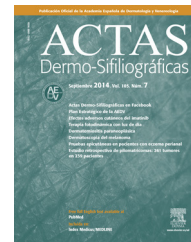




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Tratamiento sistémico de la hiperhidrosis



J. del Boz

Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Recibido el 27 de agosto de 2014; aceptado el 19 de noviembre de 2014
Disponible en Internet el 28 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Hiperhidrosis;
Oxibutinina;
Glicopirrolato

Resumen Hasta hace pocos años las guías clínicas y revisiones sobre tratamientos de la hiperhidrosis consideraban que no existía evidencia de la utilidad de los tratamientos sistémicos, y que se asociaban a un perfil intolerable de efectos adversos, siendo desaconsejados. Sin embargo, en los últimos años diferentes estudios han ido mostrando la eficacia de los mismos, asociándose a un perfil de efectos adversos por lo general aceptable cuando se usan de forma apropiada, convirtiéndose en una alternativa terapéutica más en el tratamiento de la hiperhidrosis, de especial relevancia en casos de hiperhidrosis generalizada, multifocal o resistente a otros tratamientos. Mediante esta revisión, la primera centrada en este tema, se repasarán los diferentes tratamientos sistémicos actualmente disponibles para la hiperhidrosis, incluyendo antihipertensivos, psicofármacos y, fundamentalmente, los anticolinérgicos orales, aunque ninguno tiene indicación aprobada en el tratamiento de la hiperhidrosis.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hiperhidrosis;
Oxybutynin;
Glycopyrrolate

Systemic Treatment of Hyperhidrosis

Abstract Until quite recently, clinical guidelines and reviews on the treatment of hyperhidrosis advised against the use of systemic therapies based on their unacceptable adverse effects and a lack of evidence of usefulness. Numerous studies published over the past few years, however, have shown that, when used appropriately, these treatments are effective and in general have a favorable tolerability profile, making them an additional option for the treatment of hyperhidrosis, particularly for disease that is widespread, multifocal, or resistant to other treatments. In this review, the first of its kind, we examine the systemic therapies available for hyperhidrosis, including antihypertensives, psychoactive agents, and in particular oral anticholinergics, although none of these drugs are currently approved for this indication.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Correo electrónico: javiardelboz@yahoo.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.11.012>

0001-7310/© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Introducción

Se entiende por hiperhidrosis la producción de sudor de forma excesiva respecto a las necesidades fisiológicas, y se estima que la hiperhidrosis afecta aproximadamente al 3% de la población general¹.

De forma breve, y para poder comprender mejor los tratamientos posibles, conviene recordar el mecanismo de producción del sudor. Las glándulas sudoríparas son activadas por el sistema nervioso simpático. Las señales son transmitidas desde el «centro termorregulador», en el hipotálamo, a través de nervios preganglionares y posganglionares simpáticos, hacia las glándulas sudoríparas. En estas sinapsis la acetil-colina es el neurotransmisor fundamental, estimulando tanto los receptores nicotínicos localizados en las sinapsis entre fibras pre y posganglionares, como los receptores muscarínicos (fundamentalmente M3) localizados en las glándulas sudoríparas¹.

Existen múltiples alternativas terapéuticas en el tratamiento de la hiperhidrosis, como son el uso de antitranspirantes tópicos —sobre todo a base de sales de aluminio—, de anticolinérgicos tópicos —glicopirrolato fundamentalmente—, la toxina botulínica, la iontoforesis, la simpatectomía y técnicas quirúrgicas ablativas del tejido glandular sudoríparo, aunque actualmente no existe consenso respecto al algoritmo terapéutico a seguir en cada caso¹⁻⁷. En cualquier caso la elección del tratamiento para cada paciente dependerá de la localización afecta, la intensidad de la sudoración y cómo afecta a la calidad de vida del paciente, la respuesta (eficacia, tolerancia...) a los tratamientos previamente utilizados, los antecedentes personales del paciente (otras enfermedades, edad, medicación habitual...) y cómo no, según el coste y disponibilidad de recursos, y en general lo aconsejable sería comenzar siempre por los tratamientos menos agresivos y costosos.

A pesar de todas estas alternativas, ya sea por la falta de respuesta a las mismas, por mala tolerancia asociada, por el miedo a sus potenciales efectos secundarios o complicaciones, o simplemente por la no disponibilidad o el coste de algunas, frecuentemente no se obtiene un control óptimo de la sudoración.

Una alternativa más previamente no mencionada sería el tratamiento sistémico de la hiperhidrosis (TSH), en el cual nos centraremos. Este actúa sobre los receptores muscarínicos de las glándulas sudoríparas de todo el cuerpo, por lo cual no existe riesgo de hiperhidrosis compensatoria, y suelen ser habitualmente tratamientos baratos y de fácil cumplimiento. Existen diferentes tipos, resumidos en la [tabla 1](#) (incluyendo niveles de evidencia según la [tabla 2](#))⁸, que a continuación iremos repasando:

-Tratamientos sistémicos «etiológicos»: Dirigidos a la causa de la hipersudoración (casos de hiperhidrosis secundaria). Un ejemplo podría ser la terapia hormonal sustitutiva en el caso de hiperhidrosis posmenopáusicas², por otro lado no exenta de posibles efectos adversos asociados.

No hablaremos más al respecto de estos, sino que nos centraremos en aquellos que actúan sobre los mecanismos de producción del sudor, los más importantes, pues la gran mayoría de pacientes presentan hiperhidrosis primaria, aunque ninguno de los siguientes tiene indicación aprobada en el tratamiento de la hiperhidrosis, por lo que es fundamental

la firma de un consentimiento informado para su uso fuera de ficha técnica.

-Antihipertensivos. Entre estos los más usados son la clonidina, el diltiazem y el propranolol.

La clonidina es una sustancia con acción agonista sobre receptores alfa-adrenérgicos, originando una reducción de flujo del sistema nervioso simpático y un predominio del sistema nervioso parasimpático. Su uso en hiperhidrosis se remonta a 1984, aunque solo se han publicado casos aislados mostrando su utilidad⁹⁻¹³, y en un estudio reciente¹⁴ se trataron 13 pacientes, de los que respondieron 6, mientras que fracasó en los 7 restantes (en 3 por no respuesta y en 4 por hipotensión, efecto adverso a tener en cuenta). Según algunos autores, su mayor utilidad podría estar en hiperhidrosis craneofacial posmenopáusica o acompañada de *flushing*^{13,14}, aunque también ha sido ocasionalmente usada con éxito en forma de parches en el manejo de la hiperhidrosis facial gustatoria¹¹.

El diltiazem es un calcioantagonista indicado en el tratamiento de hipertensión arterial esencial leve-moderada, en determinadas arritmias y en el tratamiento y prevención de cardiopatía isquémica. Su utilidad en hiperhidrosis se ha descrito de forma prácticamente anecdótica¹⁵, con dosis de 30-60 mg 4 veces al día, achacándose su efecto sobre la sudoración a la importancia del calcio en la estimulación de la secreción de sudor.

El propranolol, fármaco de gran uso en dermatología desde hace unos años tras conocerse su utilidad en el tratamiento de hemangiomas infantiles¹⁶, es un bloqueador beta con indicación aprobada para su uso en hipertensión, cardiopatía isquémica y taquicardias, aunque probablemente su utilidad en la hiperhidrosis se deba a su efecto ansiolítico¹.

-Psicofármacos. Incluyendo antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y anticonvulsivantes: su utilidad es en cierta forma paradójica, teniendo en cuenta que entre sus efectos adversos pueden originar hipersudoración. Su eficacia podría explicarse al originar en el paciente una cierta indiferencia ante los factores emocionales que actúan como estímulo que desencadena la sudoración en muchos casos¹, aunque probablemente también a su efecto anticolinérgico o noradrenérgico¹⁷⁻¹⁹.

Destaca el uso de la paroxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina), con dosis de 10-20 mg/día^{20,21}.

Entre las benzodiacepinas utilizadas en el tratamiento de la hiperhidrosis destaca el uso de clonazepam, un antiepiléptico²².

Otros psicofármacos de eficacia descrita son la quetiapina¹⁷ y el topiramato^{18,19}.

-Anticolinérgicos orales: suponen el grupo de fármacos más utilizados en el TSH, por lo cual profundizaremos más al respecto. Desarrollan su efecto inhibiendo la activación simpática al ocupar de forma competitiva los receptores de acetilcolina de las glándulas sudoríparas.

Sus efectos adversos más comunes se producen a nivel gastrointestinal (el más frecuente es la xerosis orofaríngea, aunque puede originarse estreñimiento, o incluso parálisis intestinal), ocular (midriasis, ciclopejía, pudiendo originarse un glaucoma de ángulo estrecho) y genitourinario (polaquiuria e incluso retención urinaria aguda). Los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (somnolencia, insomnio, nerviosismo, cefalea, náuseas, astenia...) son relativamente poco habituales, al igual que

Tabla 1 Resumen de los principales tratamientos sistémicos usados en hiperhidrosis

Fármaco	Principales contraindicaciones y precauciones*	Posología habitual	Principales efectos adversos potenciales	Grados de evidencia (jerarquía)
<i>Antihipertensivos</i>				
Clonidina	Contraindicado en enfermedad del nodo sinusal	0,2 mg/día (0,1 mg/12 h o parches de 0,2 mg/día)	Hipotensión, xerosis oral, mareo, estreñimiento, somnolencia	III
Diltiazem	Evitar en BAV y bradicardia	30-60 mg, 4 v/día	Hipotensión, edemas en piernas, astenia, palpitaciones	III
Propranolol	Contraindicado en BAV, bradicardia, asma, bronquospasmo, hipotensión, ICC mal controlada, enfermedad del seno, predisposición a hipoglucemia Precauciones: medir previamente Ta y Fc	5-20 mg/día (1 h antes de proceso estresante)	Hipotensión, bradicardia, hipoglucemia, fatiga, extremidades frías, fenómeno de Raynaud, trastornos del sueño	III
<i>Psicofármacos</i>				
Paroxetina	Fundamentalmente a tener en cuenta posibles interacciones medicamentosas	10-20 mg/día	Hipercolesterolemia, anorexia, trastornos del sueño, mareos, cefalea, temblores, visión borrosa, trastornos gastrointestinales (como en anticolinérgicos), disfunción sexual, astenia, ganancia de peso	III
Clonazepam	Contraindicado en drogodependientes, miastenia gravis, insuficiencia respiratoria grave	1,5-6 mg/día	Confusión, desorientación, somnolencia, astenia, riesgo de dependencia a fármacos	III
<i>Anticolinérgicos orales</i>				
Oxibutinina	Contraindicaciones: alteraciones gastrointestinales obstructivas, atonía intestinal, ileo paralítico, megacolon tóxico, colitis ulcerosa, miastenia gravis, glaucoma de ángulo estrecho Precauciones: alteraciones de la motilidad intestinal, obstrucción vesical significativa, neuropatía autonómica, Parkinson, deterioro cognitivo	2,5-20 mg/día (divididos en 1-3 dosis/día)	Xerosis oral, estreñimiento, náuseas, molestias abdominales, astenia, cefalea, somnolencia, taquicardia, arritmias, visión borrosa, dificultad para micción, faringitis	I

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Principales contraindicaciones y precauciones*	Posología habitual	Principales efectos adversos potenciales	Grados de evidencia (jerarquía)
Glicopirrolato		1-8 mg/día (divididos en 1-3 dosis/día)		I
Metantelina		50 mg 2-3 veces/día		I

BAV: bloqueo cardíaco aurículo-ventricular; Fc: frecuencia cardíaca; h: hora; ICC: insuficiencia cardíaca; Ta: tensión arterial; v: veces.

* Además, de forma común deberán evitarse dichos fármacos en embarazo y lactancia, y como contraindicaciones deben incluirse la posible hipersensibilidad al fármaco (o a algún componente) y deberán tenerse en cuenta sus posibles interacciones medicamentosas asociadas.

Tabla 2 Niveles de evidencia en terapéutica

Nivel de jerarquía	Diseño de estudios	Sesgo
I	Revisión sistemática y metaanálisis	+
I	Estudios clínicos aleatorizados	++
II	Estudios observacionales: cohortes y casos-controles	+++
III	Reporte de series y casos clínicos	++++
IV	Opinión de expertos	+++++

Esta jerarquía se establece según el tipo de diseño que ofrece la menor posibilidad de sesgo.

los efectos adversos a nivel cardiovascular como taquicardia, palpitaciones...

Así, antes de pautarlos, es fundamental una correcta historia clínica recogiendo antecedentes personales y medicación actual, y explicando los posibles efectos adversos, existiendo contraindicación (absoluta o relativa) para su uso en individuos que presenten (o tengan riesgo de presentar) retención urinaria (por ejemplo, pacientes con hiperplasia benigna de próstata), trastornos gastrointestinales graves (como enfermedad inflamatoria intestinal), trastornos neuromusculares como la miastenia gravis, o alteraciones oculares como el glaucoma.

En cualquier caso, por norma general las dosis de anticolinérgicos orales usadas como TSH suelen ser mucho menores a las usadas «para sus indicaciones aprobadas», por lo que aparte de la xerosis orofaríngea (que sí se aprecia frecuentemente), no suelen darse otros efectos adversos, o suelen ser bien tolerados.

En nuestra opinión es oportuno recomendar a las pacientes en edad fértil que mientras utilicen dichos tratamientos tomen medidas anticonceptivas (al no existir datos suficientes respecto a su seguridad en el embarazo), eviten la ingesta de alcohol (sus efectos pueden potenciarse ante la toma de esta medicación) y realicen una higiene oral meticulosa (la xerosis oral puede favorecer el desarrollo de caries).

Se han usado en el TSH diferentes anticolinérgicos orales como la metantelina^{23,24}, el glicopirrolato²⁵⁻³⁰, la oxibutinina³¹⁻⁵⁵, la propantelina⁵⁶, la tolterodina¹ o la solifenacina¹, aunque nos centraremos en los 3 primeros sobre los cuales se desarrollaron la mayoría de los estudios en los últimos años, y que presentan escasos efectos adversos asociados neurológicos gracias a su limitado paso a través de la barrera hematoencefálica. Por otro lado, la

no respuesta o no tolerancia a alguno de ellos no implica que otro pueda ser útil.

El bromuro de metantelina tiene como indicaciones aprobadas el uso adyuvante en la úlcera péptica (como antisecretor) y como tratamiento de la vejiga irritable en mayores de 12 años. En España no se encuentra disponible. Se ha utilizado en 2 estudios clínicos aleatorizados^{23,24}, controlados contra placebo, doble ciego, en casos de hiperhidrosis focal (todos adultos), usándose metantelina en forma de comprimidos de 50 mg. En el primero²³ se indicó un comprimido 2 veces al día. En el segundo²⁴, multicéntrico, más amplio y reciente, de 339 pacientes, se pautó en forma de un comprimido/8 h, consiguiéndose en ambos solo una mejoría moderada, y casi exclusivamente a nivel axilar. Se postula que probablemente no fuese útil a nivel palmar, ya que esta sustancia es excretada a través de glándulas sebáceas, que no existen a nivel palmoplantar y sí a nivel axilar. Los efectos adversos fueron leves y tolerables (xerosis oral fundamentalmente).

El glicopirrolato (bromuro de glicopirronio) tiene indicación aprobada en el perioperatorio digestivo (para disminuir las secreciones gástricas), como tratamiento adyuvante de la úlcera péptica y para inhibir una excesiva salivación en mayores de 12 años. Existe comercializado en forma de comprimidos de uno o 2 mg, aunque en España solo está disponible (como «medicación extranjera») como comprimidos de 1 mg. Su precio es de aproximadamente 150 euros por 100 comprimidos de 1 mg. Así, un año de tratamiento para un paciente con una dosis media de 3 mg/día supondría un coste de unos 1.600 euros.

Su uso como TSH viene avalado por diferentes estudios desde 2007^{13,25-30}, aunque ya existían estudios defendiendo su utilidad en la hiperhidrosis (fundamentalmente craneofacial) mediante formulación tópica⁵⁷⁻⁶³. En el primer

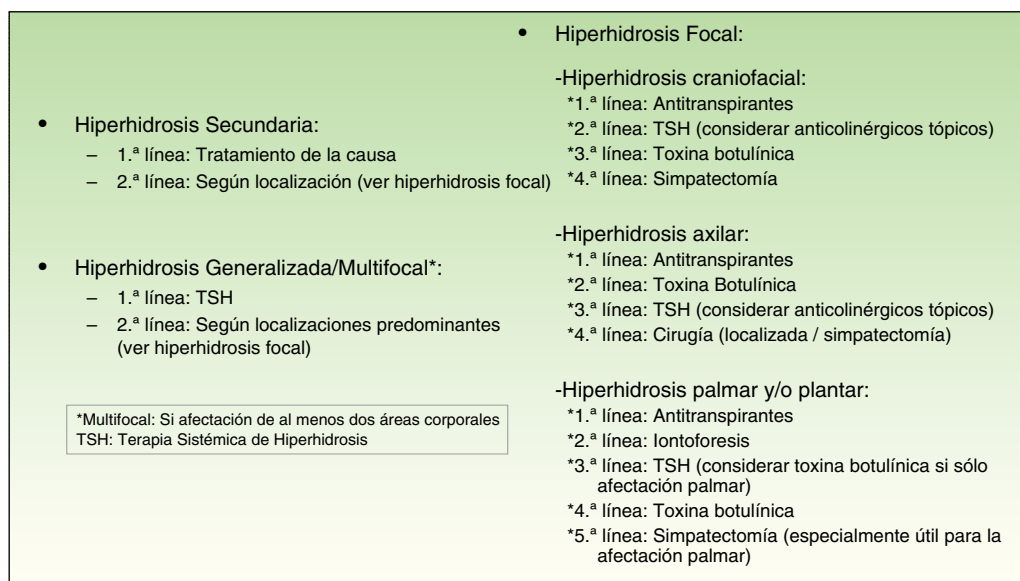


Figura 1 Algoritmo terapéutico propuesto para las principales formas de hiperhidrosis.

estudio²⁵ se utilizó para 24 pacientes (hiperhidrosis generalizada en 9 y localizada en 15), con dosis progresivamente crecientes según la respuesta comenzando con 2 mg/12 h (4 mg/día) y llegando a un máximo de 4 mg/12 h (8 mg/día). De los 19 evaluables hubo respuesta en 14 y efectos adversos (fundamentalmente xerosis oral) en la misma proporción, y de estos 14 que respondieron 5 abandonaron por los efectos adversos y 4 por ineficacia. En otro estudio más reciente¹⁴ se indicó en 45 pacientes con dosis habitual de 1-4 mg/día (habitualmente 1-2 mg/día), respondiendo 2/3 de los pacientes. De los 15 «fracasos» 9 fueron por efectos adversos limitantes y 6 por ineficacia.

Un grupo coreano describió recientemente su experiencia con glicopirrolato^{26,27} usando dosis iniciales de 2 mg/día, incrementadas hasta un máximo de 8 mg/día: mediante un estudio en 36 pacientes con hiperhidrosis primaria obtuvieron buena respuesta en el 75%, y se produjeron efectos adversos en el 36%, y en otro estudio en 19 pacientes con hiperhidrosis compensatoria (postsimpatectomía) obtuvieron buena respuesta en el 79% y efectos adversos en el 42%; En ningún caso los efectos adversos (boca seca fundamentalmente) originaron abandono del tratamiento. También se usó con éxito en un caso aislado²⁹ de hiperhidrosis secundaria a antidepresivos orales.

Además, aunque el glicopirrolato no tiene indicación aprobada para menores de 12 años, la Dra. Paller et al. publicaron²⁸ el uso de glicopirrolato en 31 niños y adolescentes de entre 9 y 18 años con hiperhidrosis con dosis iniciales de 1-2 mg/día, aumentada según la eficacia y tolerancia hasta un máximo de 3 mg/12 h, con buena respuesta en el 90% y efectos adversos en el 29% (xerosis oral principalmente), y en otro estudio aún más reciente³⁰, de 12 niños/adolescentes entre 11 y 17 años con dosis de 0,5-3 mg/día, obtuvieron resultados parejos.

El anticolinérgico oral con el que actualmente se tiene mayor experiencia de uso en hiperhidrosis es sin duda el hidrocloreuro de oxibutinina, de indicación aprobada en

el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria de urgencia y/o del aumento de la frecuencia urinaria, incluso en niños mayores de 5 años (aunque se utiliza frecuentemente en niños incluso menores). Su valor en el tratamiento de la hiperhidrosis se describió en 1988³¹, encontrándose de forma casual al prescribirse a un paciente con síndrome de hiperhidrosis e hipertermia episódicos asociado a urgencia miccional, aunque no volvió a describirse tal utilidad hasta 1996³², en que volvió a apreciarse su eficacia (igualmente de forma casual) al prescribirse en una mujer con urgencia urinaria e hiperhidrosis.

Desde entonces sucesivos estudios han descrito su utilidad en el TSH³³⁻⁵⁵ en sus diferentes formas, tanto generalizada como multifocal^{31,33-38}, en formas puramente focales³⁹⁻⁴⁸, en formas compensatorias (o no respondedoras) tras simpatectomía^{33,49,50}, de origen posmenopáusico^{32,51} o secundarias a fármacos antidepresivos tricíclicos⁵⁰ o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina^{35,53}. En cambio, se ha demostrado no eficaz en el tratamiento de la sudoración (fisiológica) secundaria a ejercicios físicos^{54,55}.

La mayoría de los últimos estudios referentes al uso de oxibutinina en hiperhidrosis han sido publicados por Wolosker et al., recogiendo más de 500 pacientes adultos^{37-43,45-48} y 45 niños⁴⁶ tratados. Estos la prescriben en dosis progresivamente crecientes, con las cuales promulgan una mejor tolerancia al tratamiento, comenzando en 2,5 mg/día, llegando a una dosis final de 10 mg/día repartidos en 2 tomas diarias (excepto en niños menores de 40 kg, en que la dosis final fue de 5 mg/día repartidos en 2 tomas). Otros autores recomiendan comenzar por 1,25 mg/día, incrementándola progresivamente hasta estabilizar la dosis diaria en la «mínima dosis eficaz» con un máximo de 7,5 mg/día repartido en 3 tomas³⁶. En cualquier caso, las dosis utilizadas en la gran mayoría de estudios son consideradas bajas, ya que en el caso de la indicación aprobada por ficha técnica la oxibutinina se usa en adultos en dosis de hasta 15 mg/día, y en niños de hasta 10 mg/día. De nuevo el efecto adverso más frecuentemente asociado fue la xerosis oral, y no se

apreciaron efectos adversos graves o irreversibles. Otra gran ventaja de la oxibutinina es su precio: el coste de un año de tratamiento de un paciente tomando 7,5 mg/día sería de aproximadamente 36 euros.

La mayoría de los estudios sobre TSH tienen diversas limitaciones, como son las pérdidas de seguimiento de un número no desdeñable de pacientes (que en muchos casos podrían corresponder a fracasos terapéuticos con abandonos por intolerancia o falta de eficacia), y el escaso periodo de seguimiento de los pacientes tratados (pocas semanas por lo general), y además falta por discernir cuál es la dosis óptima a utilizar para cada caso.

A pesar de ello, en nuestra opinión (fig. 1) los TSH podrían llegar a considerarse tratamiento de 1.ª o 2.ª línea (tras los antitranspirantes) en casos de hiperhidrosis generalizada, multifocal o compensatoria, de 2.ª línea (tras los antitranspirantes) en casos de hiperhidrosis craneofacial (aunque también podrían plantearse anticolinérgicos tópicos) y de 3.ª línea en casos de hiperhidrosis palmoplantar (tras antitranspirantes e iontoforesis) y en casos de hiperhidrosis axilar (tras antitranspirantes y toxina botulínica), y en cualquier caso, estos tratamientos pueden combinarse con otros con el objeto de lograr un mejor control de la sudoración en determinadas áreas corporales, o ante determinadas situaciones.

Según nuestro parecer actualmente el TSH de primera elección debería ser la oxibutinina, por existir respecto a su uso una mayor experiencia, pero también por su disponibilidad (no es medicación extranjera), e incluso por su precio. Sería de segunda elección el glicopirrolato oral, reservándose los antihipertensivos para casos asociados a hipertensión, el caso del propranolol ante síntomas de ansiedad (temblor, taquicardia) y la clonidina en caso de *flushing*, y la dosis óptima a usar debería individualizarse para cada paciente, según respuesta y tolerancia, realizándose aumento de dosis de manera progresiva; los ansiolíticos podrían plantearse cuando los episodios de hiperhidrosis se produzcan fundamentalmente en relación con situaciones de estrés, y los antidepresivos ante un trastorno depresivo asociado, que pueda estar originando o agravando el cuadro de hipersudoración.

En conclusión, existen suficientes estudios que avalan la utilidad de los TSH, sobre todo en el caso de los anticolinérgicos orales, y estos cuentan con diversas ventajas como pueden ser su versatilidad, al ser potencialmente útiles en prácticamente todos los tipos (y localizaciones) de hiperhidrosis, su bajo precio (en la mayoría de casos), su fácil seguimiento y el no producir irritación local o hiperhidrosis compensatoria, favoreciendo todo ello una buena adherencia al tratamiento. Entre sus desventajas, como comentábamos previamente, estarían su uso fuera de ficha técnica y sus frecuentes efectos adversos (xerosis oral fundamentalmente) —que por otro lado son por lo general leves y tolerables—. En cualquier caso, son necesarios estudios más amplios, aleatorizados, frente a placebo y con mayores periodos de seguimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Callejas MA, Grimalt R, Cladellas E. Actualización en hiperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:110–8.
2. Gómez F, Amorrinch MV, Moreno JC. Tratamiento de la hiperhidrosis. *Piel*. 2009;24:338–41.
3. Sanmartin Novell V, Soria Gili X, Casanova Seuma JM. Hiperhidrosis. *FMC*. 2007;14:566–72.
4. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg*. 2007;33:908–23.
5. Hoorens I, Ongenae K. Primary focal hyperhidrosis: Current treatment options and a step-by-step approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1–8.
6. Walling HW, Swick BL. Treatment options for hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:285–95.
7. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: Diagnosis and management. *CMAJ*. 2005;172:69–75.
8. Manríquez J. Dermatología basada en evidencia: una sinopsis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:89–99.
9. Kuritzky A, Hering R, Goldhammer G, Bechar M. Clonidine treatment in paroxysmal localized hyperhidrosis. *Arch Neurol*. 1984;41:1210–1.
10. Namer IJ, Kansu T, Zileli T. Idiopathic localized paroxysmal hyperhidrosis: Treatment with clonidine. *Rev Neurol (Paris)*. 1986;142:706–9.
11. Nesathurai S, Harvey DT. Clonidine in the management of asymmetrical gustatory facial sweating: An N-of-1 trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:906–8.
12. Torch EM. Remission of facial and scalp hyperhidrosis with clonidine hydrochloride and topical aluminum chloride. *South Med J*. 2000;93:68–9.
13. Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:151–7.
14. Walling HW. Systemic therapy for primary hyperhidrosis: A retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:387–92.
15. James WD, Schoemaker EB, Rodman OG. Emotional eccrine sweating. A heritable disorder. *Arch Dermatol*. 1987;123:925–9.
16. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649–51.
17. Dickmann LM, Dickmann JR. Quetiapine in the treatment of hyperhidrosis axillaris. *Br J Dermatol*. 2010;163:1126–7.
18. Owen DB, Meffert JJ. The suppression of primary palmar-plantar hyperhidrosis by topiramate. *Br J Dermatol*. 2003;148:826–7.
19. Hoehn-Saric R. Facial hyperhidrosis-induced social fear alleviated with topiramate. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1157.
20. Katshu MZ, Bhattacharya A, Nizamie SH. Efficacy of paroxetine in primary palmoplantar hyperhidrosis occurring with juvenile myoclonic epilepsy. *Dermatology*. 2011;223:193–5.
21. Prahara SK, Arora M. Paroxetine useful for palmar-plantar hyperhidrosis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1884–6.
22. Takase Y, Tsushimi K, Yamamoto K, Fukusako T, Morimatsu M. Unilateral localized hyperhidrosis responding to treatment with clonazepam. *Br J Dermatol*. 1992;126:416.
23. Hund M, Sinkgraven R, Rzany B. Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of oral methanthelinium bromide (Vagantin) in the treatment of focal hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2:343–9.
24. Müller C, Berensmeier A, Hamm H, Dirschka T, Reich K, Fischer T, et al. Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin)

- in axillary and palmar hyperhidrosis: Results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1278–84.
25. Bajaj V, Langtry JA. Use of glycopyrronium bromide in hiperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2007;157:118–21.
 26. Lee HH, Kim DH, Kim DW, Kim C. Efficacy of glycopyrrolate in primary hyperhidrosis patients. *Korean J Pain.* 2012;25:28–32.
 27. Gong TK, Kim DW. Effectiveness of oral glycopyrrolate use in compensatory hyperhidrosis patients. *Korean J Pain.* 2013;26:89–93.
 28. Paller AS, Shah PR, Silverio AM, Wagner A, Chamlin SL, Mancini AJ. Oral glycopyrrolate as second-line treatment for primary pediatric hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:918–23.
 29. Mago R. Glycopyrrolate for antidepressant-associated excessive sweating. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:279–80.
 30. Kumar MG, Foreman RS, Berk DR, Bayliss SJ. Oral glycopyrrolate for refractory pediatric and adolescent hyperhidrosis. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:e28–30.
 31. LeWitt P. Hyperhidrosis and hypothermia responsive to oxybutynin. *Neurology.* 1988;38:506–7.
 32. Mijnhout GS, Kloosterman H, Simsek S, Strack van Schijndel RJ, Netelenbos JC. Oxybutynin: Dry days for patients with hyperhidrosis. *Neth J Med.* 2006;64:326–8.
 33. Lefrandt JD, Maurer JM. Oxybutynin for hyperhidrosis. *Neth J Med.* 2007;65:356.
 34. Schollhammer M, Misery L. Treatment of hyperhidrosis with oxybutynin. *Arch Dermatol.* 2007;143:544–5.
 35. Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VH. Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrosis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1065–6.
 36. Maillard H, Fenot M, Bara C, Célérier P. Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:652–6.
 37. Wolosker N, Krutman M, Teivelis MP, de Paula RP, Kauffman P, de Campos JR, et al. Analysis of oxybutynin treatment for hyperhidrosis in patients aged over 40 years. *Einstein (Sao Paulo).* 2014;12:42–7.
 38. Wolosker N, Krutman M, Teivelis MP, Campbell TP, Kauffman P, de Campos JR, et al. Quality of life before hyperhidrosis treatment as a predictive factor for oxybutynin treatment outcomes in palmar and axillary hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg.* 2014;28:970–6.
 39. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg.* 2012;55:1696–700.
 40. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Neves S, Munia MA, Biscegli Jatene F, et al. The use of oxybutynin for treating axillary hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:1057–62.
 41. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Neves S, Yazbek G, Jatene FB, et al. An alternative to treat palmar hyperhidrosis: use of oxybutynin. *Clin Auton Res.* 2011;21:389–93.
 42. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Munia MA, Neves S, Biscegli Jatene F, et al. The use of oxybutynin for treating facial hyperhidrosis. *An Bras Dermatol.* 2011;86:235–40.
 43. Wolosker N, Krutman M, Campdell TP, Kauffman P, Campos JR, Puech-Leão P. Oxybutynin treatment for hyperhidrosis: a comparative analysis between genders. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10:405–8.
 44. Try C, Messikh R, Elkhyat A, Aubin F, Humbert RP. Use of oral oxybutynin at 7.5 mg per day in primary hyperhidrosis. *Rev Med Liege.* 2012;67:520–6.
 45. Wolosker N, Krutman M, Kauffman M, Pessanha de Paula R, Campos JR, Puech-Leão P. Effectiveness of oxybutynin for treatment of hyperhidrosis in overweight and obese patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:143–7.
 46. Wolosker N, Schwartsman C, Krutman M, Campbell TP, Kauffman P, de Campos RJ, et al. Efficacy and quality of life outcomes of oxybutynin for treating palmar hyperhidrosis in children younger than 14 years old. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:48–53.
 47. Wolosker N, Ribas Milanez de Campos J, Kauffman P, Yazbek G, Neves S, Puech-Leão P. Use of oxybutynin for treating plantar hyperhidrosis. *Int J Dermatol.* 2013;52:620–3.
 48. Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, de Paula RP, Kauffman P, de Campos JR, et al. Long-term results of the use of oxybutynin for the treatment of axillary hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg.* 2014;28:1106–12.
 49. Wozniacki L, Zubilewicz T. Primary hyperhidrosis controlled with oxybutynin after unsuccessful surgical treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e990–1.
 50. Costa Ada S Jr, Leão LE, Succi JE, Perfeito JA, Filho Castelo A, Rymkiewicz E, et al. Randomized trial-oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69:101–5.
 51. Kim WO, Kil HK, Yoon KB, Yoo JH. Treatment of generalized hyperhidrosis with oxybutynin in post-menopausal patients. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:291–3.
 52. Grooten KP. Oxybutynin for antidepressant-induced hyperhidrosis. *Am J Psychiatry.* 2011;168:330–1.
 53. Ghaleiha A, Jahangard L, Sherafat Z, Ahmadpanah M, Brand S, Holsboer-Trachsler E, et al. Oxybutynin reduces sweating in depressed patients treated with sertraline: A double-blind, placebo-controlled, clinical study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:407–12.
 54. Van Houte M, Harmsze AM, Deneer VH, Tupker RA. Effect of oxybutynin on exercise-induced sweating in healthy individuals. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:101–4.
 55. Harmsze AM, Houte M, Deneer VH, Tupker RA. Exercise-induced sweating in healthy subjects as a model to predict a drug's sweat-reducing properties in hyperhidrosis: A prospective, placebo-controlled, double-blind study. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:108–12.
 56. Canaday BR, Stanford RH. Propantheline bromide in the management of hyperhidrosis associated with spinal cord injury. *Ann Pharmacother.* 1995;29:489–92.
 57. Cladellas Gutiérrez E, Callejas Pérez MA, Grimalt Santacana R. Una alternativa médica al tratamiento de la hiperhidrosis localizada. *Arch Bronconeumol.* 2008;45:692–3.
 58. Albornoz López R, Arias Rico R, Torres Degayón V, Gago Sánchez A. Formulación de glicopirrolato tópico en hiperhidrosis. *Farm Hosp.* 2008;32:358–63.
 59. Callejas MA, Grimalt R. Glicopirrolato tópico en la hiperhidrosis craneofacial. *Med Clin (Barc).* 2008;131:156–9.
 60. Garnacho Saucedo GM, Moreno Jiménez JC, Jiménez Puya R, Rodríguez Bujaldon A. Topical glycopyrrolate: A successful treatment for craniofacial hyperhidrosis and eccrine Hidrocystomas. *Dermatol Ther.* 2010;23:94–7.
 61. May JS, McQuirt WF. Frey's syndrome: Treatment with topical glycopyrrolate. *Head Neck.* 1989;11:85–9.
 62. Luh JY, Blackwell TA. Craniofacial hyperhidrosis successfully treated with topical glycopyrrolate. *South Med J.* 2002;95:756–8.
 63. Kim WO, Kill HK, Yoon KB, Yoon DM. Topical glycopyrrolate for patients with facial hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2008;158:1094–7.