muscular en el 28,8%, con temblor en el 23%, con cefalea en el 17,3%, con vacío gástrico o epigastralgia inespecífica en el 15,4% y sequedad de boca en el 13,5% (tabla 10).

Todos los casos habían recibido tratamiento médico previo sin buenos resultados. Los 52 pacientes (100%) habían recibido tratamientos tópicos, 3 pacientes (5,77%) tratamientos farmacológicos sistémicos y solamente 1 paciente (1,9%) había realizado tratamiento con iontoforesis.

La puntuación según la «Escala de Severidad de la Hiperhidrosis» previa al tratamiento para los pacientes tratados solamente por hiperhidrosis axilar fue de 3 en 17 pacientes (85%) y de 4 en 3 pacientes (15%). Dos meses después del tratamiento los 20 pacientes (100%) alcanzaron una puntuación de 1 (fig. 13).

De los pacientes tratados solamente por hiperhidrosis palmar, 5 pacientes se consideraron en una puntuación de 3

(22,72%) y 17 en una puntuación de 4 (77,27%) previamente al tratamiento con BTX. Dos meses después del tratamiento, 16 pacientes alcanzaron una puntuación de 1 (72,72%); 2 pacientes pasaron de una puntuación de 4 a una puntuación de 2 (9,09%); 2 pacientes marcaron una puntuación de 3 (9,09%) posteriormente al tratamiento (uno de ellos pasó de 4 a 3 por la persistencia de la sudación a nivel de pulpejos y caras laterales de los dedos y el otro paciente no experimentó mejoría en la escala de severidad de la hiperhidrosis, manteniéndose en una puntuación de 3, dado que el efecto del tratamiento con BTX solamente persistió un mes). Por último, 2 pacientes no mejoraron su puntuación inicial de 4 (9,09%); en uno de ellos el tratamiento no fue efectivo y en otro la duración del efecto fue de tan solo 1,5 meses (fig. 14).

De los diez pacientes que fueron tratados por hiperhidrosis palmar y axilar, 7 pacientes consideraron para su hiperhidrosis axilar una puntuación de 3 (70%) y 3 pacientes una puntuación de 4 (30%) antes de iniciar el tratamiento; mientras que los diez pacientes marcaron una puntuación de 4 (100%) para su hiperhidrosis palmar.

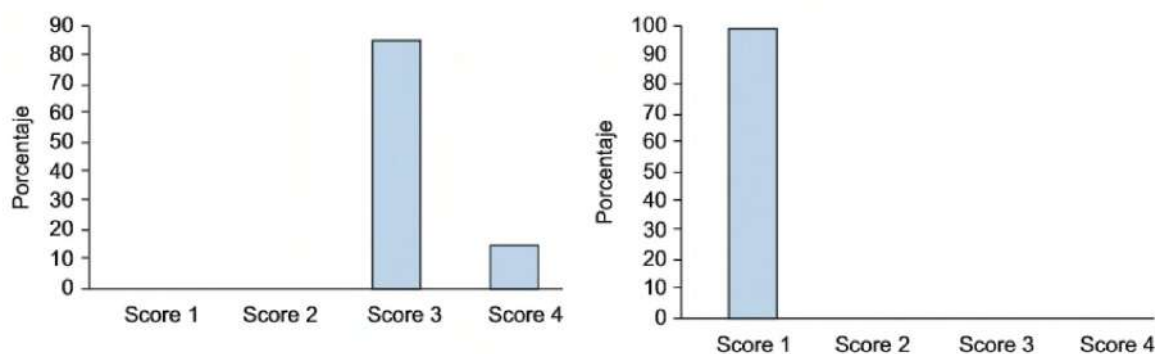
Dos meses después, el 100% de los pacientes alcanzaron una puntuación de 1 para su hiperhidrosis axilar y respecto a la hiperhidrosis palmar: 7 pacientes marcaron una puntuación de 1 (70%), 1 paciente pasó de 4 a 3 (10%) por mantener la hipersudoración a nivel de los pulpejos y eminencia tenar y 2 pacientes pasaron de 4 a 2 (20%).

El inicio del efecto de la inyección de BTX en los 30 pacientes tratados por hiperhidrosis axilar fue de  $3,8 \pm 3,5$  días (media  $\pm$  DS); la mediana fue de 2 días (rango 1–14).

La inyección de BTX por hiperhidrosis palmar se realizó en un total de 32 pacientes, pero en uno de ellos no fue efectiva; para los 31 pacientes en que sí se objetivó efecto, el inicio del mismo se observó en  $3,6 \pm 3,4$  días (media  $\pm$  DS); con una mediana de 2 días en un rango de 1–15 días.

Los 30 pacientes (100%) tratados por hiperhidrosis axilar presentaron reinicio de sudación en una media de  $6,6 \pm 2,3$  meses (media  $\pm$  DS), con una mediana de 6 meses en un rango de 1–12 meses.

De los 32 pacientes tratados por hiperhidrosis palmar, en los 31 pacientes (96,9%) en los que sí fue efectivo el trata-



**Figura 13.** Escala de severidad de hiperhidrosis axilar previa al tratamiento con TB-A (izquierda) y dos meses después (derecha) (n=20).

**Figura 13.** N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A., M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients.* 2016.

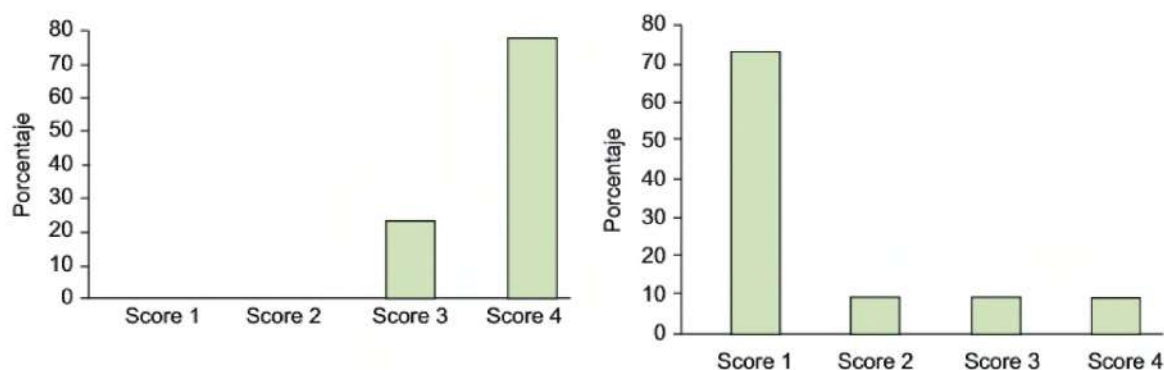


Figura 13. Escala de severidad hiperhidrosis palmar antes del tratamiento (izquierda) y 2 meses después del tratamiento (derecha) (n=22).

Figura 13. N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A., M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients*. 2016.

miento, la duración del efecto de este fue de  $4,9 \pm 1,9$  meses (media  $\pm$  DS), siendo la mediana de 5 meses en un rango de 1–9 meses.

Respecto a los efectos secundarios locales a corto plazo, solamente 5 pacientes de los 30 tratados por hiperhidrosis axilar (16,6%), refirieron irritación local de menos de 24 horas de duración y 2 de los 32 tratados por hiperhidrosis palmar (6,25%) presentaron hematomas postratamiento. Por otro lado, en 16 pacientes de los 32 tratados por hiperhidrosis palmar (50%), se produjo debilidad transitoria en las manos, afectando a la pinza entre el pulgar y el índice con una duración de  $2 \pm 0,8$  semanas (media  $\pm$  DS).

No se observó ningún efecto local a largo plazo (período mínimo de seguimiento de 12 meses tras la primera sesión de tratamiento) ni ningún efecto sistémico en los 52 pacientes.

Respecto a la escala de severidad de la hiperhidrosis, se produjo una mejoría muy significativa ( $p < 1,0 \times 10^{-32}$ ; potencia estadística=1) a los dos meses del tratamiento cuando analizamos los datos conjuntos sin tener en cuenta localización ni sexo. Además, el tratamiento fue efectivo independientemente de la edad del paciente, ya que cuando pusimos la edad del paciente como covariable, la interacción entre la edad y el tratamiento no fue sig-

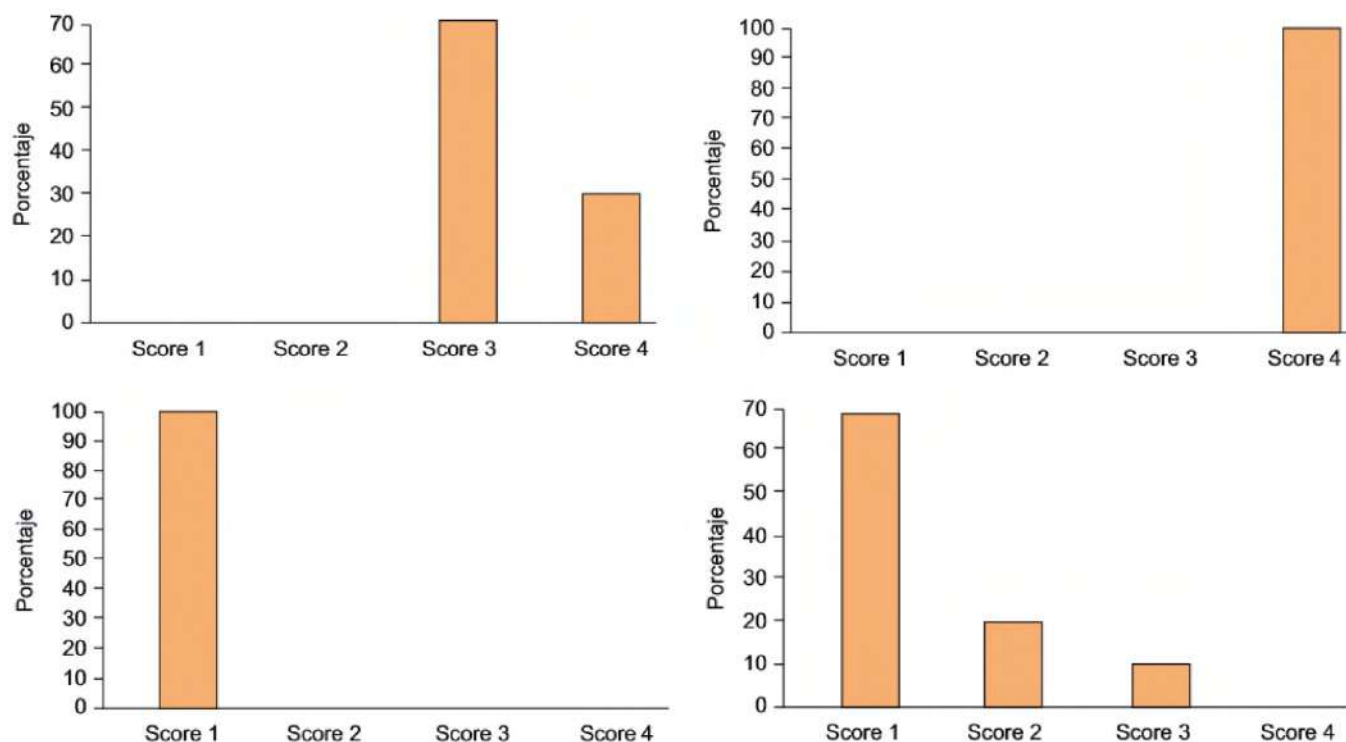


Figura 5. Escala de severidad antes del tratamiento axilar (arriba-izquierda) y palmar (arriba-derecha) y Escala de severidad 2 meses después del tratamiento de hiperhidrosis axilar (abajo-izquierda) y palmar (abajo-derecha) n=10.

Figura 15. N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A., M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients*. 2016.

nificativa. Lo mismo se observó con la edad de inicio de la hiperhidrosis y con el área de aplicación del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento sí varió en función del sexo porque la interacción entre tratamiento y sexo fue significativa ( $p=0,019$ ). Por tanto, dado que existía una interacción de la efectividad del tratamiento con el sexo, decidimos estudiar el efecto del sexo en las dos localizaciones por separado (ver más abajo).

De este modo, se observó que la respuesta al tratamiento (diferencia de la escala de severidad dos meses después del tratamiento y antes del tratamiento) no presentaba diferencias significativas entre las dos localizaciones del tratamiento, pero sí entre los dos sexos (fig. 15).

Por último, al comparar la respuesta obtenida por localizaciones, se observó que en la palma no había diferencias significativas de respuesta entre hombres y mujeres; sin embargo, sí había diferencias significativas de respuesta entre hombres y mujeres a nivel axilar (figs. 16 y 17).

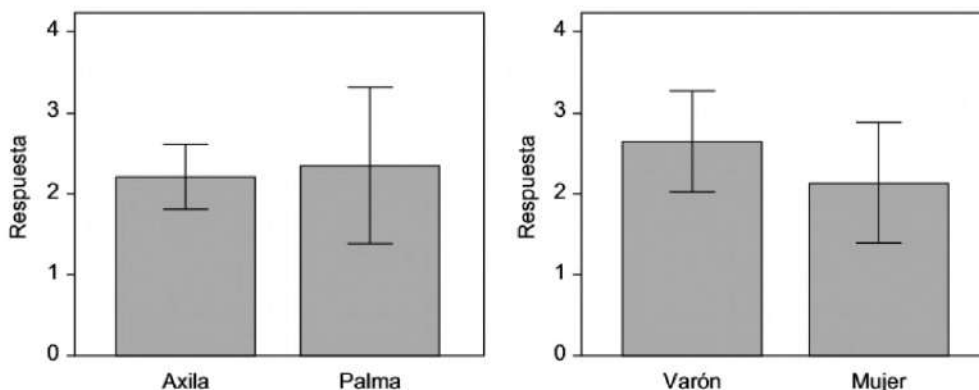
**DISCUSIÓN**

En primer lugar, analicé la revisión sistemática de Ros Wade et. al (10) del 2017 donde se incluyeron 32 RCT, 17 no RCT y una serie de casos para comparar los diferentes tratamientos, su seguridad y eficacia. La mayoría de los estudios

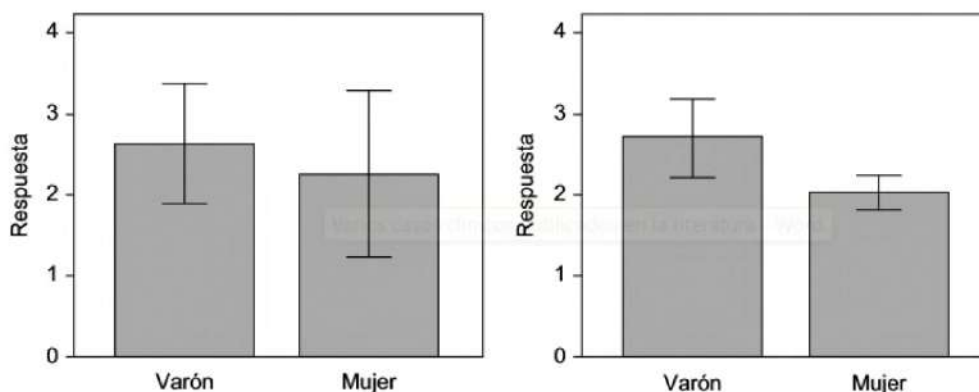
fueron pequeños, clasificados como con un alto riesgo de sesgo y mal informados. Las intervenciones en los estudios incluidos fueron iontoforesis, BTX, medicamentos anticolinérgicos, curetaje y tecnologías más recientes que dañan la glándula sudorípara (por ejemplo, láser, microondas).

Existe evidencia de calidad moderada de un gran efecto estadísticamente significativo de la BTX subcutánea en los síntomas de la hiperhidrosis axilar a corto y medio plazo (hasta 16 semanas) [respuesta de la escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis (HDSS) agrupada a las 4 semanas: riesgo de riesgo 3,30, intervalo de confianza del 95% 2,46 a 4,43]. La evidencia a corto plazo indicó que BTX puede mejorar la calidad de vida en comparación con placebo, pero se asocia con eventos adversos leves, en particular dolor en el lugar de la inyección. La evidencia que compara la eficacia de las inyecciones de BTX con las axilas con curetaje es de muy baja calidad e incierta, aunque no hay evidencia que sugiera que el curetaje es más eficaz que BTX en el corto y mediano plazo y hay evidencia que sugiere que hay una mayor incidencia de eventos adversos con curetaje. Los ensayos son demasiado cortos para explorar la naturaleza curativa potencial del curetaje en comparación con el retratamiento necesario con BTX.

Hay evidencia de muy baja calidad que sugiere que las inyecciones de BTX tuvieron un pequeño efecto positivo



No hay diferencias significativas en la respuesta en las dos localizaciones ( $p=0,455$ ) pero sí hay diferencias significativas en la respuesta según los sexos ( $p=0,019$ ).



La respuesta a nivel palmar no tiene diferencias significativas entre sexos ( $p=0,352$ ; izquierda) pero sí hay diferencias de respuesta entre sexos a nivel axilar ( $p=0,00001$ ; derecha).

**Figuras 16 y 17.** N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A., M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients. 2016.



sobre los síntomas de hiperhidrosis palmar en comparación con placebo o no tratamiento, aunque hubo una alta incidencia de eventos adversos leves con BTX.

No hay pruebas suficientes para sacar conclusiones sobre la eficacia y seguridad de la BTX tópica para la hiperhidrosis primaria.

No se han realizado estudios que evalúen la eficacia clínica de la iontoforesis para la hiperhidrosis axilar. Hay evidencia de muy baja calidad que sugiere un efecto beneficioso a corto plazo de la iontoforesis de agua del grifo en la hiperhidrosis palmo-plantar en comparación con placebo y de la iontoforesis de tipo seco en comparación con ningún tratamiento. En comparación con la iontoforesis de agua del grifo sola, la evidencia de la eficacia de la combinación de la terapia anticolinérgica con la iontoforesis es mixta y no concluyente. Hay evidencia de baja calidad que sugiere que la iontoforesis es menos eficaz que las inyecciones de BTX para reducir los síntomas de la hiperhidrosis palmar a corto plazo y que la duración del efecto es más corta que con BTX.

No se han realizado estudios que evalúen la eficacia clínica del glicopirrolato oral. Hay evidencia de muy baja calidad con respecto a la eficacia y seguridad del glicopirrolato tópico para la hiperhidrosis axilar y facial. No se encontró evidencia para otros sitios de tratamiento.

Hay evidencia de baja calidad que sugiere un pequeño beneficio a corto plazo de otros anticolinérgicos orales en los síntomas de la hiperhidrosis en comparación con placebo. Tanto la oxibutinina como el bromuro de methanteline se asocian con síntomas de sequedad en la boca. No se estudiaron la eficacia clínica del bromuro de propanthelina para la hiperhidrosis.

La evidencia limitada excluye cualquier conclusión sobre la eficacia y seguridad del curetaje, la depilación láser, la radiofrecuencia fraccionada de microagujas, el microondas o el ultrasonido.

Como resumen se concluye que la evidencia de la eficacia y seguridad de los tratamientos de segunda línea para la hiperhidrosis primaria es limitada en general y se pueden extraer pocas conclusiones firmes. Sin embargo, hay evidencia de calidad moderada para apoyar el uso de inyecciones de BTX para hiperhidrosis axilar.

Una vez revisada la eficacia, la seguridad y la comparativa de los diferentes tratamientos, analicé el resto de los estudios que se centraban en la BTX. Se seleccionaron dos estudios, uno era un metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia de la BTX en el SF y el otro un estudio prospectivo observacional que evaluaba la eficacia en la hiperhidrosis primaria en axilas y palmas de las manos.

Shang Xie et al. publicaron un metaanálisis en 2015 (9) que incluían 23 estudios de serie de casos para evaluar su eficacia y seguridad. Las estrategias de tratamiento de estas investigaciones incluyeron varios cursos de inyección, con diferentes concentraciones de BTX, distancia de interjección, volumen y dosis. La mayoría de ellos parecían estar de acuerdo en que se realizaba una distancia de interjección de 10 mm, un volumen por punto de inyección de 0,1 ml y una concentración de 2,5 U Botox (10 U Dysport a 2,5 U

Botox) para pacientes con FS. En estos estudios existentes, Dulguerov et al. y Guntins- Lichius et al. realizaron una concentración de Botox de 5 U/0.1 mL y 5 U en por lugar de inyección. Este último autor declaró que la dosis más alta de BTXA podría aumentar el intervalo libre de síntomas sin un mayor riesgo de complicaciones (la duración media del efecto alcanzó los 20 meses). Sin embargo, no se pudo establecer el tiempo máximo de duración por ser insuficiente el tiempo de seguimiento de sus pacientes. Desafortunadamente, Steffen y sus colegas realizaron una concentración de Botox de 5 U/0.1 mL por lugar de inyección, que todavía no demostró esta conclusión después de 10 años más tarde (duración media del efecto 7,8 meses). Esta situación podría haber resultado de un volumen por lugar de inyección inferior (0,05 ml) que el volumen anterior por lugar de inyección (0,1 ml), lo que indicaba que 0,1 ml por lugar de inyección podría ser una mejor opción que 0,05 ml. La distancia de inyección de 20 mm produjo una duración media de efecto similar a la distancia de 10 mm indicando que no hay asociaciones significativas entre la distancia de inyección y la duración media del efecto. La dosis máxima utilizada en por los participantes osciló entre 30 y 380 U sin efectos secundarios graves, lo que sugiere que 380 U para pacientes con SF podría ser una dosis de seguridad.

En resumen, esta revisión sistemática recomendó las siguientes estrategias de tratamiento:

1. la distancia de interjección varió de 10 a 20 mm
2. el volumen por punto de inyección fue de 0,1 ml
3. la concentración de Botox osciló entre 2,0 y 5,0 U/ml
4. la dosis máxima no fue superior a 380 U por participante

La evidencia sólida sobre la eficacia de BTXA en el tratamiento de SF se basa en datos originales fiables. Desafortunadamente, hay una escasez de pruebas de alta calidad en este tema. Aunque la tasa efectiva alcanzó el 98,5% para el tratamiento de BTXA en SF, es difícil identificar si todos los efectos son producidos por BTXA debido a la deficiencia del grupo de control aleatorizado. Por lo tanto, las pruebas existentes sobre la eficacia de la BTXA en el tratamiento del SF siguen siendo débiles. En estos 23 estudios, casi toda la duración media del efecto fue de más de 6 meses, excepto un estudio que no informó de los detalles del tiempo de seguimiento y dos artículos tuvieron un tiempo de seguimiento corto. A destacar que 11 estudios tuvieron más de 10 meses de duración media del efecto, y el tiempo de efecto incluso duró más de 20 meses sin recurrencia en algunos pacientes. Generalmente, la inyección de BTXA es un tratamiento eficaz con un efecto duradero para SF. En cuanto a la recurrencia de los pacientes, la mayoría de los investigadores realizaron el tratamiento de BTXA de nuevo y los buenos resultados fueron reportados al mismo tiempo. Remco de Bree y sus colegas afirmaron que la duración de efecto aumenta después de las inyecciones de BTXA para el paciente que recibió tratamiento repetido. Sin embargo, Guntinas- Lichius et al. declararon que el primer tratamiento con BTXA no influyó en la dosis de BTXA necesaria para el tratamiento

renovado después de la recurrencia y Tugnoli et al. encontró que no había disminución en la eficacia de BTXA después de inyecciones renovadas. En cuanto a la seguridad de BTXA, sólo 13 pacientes sufrieron complicaciones, incluidos cinco pacientes para la boca seca y ocho pacientes por debilidad muscular, que se recuperó por completo en 3 meses. Además, hubo varios informes sobre el dolor tolerable en el momento de la inyección o después de la inyección, pero la mayoría de ellos desaparecieron en dos semanas. Sin embargo, es imposible juzgar si todas las complicaciones eran relevantes con la BTXA puesto que todas las inyecciones, incluyendo la inyección de salina, también pueden producir complicaciones similares.

En resumen, aunque este estudio tenía muchas limitaciones y gran riesgo de sesgo, sugería que es de seguridad y eficacia utilizar BTXA en el tratamiento para pacientes con SF.

Por último, N. Martí, et al. publicaron un estudio prospectivo observacional en 2016 donde analizaban los efectos de la BTX-A en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria en axilas y palmas de las manos en un grupo de 52 pacientes (2). En este estudio el inicio del proceso fue fundamentalmente en la edad puberal (edad clásica de debut) a excepción de 18 pacientes que debutaron en la infancia. Eran pacientes con escasas enfermedades asociadas, debido posiblemente a su baja media de edad. Se registró un 36,5% de pacientes con familiares de primer grado afectados de hiperhidrosis. La zona de hipersudoración afectada, se observó que no se localizaba exclusivamente en un área, sino que se extendía a otras regiones corporales.

En cuanto a la repercusión, los pacientes coincidían en la incomodidad y un elevado grado de ansiedad ante situaciones que requería el contacto e incluso relación social con otras personas.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la escala de severidad de la hiperhidrosis, siendo esta mayor a nivel axilar en los hombres respecto a las mujeres. No obstante, se requería más estudios para confirmar este hallazgo, que no es el objetivo de este estudio.

Se describió una duración más prolongada de la anhidrosis axilar utilizando altas dosis (200 MU de Botox por axila); no obstante, el uso de altas dosis podría incrementar el riesgo de formación de anticuerpos neutralizantes y/o los efectos secundarios.

En general, dado que la hiperhidrosis primaria es un proceso frecuente y con repercusiones importantes en la vida cotidiana de los pacientes; cuando los síntomas no se controlan con tratamientos tópicos, la infiltración con toxina botulínica es una opción terapéutica razonable antes que los tratamientos quirúrgicos puesto que su aplicación es eficaz, sencilla y con mínimos efectos secundarios. Sus limitaciones derivan de su coste y de la duración transitoria de los efectos terapéuticos.

Limitaciones de la revisión: Aunque esta revisión ofrece una estimación sistemática y científica para BTXA en el tratamiento de hiperhidrosis, varias limitaciones en el estudio tienen que ser notables. En primer lugar, las recuperaciones

de literatura se limitaban a los artículos existentes en inglés y en español, lo que podría pasar por alto los estudios potencialmente elegibles en otros idiomas. En segundo lugar, todos los artículos admisibles eran estudios de series de casos; en general, se necesitarían posibles TRC para producir conclusiones creíbles y sólidas. En tercer lugar, el tiempo de seguimiento de varios artículos fue corto y número de los pacientes eran pequeños, lo que también puede influir en la robustez de los resultados. En cuarto lugar, los tratamientos de BTXA en FS fueron realizados por varios cirujanos o médicos, que también podrían producir sesgo. Además, la calidad de la evidencia es baja, lo que indica que estudios futuros podrían cambiar las conclusiones. Sobre la base de estas limitaciones, los resultados de la promoción deben ser cautelosos.

## CONCLUSIONES

La evidencia de la eficacia y seguridad de los tratamientos de segunda línea para la hiperhidrosis primaria de la revisión sistemática de Ros Wade et al (10), es limitada en general. La mayoría de los estudios fueron pequeños, clasificados como con un alto riesgo de sesgo y mal informados. Sin embargo, hay evidencia de calidad moderada de un gran efecto de las inyecciones de BTX en los síntomas de la hiperhidrosis axilar en comparación con placebo. La evidencia de otras intervenciones es de baja o muy baja calidad. No había pruebas suficientes para extraer conclusiones firmes sobre la eficacia relativa y la seguridad de los tratamientos de segunda línea para la hiperhidrosis.

En cuanto a la eficacia de BTX en el SF descrita en el metaanálisis publicado por Shang Xie et al. en el 2015 (9), aunque existen varias limitaciones en el estudio que evidencia de baja calidad y el alto riesgo de sesgo, se concluyen que la BTXA mejora constantemente los resultados de los pacientes con FS, incluso los pacientes recurrentes, con buena eficacia y seguridad. No obstante, y debido a la falta de pruebas en las que apoyarse, se recomiendan futuros estudios con criterios de inclusión bien diseñados y RCT multicéntricos para dar conclusiones más creíbles, si es posible.

Por último, N. Martí, et al. publicaron un estudio prospectivo observacional en 2016 donde analizaban los efectos de la toxina Botulínica A en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria en axilas y palmas (2). Este estudio concluye que la hiperhidrosis focal era un trastorno con una clínica que se inicia sobre todo en la edad puberal; los pacientes tenían pocas enfermedades asociadas y una repercusión dermatológica local acompañante de baja intensidad. Este proceso podría tener una base genética, por el grado de coincidencia en miembros familiares, la clínica se caracterizaba por hipersudoración no solo en una región corporal sino en varias zonas y además podría presentar sintomatología acompañante.

Dado que la hiperhidrosis primaria es un proceso frecuente y con repercusiones importantes en la vida cotidiana de los pacientes; cuando los síntomas no se controlan con tratamientos tópicos, la infiltración con BTX es una opción terapéutica razonable antes que los tratamientos quirúrgicos. Se trata de un tratamiento de fácil aplicación, con

mínimos efectos secundarios, y con buena tolerabilidad en el proceso de aplicación.

Evaluada toda la información en conjunto, aunque la evidencia es baja por el alto riesgo de sesgo de los estudios analizados, parece que la BTX subcutánea es eficaz y segura en la hiperhidrosis primaria y en el SF. La evidencia para recomendar su uso en los síntomas de la hiperhidrosis axilar es mayor (moderada), no obstante, se requieren de más trabajos que incluyan estudios de mayor calidad para establecer recomendaciones más sólidas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. John R. McConaghy, MD, and Daniel Fosselman, DO. Hyperhidrosis: Management Options. *Am Fam Physician*. 2018;97(11):729-734. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2018/0601/p729.html>
2. N. Martí, D. Ramón, L. Gámez, I. Reig, M.A. M.Á. García-Pérez, V. Alonso, E. Jordá. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients. DOI. 1016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709543>
3. Raposo Correa, Sara, Pérez Jiménez, Esther. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Frey por el dentista. Caso clínico. *Revista europea de odontología*. 2015. Disponible en: <http://www.uemc.clicformacion.es/grade/report/user/index.php?id=525>
4. Carlos Ramírez-Alvarado, Luis Gerardo Domínguez-Carrillo. Síndrome de Frey: lesión del nervio auriculotemporal. *Acta médica grupo ángeles*. 2015; 13(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2015/am153f.pdf>
5. Carolyn I. Jacob, MD. Examining Hyperhidrosis: An Update on New Treatments. *Am J Manag Care*. 2018;24(23 Suppl): S496-S501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30589249>
6. Gary D. Monheit, MD; and Andy Pickett, PhD. Abo-botulinumtoxinA: A 25-Year History. *Aesthetic Surgery Journal* 2017; 37(S1): S4-S11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A-bobotulinumtoxinA%3A+A+25-Year+History>.
7. Li C, Wu F, Zhang Q, Gao Q, Shi Z, Li L. Intervenciones para el tratamiento del síndrome de Frey. 2015. Disponible en: [https://www.cochrane.org/es/CD009959/ENT\\_intervenciones-para-el-tratamiento-del-sindrome-de-frey](https://www.cochrane.org/es/CD009959/ENT_intervenciones-para-el-tratamiento-del-sindrome-de-frey)
8. Avellanet M., Perrot JC, Lopez I. Presentación infrecuente de síndrome de Frey bilateral, tratado con toxina botulínica. 2016; 50(2): 129-132. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048712016000049>
9. Shang Xie, Kan Wang, Tao Xu1, Xue-Sheng Guo, Xiao-Feng Shan & Zhi-Gang Cai. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. *Cancer Medicine* 2015, 4(11):1639-1650. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673990/>
10. Ros Wade, Stephen Rice, Alexis Llewellyn, Eoin Moloney, Julie Jones-Diette, Julija Stoniute et al. Interventions for hyperhidrosis in secondary care: a systematic review and value-of-information analysis. *Health Technology Assessment [Internet]*. 2017; 21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29271741>