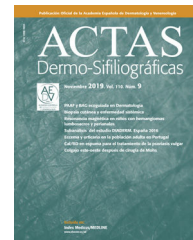




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Anticolinérgicos tópicos en el manejo de la hiperhidrosis focal en adultos y niños. Una revisión narrativa



D. Morgado-Carrasco^{a,b,*} y R. de Lucas^c

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Figueres, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital la Paz, Madrid, España

Recibido el 9 de junio de 2023; aceptado el 5 de septiembre de 2023

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Hiperhidrosis;
Toxina botulínica;
Anticolinérgicos;
Iontoforesis;
Glicopirronio;
Oxibutinina

KEYWORDS

Hyperhidrosis;
Botulinum toxin;
Anticholinergics;
Iontophoresis;
Glycopyrronium;
Oxybutynin

Resumen La hiperhidrosis se caracteriza por excesiva sudoración, habitualmente secundaria a disfunción autonómica con hipersecreción de las glándulas sudoríparas ecrinas. La hiperhidrosis primaria focal es la forma más frecuente, y afecta axilas, palmas, plantas y/o cara. Frecuentemente genera un gran impacto en la calidad de vida y en la actividad social. Su tratamiento es complejo. Los antitranspirantes tópicos son recomendados en primer lugar en la mayoría de casos de hiperhidrosis leve. Múltiples ensayos clínicos y estudios prospectivos avalan la eficacia y tolerabilidad de los anticolinérgicos orales y tópicos. En casos moderado/graves, el glicopirronio tópico, el cual ha sido evaluado en al menos 8 ensayos clínicos con más de 2.000 pacientes en total, podría ser considerado la primera línea farmacológica en la hiperhidrosis axilar mal controlada con antitranspirantes tópicos; seguido por inyecciones de toxina botulínica, sistemas de microondas y por anticolinérgicos orales. En este artículo revisamos el rol de los anticolinérgicos tópicos en el manejo de la hiperhidrosis focal en adultos y niños.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Topical Anticholinergics in the Management of Focal Hyperhidrosis in Adults and Children. A Narrative Review

Abstract Hyperhidrosis, or excessive sweating, is characterized by overactivity of the eccrine sweat glands, usually associated with dysfunction of the autonomic nervous system. Primary focal hyperhidrosis is the most common form and can affect the axillae, palms, soles, and/or face, often leading to significantly impaired quality of life and social functioning. Treatment is complex. Topical antiperspirants are normally recommended as the first-line treatment for mild hyperhidrosis. Multiple clinical trials and prospective studies support the efficacy and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel8@gmail.com (D. Morgado-Carrasco).

tolerability of oral and topical anticholinergics in the management of hyperhidrosis. Topical glycopyrronium, which has been investigated in at least 8 clinical trials enrolling more than 2000 patients, is probably the first-line pharmacological treatment for axillary hyperhidrosis in patients with moderate to severe disease poorly controlled with topical antiperspirants. Second-line treatments include botulinum toxin injections, microwave treatment, and oral anticholinergics. We review the use of topical anticholinergics in the management of focal hyperhidrosis in adults and children.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hiperhidrosis se caracteriza por excesiva sudoración, habitualmente secundaria a disfunción autonómica que induce a la hipersecreción de las glándulas sudoríparas ecricinas. Afecta aproximadamente al 5% de la población. Se inicia frecuentemente entre los 14 y 25 años^{1,2}. La hiperhidrosis se puede clasificar en primaria (en más del 90% de los casos) o secundaria. La hiperhidrosis primaria (HP) está asociada a una excesiva actividad neurogénica sobre glándulas ecricinas normales. Su fisiopatología es compleja, y se debería a una disfunción del sistema nervioso autonómico y/o a un control emocional anormal³. La hiperhidrosis secundaria es inducida por diversos trastornos como infecciones, neoplasias, alteraciones neuroendocrinas o fármacos (tabla 1)¹.

La hiperhidrosis focal (HF) es la forma más frecuente de HP y afecta habitualmente axilas, palmas y plantas, ingles, pliegue inframamario y/o área craneofacial. Puede favorecer maceración cutánea, infecciones fúngicas o bacterianas y dermatitis irritativa. Puede generar un gran impacto en la calidad de vida, afectando y limitando la actividad social, el ejercicio, el trabajo y los estudios^{4–6}. Una reciente revisión sistemática encontró tasas de ansiedad en hasta el 49% de estos pacientes, y de depresión en hasta el 60%⁵. En España, un estudio transversal (n = 100) describió un 20% de depresión, y una relación proporcional entre la gravedad de la hiperhidrosis y la sintomatología depresiva⁴. En niños, la hiperhidrosis está infradiagnosticada e infratratada, y puede impactar gravemente la calidad de vida, incluso en menores de 12 años⁷.

El tratamiento de la HF es complejo. Existen múltiples alternativas tópicos, sistémicas, mínimamente invasivas y quirúrgicas. Los antitranspirantes tópicos generalmente son recomendados en primer lugar, especialmente en HF leve. En casos moderados/graves, sin respuesta a antitranspirantes tópicos, se han utilizado anticolinérgicos tópicos⁸ u orales^{9,10}, inyecciones de toxina botulínica^{11,12}, y diversos dispositivos como iontoforesis, radiofrecuencia¹³, ultrasonido y termólisis por microondas, entre otros¹⁴. En casos refractarios, pueden ser útiles diversas técnicas quirúrgicas, como la simpatectomía¹⁵. En este artículo revisamos el rol de los anticolinérgicos tópicos en el manejo de la HF en niños y adultos.

Características clínicas de la hiperhidrosis focal en niños y adultos

En prepúberes, la HF afecta en el 90% de los casos las palmas y plantas. La afectación de las axilas y de la cara es menos frecuente (15% y 6%, respectivamente)^{1,16}. En adultos, la localización más frecuente son las axilas, en un 50%, seguido de las plantas de los pies (30%), palmas (24%) y la cara (10%). La afectación simultánea de varias zonas es frecuente¹. La HF puede presentar una menor prevalencia en ancianos, lo que podría indicar una regresión de la patología en edades avanzadas¹.

Diagnóstico

En la inmensa mayoría de casos el diagnóstico es clínico. En aquellos pacientes con inicio de la hiperhidrosis después de los 25 años, con hiperhidrosis generalizada, o asimétrica, unilateral, con afectación durante el sueño, o con presencia de síntomas sistémicos (tabla 1), se debe descartar una hiperhidrosis secundaria y realizar las pruebas complementarias pertinentes según la sospecha clínica. Las causas secundarias más frecuentes son trastornos endocrinológicos como la diabetes mellitus, hipertiroidismo e hiperpituitarismo, seguidas de trastornos neurológicos¹⁷.

Dentro de las escalas de evaluación de la hiperhidrosis, las más utilizadas según una reciente revisión sistemática son la *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS) (tabla 2) y el *Dermatology life Quality Index* (DLQI). Otra escala utilizada es la *Hyperhidrosis Quality of Life Index* (HidroQoL)⁶. Un método objetivo de evaluación es la medición de la producción de sudor por gravimetría.

Tratamiento inicial y recomendaciones generales en la hiperhidrosis focal

Los objetivos del tratamiento de la hiperhidrosis son reducir la sudoración y mejorar la calidad de vida de los individuos. Se puede lograr disminuyendo la producción de sudor por las glándulas sudoríparas y/o reduciendo la cantidad de estas¹¹. Algunas recomendaciones básicas¹⁸ están resumidas en la tabla 3.

Tabla 1 Hiperhidrosis primaria y secundaria

	Hiperhidrosis primaria	Hiperhidrosis secundaria
Frecuencia	Más frecuente (90%)	Menos frecuente
Historia familiar/genética	Entre el 35 y el 50% tiene antecedentes familiares	No
Edad de inicio	Antes de los 25 años	Variable
Zona afectada	Más comúnmente focal (90%), bilateral y simétrica (axilas, palmas, plantas, cara, ingles)	Más frecuentemente es generalizada Puede ser unilateral y asimétrica
Relación con sueño/vigilia	No suele estar presente durante el sueño	Ocurre frecuentemente durante la vigilia y el sueño
Síntomas sistémicos	No	Pueden presentar fiebre, baja de peso y/o adenopatías palpables, diarrea o <i>flushing</i> , dependiendo de la causa
Causas	Idiopática Puede ser inducida por emociones, actividad física o calor	<i>Fisiológicas</i> Calor, fiebre, embarazo, menopausia <i>Enfermedades endocrinas</i> ^a Diabetes mellitus, diabetes insípida, hipertiroidismo, feocromocitoma, síndrome carcinoide, acromegalia, hiperpituitarismo <i>Infecciosas</i> Bacterianas o virales agudas/crónicas, tuberculosis, malaria, VIH, brucelosis, endocarditis <i>Enfermedades cardiorrespiratorias</i> Insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria <i>Enfermedades neurológicas</i> Enfermedad de Parkinson, accidente vascular encefálico Lesiones neurológicas focales o neuropatía periférica Síndrome de Frey <i>Neoplasias</i> Linfoma, trastornos mieloproliferativos <i>Fármacos</i> Colinérgicos o adrenérgicos Antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos AINE Ciprofloxacino Aciclovir Insulina e hipoglicemiantes orales Triptanos <i>Drogas</i> Alcohol, cocaína, heroína

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

^a Tras las causas fisiológicas, las alteraciones endocrinológicas son las más frecuentes (más del 50%).

Fuente: Walling¹⁷, Nawrocki y Cha¹.

Tabla 2 *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS)

¿Cómo calificaría la intensidad de su hiperhidrosis?	
Puntuación ^a	Respuesta
1	Mi sudoración nunca es perceptible y nunca interfiere con mis actividades diarias
2 ^b	Mi sudoración es tolerable pero en ocasiones interfiere con mis actividades diarias
3 ^b	Mi sudoración apenas es tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias
4 ^b	Mi sudoración es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias

^a La disminución de un punto en la escala HDSS se correlacionaría aproximadamente con una reducción de la sudoración de un 50%; la disminución de 2 puntos, de un 80%. Habitualmente se considera una reducción de 2 puntos como una respuesta clínica excelente, y de 1 punto, como una respuesta parcial.

^b Se considera una hiperhidrosis moderada con una puntuación de 2, e hiperhidrosis grave con una puntuación ≥ 3 .

Tabla 3 Recomendaciones para los pacientes con hiperhidrosis

Evitar la ropa ajustada, prendas sintéticas y calzado oclusivo
Usar talco secante
Utilizar una primera capa de ropa para disimular el sudor
Evitar los alimentos condimentados y el alcohol
Evitar ambientes o situaciones que generen respuestas emocionales que agraven la patología
En hiperhidrosis plantar, cambiar frecuentemente los calcetines y zapatos, y usar plantillas absorbentes

En general, los antitranspirantes tópicos se recomiendan en la HF axilar y palmoplantar como primer escalón terapéutico^{11,18}. Sin embargo, tienden a ser eficaces mayoritariamente en las formas leves¹¹. Los antitranspirantes son productos tópicos de venta libre, contienen sales minerales, como sales de aluminio en concentraciones variables (6%¹⁹, 15%²⁰, 20%^{21,22} o 30%²³, entre otras). Sus efectos adversos (EA) incluyen irritación local¹⁸. La [tabla 4](#) explica el mecanismo de acción y recomendaciones para su utilización. En niños, pese a ser ampliamente utilizados en la práctica clínica²⁴, no hemos encontrado estudios sobre el uso y tolerabilidad de productos antitranspirantes (sales de aluminio).

Anticolinérgicos tópicos en el manejo de la hiperhidrosis focal

Los anticolinérgicos reducen la sudoración al bloquear de forma competitiva los receptores muscarínicos de acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas.

Glicopirronio tópico

Hiperhidrosis axilar

El glicopirronio tópico está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar (HA) en pacientes ≥ 9 años. Un reciente ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase-3b evaluó la efectividad a largo plazo (72 semanas) del bromuro de glicopirronio 1% en 518 pacientes con HA. Mostró una reducción significativa de la sudoración (medida por gravimetría) y del HDSS, así como una mejoría significativa de la calidad de vida en el grupo intervención, con una disminución del HidroQoL y una reducción promedio de 10 puntos del DLQI en la semana 72. El tratamiento fue bien tolerado, y se observaron EA mayoritariamente leves (principalmente xerostomía). Se discontinuó por EA en 14 casos²⁵. Resultados similares se observaron en 2 ECA previos fase-3a²⁶ y fase-1b²⁷ con 171 y 30 pacientes, respectivamente ([tabla 5](#)).

En 2 ECA (697 pacientes con HA)^{28,29}, la aplicación de tosilitato de glicopirronio 2,4% por 4 semanas indujo una significativa reducción de la producción de sudor, del HDSS y del DLQI. Los EA fueron mayoritariamente leves [xerostomía (24%), molestias locales (8%) y midriasis (7%)]. El 4% discontinuó el tratamiento por EA. La extensión de estos ECA por 44 semanas reveló un mantenimiento de la respuesta y del perfil de seguridad³⁰. Otro ECA japonés (n = 497) que comparó tosilitato de glicopirronio al 2,4% versus 3,75% versus placebo

mostró resultados similares con mejoría clínica significativa en ambos grupos intervención³¹.

En un estudio prospectivo con 19 pacientes con bromhidrosis axilar, la aplicación de glicopirronio tópico 2% disminuyó significativamente el olor y el DLQI, así como el HDSS en los 16 individuos con HA³².

Por último, un análisis de coste-efectividad realizado en Estados Unidos reveló que el glicopirronio tópico era coste-efectivo para el tratamiento de la HA al compararse con antitranspirantes tópicos con cloruro de aluminio³³.

En niños, un análisis *post hoc* de 2 ECA, que incluyó a 44 individuos de entre 9 y 16 años con HA, mostró que estos alcanzaban resultados similares a los adultos, con una significativa reducción (mejoría) del DLQI, del HDSS y de la producción de sudor al utilizar tosilitato de glicopirronio al 2,4%. Los EA fueron leves y transitorios, y en solo un caso llevaron a la suspensión del fármaco (midriasis moderada unilateral transitoria)². En la extensión de este ECA a 44 semanas, 38 niños incluidos, se mantuvo la efectividad y seguridad del fármaco³⁴. Se recomienda evitar que los niños toquen el producto, ya que podrían tocarse luego los ojos y generar una midriasis²⁴.

Hiperhidrosis palmar

Un estudio prospectivo (n = 120) evidenció que el tosilitato de glicopirronio a diversas concentraciones podría ser una buena opción en el manejo de la HP³⁵.

Hiperhidrosis facial

Un ECA con 39 pacientes con HF facial mostró una reducción significativa de la sudoración en la hemicara tratada con el anticolinérgico, así como una leve disminución del HDSS³⁶. Similares resultados se observaron en un ECA previo (n = 25)³⁷. En un ECA reciente (n = 24), tanto el glicopirronio 2% tópico como la inyección de TB alcanzaron resultados similares, con respuesta completa en el 75% de los individuos con hiperhidrosis facial³⁸.

Oxibutinina tópica

Un ECA con 61 pacientes afectados de HF en diversas localizaciones (axilas, palmas o plantas) mostró que la administración de oxibutinina tópica 10% redujo significativamente el DLQI y el HDSS³⁹. Otro ECA reciente con 30 pacientes con HP que evaluó la administración de oxibutinina en gel 1% versus oxibutinina en nanoe-mulgel 1% describió resultados satisfactorios para ambas formulaciones⁴⁰. En un amplio ECA fase 3 (n = 244), una loción de oxibutinina al 20% demostró disminuir el volumen de sudor en pacientes con HP. Un 53% del grupo intervención redujo la sudoración en al menos un 50%, y una alcanzó una disminución significativa del DLQI. No se observaron EA graves⁴¹.

En niños, en un estudio piloto (n = 10) con oxibutinina tópica al 3% se incluyeron 4 adolescentes de entre 13 a 16 años con HA. Tres completaron el estudio, y alcanzaron una significativa disminución de la sudoración axilar. El fármaco fue bien tolerado⁴².

Tabla 4 Concentración, mecanismo de acción y recomendaciones de uso de los antitranspirantes en la hiperhidrosis focal

Concentración	Los antitranspirantes de venta libre (<i>stick</i> o <i>roll-on</i>) contienen una concentración máxima de 12,5% de CAH Otros productos y fórmulas magistrales pueden contener hasta un 40% de CAH Otras sales menos utilizadas contienen zirconio, vanadio e indio
Vehículos	Se pueden encontrar en agua, alcohol o glicerol (<i>stick</i> o <i>roll-on</i>), o en cremas o lociones Las lociones pueden permitir aplicar una cantidad más uniforme de producto
Mecanismo de acción	Las sales de aluminio interactúan con los mucopolisacáridos y forman precipitados que obstruyen el lumen de las glándulas sudoríparas ecquinas, pero persiste la producción de sudor Puede inducir atrofia de las glándulas ecquinas
Recomendaciones	Deben ser aplicados sobre la piel seca antes de dormir Se deben mantener 8 h antes de lavar la zona Aplicar a diario las primeras semanas hasta observar disminución de la sudoración, y luego reducir a una o dos veces por semana
Efectos adversos	Aparición de miliaria en la zona aplicada (por retención de sudor) Dermatitis irritativa, dependiente de la concentración de CAH No se ha demostrado la asociación con la enfermedad de Alzheimer o el carcinoma de mama

CAH: cloruro de aluminio hexahidrato.

Fuente: Nawrocki y Cha¹⁸, Campanati et al.¹¹.

Bromuro de sofipironio tópico

El bromuro de sofipironio está aprobado en Japón para el tratamiento de la HA en adultos. Un ECA fase III (n=281) mostró que la aplicación de bromuro de sofipironio 5% por 6 semanas inducía una significativa reducción del HDSS y de la sudoración medida por gravimetría en pacientes con HA. Los EA fueron mayoritariamente leves y se observaron en el 20% de los individuos. Solamente un individuo suspendió el tratamiento por EA⁴³. La efectividad y el perfil de seguridad se mantuvieron en la extensión del estudio hasta las 52 semanas⁴⁴. Un estudio prospectivo reciente (n=80) demostró que la reducción del HDSS podía observarse desde la primera semana de tratamiento³¹.

Umeclidinio tópico

Un ECA fase 2a (n=23) reveló que la aplicación de umeclidinio 1,85% durante 2 semanas disminuyó significativamente la sudoración axilar y el HDSS en más del 40% de los sujetos afectados de HA⁴⁵.

Discusión

El tratamiento de la hiperhidrosis puede ser complejo, y existen múltiples alternativas terapéuticas, tanto farmacológicas como dispositivos médicos o procedimientos quirúrgicos. La [tabla 6](#) recoge las ventajas y desventajas de estas. Actualmente las terapias farmacológicas aprobadas por la FDA para el tratamiento de la HA incluyen el glicopirronio tópico y la toxina botulínica A (TB-A)^{15,18}. No hay fármacos aprobados al día de hoy para el manejo de la HF en otras localizaciones corporales. Los anticolinérgicos sistémicos como la oxibutinina oral son ampliamente utilizados fuera de indicación en la práctica clínica, tanto en adultos como en niños, con múltiples estudios que han mostrado buenos resultados en la HF en general (axilar, palmoplantar y craneofacial), con una tolerancia aceptable^{10,15,46-51}. Múltiples ECA, estudios prospectivos y revisiones sistemáti-

cas avalan la efectividad y tolerancia de los anticolinérgicos tópicos en el tratamiento de la HF, incluyendo la HA, HP, HPL e HCF^{11,24,42,52}. El glicopirronio tópico, el cual ha sido evaluado en al menos 8 ECA (incluyendo alrededor de 2000 pacientes)^{25-28,31,36,37}, es el fármaco tópico con mayor evidencia en la actualidad. Su utilización puede limitar el desarrollo de síntomas anticolinérgicos como la xerostomía, observada en aproximadamente el 12% de los pacientes en tratamiento a largo plazo con glicopirronio tópico²⁵, pero presente en alrededor del 75% de los individuos tratados con anticolinérgicos sistémicos como oxibutinina¹⁰. Así mismo, puede reducir los efectos adversos graves y el riesgo de abandono de la terapia, referida en el 2,7% de los casos con glicopirronio tópico a largo plazo y en el 17% de los pacientes con oxibutinina oral⁴⁹. Es importante señalar que en los últimos años diversos estudios han sugerido una asociación entre el uso de anticolinérgicos sistémicos y el desarrollo de demencia, y recomiendan ser cauteloso al indicarlos en pacientes de mediana edad o ancianos^{53,54}. El glicopirronio tópico contaría con un nivel de evidencia 1+ y grado de recomendación A para el tratamiento de la HA, según la clasificación *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Hasta recientemente, el glicopirronio tópico debía ser formulado en España, a un alto coste que limitaba su utilización. Desde abril del 2023 se encuentra disponible en España como fármaco (Axhidrox®, Cantabria Labs), su coste anual es de aproximadamente 200 euros el primer año (y luego, 160 euros por año). Previamente ya se encontraba disponible en al menos 11 países de Europa. Está aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la HA en adultos. Es el único anticolinérgico tópico aprobado por la AEMPS para el tratamiento de la HA. En cuanto a su administración tópica, se deben aplicar dos pulsaciones del producto (crema) en cada axila todas las noches durante las primeras 4 semanas, y luego, a partir de la quinta semana, 2 pulsaciones por axila 2 noches a la semana. Otras formulaciones de glicopirronio se pueden encontrar comercialmente también en Norteamérica. Debido a su eficacia y perfil de seguridad, consideramos

Tabla 5 Estudios sobre el glicopirronio tópico en la hiperhidrosis focal

Autor, año	Diseño del estudio	N	Intervención	Forma de hiperhidrosis	Hallazgos principales
Masur et al., 2020 ²⁷	ECA fase 1b	30	Br glicopirronio 0,5% vs. Br glicopirronio 1% vs. Br glicopirronio 2% vs. placebo por 2 semanas	HA	Las 3 dosis de Br glicopirronio disminuyeron significativamente la producción de sudor. Las dosis de 1 y 2% redujeron significativamente el HDSS. Se reportaron EA leves (irritación local y xerostomía, entre otros). Ningún paciente discontinuó el tratamiento por EA.
Abels et al., 2021 ²⁶	ECA fase 3a	171	Br glicopirronio 1% vs. placebo por 4 semanas	HA	Reducción significativa de la sudoración (medida por gravimetría) y del HDSS, y mejoría significativa de la calidad de vida en el grupo intervención. 16% de los pacientes presentaron xerostomía, y 9% irritación local. Ningún paciente discontinuó el tratamiento por EA.
Szeimies et al., 2023 ²⁵	ECA fase 3b (72 semanas)	518	Br glicopirronio 1% (aplicación diaria por 4 semanas, seguida de 2 veces por semana) vs. placebo por 72 semanas	HA	Reducción significativa de la sudoración (medida por gravimetría) y del HDSS con Br glicopirronio. Mejoría significativa de la calidad de vida en el grupo intervención (disminución promedio de 10 puntos en el DLQI en la semana 72). Se reportaron efectos EA y moderados (principalmente xerostomía). Se discontinuó el tratamiento por EA en 14 pacientes.
Gregoriou et al., 2021 ³²	Estudio prospectivo	19	Br glicopirronio 2%	HA y bromohidrosis axilar	Disminución significativa del olor, y del DLQI. Reducción del HDSS en los 16 individuos con HA. No se describieron EA significativos.
Bloudek et al., 2021 ³³	Estudio de coste-efectividad	-	Ts glicopirronio	HA	En Estados Unidos, considerando un tratamiento de 5 años, el Ts glicopirronio es más coste-efectivo que el cloruro de aluminio, basado en un incremento significativo de años de vida ajustados por calidad (QALY).
Yokozeki et al., 2022 ³¹	ECA	497	Ts glicopirronio 2,4% vs. Ts glicopirronio 3,75% vs. placebo por 4 semanas	HA	Los grupos con Ts glicopirronio alcanzaron una significativa reducción de la producción de sudor y del HDSS desde la semana 1. Disminución significativa del DLQI en los grupos con glicopirronio tópico. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves (midriasis, fotofobia, sed y disuria). 3 pacientes suspendieron el Ts glicopirronio 3,75% por EA.

Tabla 5 (continuación)

Autor, año	Diseño del estudio	N	Intervención	Forma de hiperhidrosis	Hallazgos principales
Glaser et al., 2019 ²⁸	ECA (ATMOS 1 y ATMOS 2)	697 en total	Ts glicopirronio 2,4% vs. placebo por 4 semanas	HA	El grupo con Ts glicopirronio exhibió una significativa reducción de la producción de sudor, del HDSS y del DLQI. Efectos adversos mayoritariamente leves. Los más frecuentes fueron xerostomía (24%), molestias locales (8%) y midriasis (7%). El 4% discontinuó el tratamiento por EA.
Glaser et al., 2019 ³⁰	ECA, extensión «abierta» de los ECA ATMOS 1 y ATMOS 2 hasta la semana 44	550	Ts glicopirronio 2,4%	HA	Se mantuvo la disminución del DLQI, HDSS y de la producción de sudor. La mayoría de los casos tuvo EA, en su mayoría leves (xerostomía, visión borrosa, midriasis, molestias locales). 44 pacientes (8%) suspendieron el tratamiento por EA.
Pariser et al., 2022 ³⁵	Estudio prospectivo abierto	120 (≥ 9 años)	Aplicación de Ts glicopirronio 2,4% durante 15 min, o durante 30 min, o durante toda la noche o durante 30 min bajo oclusión por 4 semanas	HP	La mayor disminución del HDSS se consiguió con Ts glicopirronio 2,4% durante 30 min. La aplicación bajo oclusión durante 30 min presentó la menor reducción del HDSS. El efecto adverso más frecuente fue midriasis.
Hebert et al., 2019 ²	ECA, análisis <i>post hoc</i> de los ECA ATMOS 1 y ATMOS 2	44 niños entre 9 y 16 años	Ts glicopirronio 2,4% vs. placebo	HA	Esta subpoblación pediátrica alcanzó resultados similares a los adultos: significativa reducción (mejoría) del DLQI, del HDSS y de la producción de sudor en el grupo intervención. Efectos adversos en su mayoría leves (xerostomía). Un paciente suspendió el tratamiento por midriasis moderada unilateral.
Hebert et al., 2020 ³⁴	ECA, extensión «abierta» del estudio previo ² hasta la semana 44	38 niños entre 9 y 16 años	Ts glicopirronio 2,4%	HA	Se mantuvo la respuesta terapéutica y perfil de seguridad del fármaco en el seguimiento a 44 semanas.
Kim et al., 2008 ³⁷	ECA	25	Glicopirronio 2% ^a en un lado de la frente, placebo en el otro lado ^a	HFc	Reducción significativa de la sudoración en la hemicara tratada con glicopirronio. Alta satisfacción de los pacientes con el tratamiento. Mínimos EA. Un paciente presentó cefalea leve.
Hyun et al., 2015 ³⁶	ECA	39	Glicopirronio 2% ^a en un lado de la frente, placebo en el otro lado	HFc	Reducción significativa de la sudoración en la hemicara tratada con glicopirronio, y leve disminución del HDSS. Mínimos EA.
Nofal et al., 2022 ³⁸	ECA	24	Glicopirrolato 2% por 9 días vs. TB intradérmica	HFc	Los 2 tratamientos produjeron una respuesta completa en el 75% de los pacientes, con disminuciones significativas del HDSS y del DLQI. Las respuestas fueron similares con ambos agentes.

Br: bromuro; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HA, hiperhidrosis axilar; HFc: hiperhidrosis facial; HP: hiperhidrosis palmar; HDSS: *Hyperhidrosis Disease Severity Scale*; min: minutos; Ts: tosiloato; vs: versus.

^a En los estudios no se especifica si corresponde a bromuro o a tosiloato de glicopirronio.

Tabla 6 Alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la hiperhidrosis focal

Agente o dispositivo	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas
Antitranspirantes tópicos (sales de aluminio)	Obstrucción del lumen de las glándulas sudoríparas ecrinas	Bajo coste Amplia disponibilidad Bien tolerado	Irritación local Útiles en formas leves de HF
Glicopirronio tópico	Anticolinérgico. Bloquea el receptor muscarínico de acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas	Bajo coste Amplia disponibilidad (distribuido comercialmente) Efectivo en formas moderada y grave de HF, en niños y adultos Múltiples ECA publicados Bien tolerado Aplicación simple (mantenimiento: 2 aplicaciones por semana) Aprobado por la FDA para el tratamiento de la HA en pacientes ≥ 9 años	Puede producir irritación local Potenciales efectos adversos como xerostomía y otros síntomas anticolinérgicos (poco frecuente)
Oxibutinina tópica	Anticolinérgico. Bloquea el receptor muscarínico de acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas	Podría ser útil en HF moderada/grave Bien tolerada	Puede producir irritación local Potenciales efectos adversos como xerostomía (poco frecuente) Escasa evidencia en niños No disponible comercialmente en España (requiere ser formulada)
Sofpironio tópico	Anticolinérgico. Bloquea el receptor muscarínico de acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas	Podría ser útil en HA moderada/grave Bien tolerada	Puede producir irritación local Potenciales efectos adversos como xerostomía (poco frecuente) No hemos encontrado estudios en niños No disponible comercialmente en España (requiere ser formulado)
Umeclidinio tópico	Anticolinérgico. Bloquea el receptor muscarínico de acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas	Podría ser útil en HA y HP moderada/grave Bien tolerada	Puede producir irritación local Potenciales efectos adversos como xerostomía (poco frecuente) No hemos encontrado estudios en niños No disponible comercialmente en España (requiere ser formulado)
Oxibutinina oral	Anticolinérgico. Bloquea la acción de la acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas	Bajo coste Amplia disponibilidad Efectivo en formas moderada y graves de HF, en niños ^a y adultos Múltiples estudios disponibles con seguimiento a largo plazo	Fármaco sistémico La mayoría de los pacientes presentan efectos adversos como xerostomía No recomendable en pacientes de edad avanzada Efectivo mientras es administrado
Glicopirrolato oral	Anticolinérgico. Bloquea la acción de la acetilcolina en las glándulas sudoríparas ecrinas	Escasa disponibilidad en España Puede ser útil en formas moderada y grave de HF, en niños y adultos	Fármaco sistémico La mayoría de los pacientes presentan efectos adversos como xerostomía No recomendable en pacientes de edad avanzada Efectivo mientras es administrado
Toxina botulínica	Bloqueo temporal de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas simpáticas presinápticas	Efectivo en formas moderada y grave de HF, en niños y adultos Múltiples ECA publicados Procedimiento seguro Aprobado por la FDA para el tratamiento de la HA en adultos	Alto coste El procedimiento puede ser bastante doloroso Requiere ser reaplicado un par de veces al año Potenciales efectos adversos graves Debilidad muscular transitoria

Tabla 6 (continuación)

Agente o dispositivo	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas
Iontoforesis	Genera un gradiente de potencial eléctrico que permite el paso transepitelial de diversos solutos, incrementando la acidez en las glándulas ecrinas, disminuyendo la producción de sudor. Puede realizarse con agua del grifo, sales de aluminio o con glicopirronio.	Puede ser efectiva en formas moderada y grave de HF, en niños y adultos. Se puede realizar intradomicilio. Alrededor de una docena de dispositivos están aprobados por la FDA para el tratamiento de la HP e HPL.	Alto coste Escasa disponibilidad El procedimiento puede ser doloroso o molesto, producir parestesias. Puede producir irritación local.
Termólisis por microondas	Dstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas mediante calor local (termólisis celular).	Efectiva en formas moderada y grave. Efecto duradero a largo plazo (más de 12 meses). Mínimamente invasiva. El dispositivo MiraDry (Miramar Labs, California) está aprobado por la FDA para el tratamiento de la HA.	Alto coste Escasa disponibilidad Sin estudios en población pediátrica. El procedimiento puede ser doloroso, producir hiperestesia, alopecia local parcheada o nódulos subcutáneos. Se ha reportado daño del plexo braquial (muy infrecuente) con neuropatía transitoria.
Ultrasonidos	Dstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas a través de daño térmico focal.	Efecto duradero. Mínimamente invasiva.	Alto coste Escasa disponibilidad Sin estudios en población pediátrica. El procedimiento puede ser doloroso o molesto, puede producir hematomas, ampollas o hiperpigmentación.
Radiofrecuencia	Dstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas por energía térmica bipolar.	Efecto duradero. Mínimamente invasiva.	Alto coste Escasa disponibilidad Sin estudios en población pediátrica. Procedimiento puede ser doloroso, producir eritema o edema.
Liposucción o curetaje	Dstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas.	Efecto duradero a largo plazo. Mínimamente invasiva.	Alto coste Escasa disponibilidad Sin estudios en población pediátrica. El procedimiento puede ser doloroso o molesto, puede producir hematomas, ampollas o hiperpigmentación.
Simpatectomía, simpatectomía por videotoracoscopia	Denervación de las glándulas sudoríparas ecrinas.	Efectivo en formas moderada y grave de HF, en niños y adultos. Múltiples estudios publicados con seguimiento a largo plazo. Efecto duradero a largo plazo.	Alto coste Escasa disponibilidad Riesgo anestésico y quirúrgico. El postoperatorio puede ser doloroso, y presentar hematomas, cicatrices, neumotórax, hemotórax, enfisema subcutáneo, alteraciones sensitivas y/o sensoriales de la extremidad. Síndrome de Horner (midriasis, ptosis y anhidrosis). Sudoración compensatoria e hiperhidrosis recurrente.

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; FDA: *Food and Drug Administration*; HA: hiperhidrosis axilar; HF: hiperhidrosis focal; HP: hiperhidrosis palmar.

^a Los autores recalcan la necesidad de iniciar la oxibutinina oral en niños a dosis de 2,5 mg por la noche y aumentar lentamente hasta llegar a un máximo de 5 mg c/12 h en niños con más de 40 kg o a 2,5 mg c/12 h en menores de 40 kg, o hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

que podría ser considerado como primera línea farmacológica en la HA moderada/grave en adultos (tras el fracaso a antitranspirantes tópicos). En cuanto a su uso en otras localizaciones corporales (palmas/plantas y zona craneofacial), debemos destacar que la mayoría de estudios clínicos y evidencia disponible provienen de pacientes con HA, y no está actualmente aprobado para uso en dichas localizaciones. Sin embargo, creemos que el perfil de seguridad del glicopirronio tópico, sumado a cuestiones logísticas (coste y disponibilidad), permitiría plantear su uso (fuera de ficha técnica) para el manejo de la HP, HPL e hiperhidrosis facial con mala respuesta a otros tratamientos, o ante la no disponibilidad de otras alternativas terapéuticas. Debe advertirse a los pacientes evitar el contacto del producto con los ojos, especialmente cuando se aplica en la cara o en las manos, por el riesgo de midriasis y visión borrosa transitoria. Otras alternativas terapéuticas a considerar en diferentes tipos de HF incluyen los anticolinérgicos orales como la oxibutinina (nivel de evidencia 1- y grado de recomendación B), la iontoforesis, especialmente útil en casos de HF palmar y/o plantar, que podría estar limitada por su coste (aunque no es especialmente costosa a medio plazo) y disponibilidad²⁴, y las inyecciones de TB-A (nivel de evidencia 1+ y grado de recomendación A para el tratamiento de la HA), de alta efectividad, pero que igualmente podrían estar limitadas por su disponibilidad, coste y (sobre todo en niños) el dolor asociado al procedimiento. En casos refractarios se podrían plantear diversos dispositivos médicos y procedimientos quirúrgicos como la simpatectomía¹⁸.

La HF pediátrica ha sido una patología infrarrepresentada en estudios clínicos, pese al impacto que puede generar en esta población²⁴. En este subgrupo la valoración del riesgo-beneficio tiene un papel preponderante y debe ser cuidadosamente sopesada²⁴ (tabla 6). Pese a la falta de estudios en niños, los antitranspirantes con sales de aluminio son ampliamente recomendados como tratamiento de inicio en la HA, HP y HPL²⁴. El glicopirronio tópico ha demostrado en 2 EC que incluían niños buena efectividad y excelente perfil de seguridad^{2,34}, con lo que podría indicarse como primera línea farmacológica en la HA moderada/grave refractaria a antitranspirantes tópicos. Su uso está aprobado en HA, pero consideramos que puede ser una alternativa válida en HP e HPL. La oxibutinina oral también ha sido empleada con éxito y buena tolerancia en niños¹⁶. Es recomendable titular la dosis, empezando desde 2,5 mg y aumentar progresivamente, advirtiendo sobre EA esperables como la xerostomía. La iontoforesis y la TB son otras alternativas a considerar. No hemos encontrado estudios en niños sobre terapias mínimamente invasivas para hacer recomendaciones al respecto. La simpatectomía queda como último recurso en no respondedores.

Limitaciones

Esta revisión está limitada por su carácter narrativo, no siendo una revisión sistemática de la literatura. Además, muchos de los estudios analizados son retrospectivos, o presentan una metodología heterogénea, con formas de evaluación y periodos de seguimiento diverso, y no existen estudios comparativos bien diseñados para evaluar la supe-

rioridad de un agente u otro. Sin embargo, es destacable el número de ECA disponibles.

Conclusiones

La HF es una patología prevalente y que puede tener un gran impacto en la calidad de vida. Basándonos en el perfil de seguridad, efectividad y coste, consideramos que tanto en niños como en adultos el glicopirronio tópico podría ser la primera alternativa farmacológica en HA moderada/grave refractaria a antitranspirantes tópicos. En otras localizaciones corporales, como palmas, plantas o zona facial, podría ser igualmente una alternativa a considerar en casos refractarios a otros tratamientos, aunque su uso se realizaría fuera de ficha técnica. Sería interesante el desarrollo de nuevos ECA que permitan valorar su utilidad en estos casos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

1. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:657–66.
2. Hebert AA, Glaser DA, Green L, Werschler WP, Forsha DW, Drew J, et al. Glycopyrronium tosylate in pediatric primary axillary hyperhidrosis: Post hoc analysis of efficacy and safety findings by age from two phase three randomized controlled trials. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:89–99.
3. Glaser DA, Hebert AA, Pariser DM, Solish N. Primary focal hyperhidrosis: scope of the problem. *Cutis*. 2007;79:5–17.
4. López-López D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Rodríguez-Sanz D, Palomo-López P, Calvo-Lobo C. Relationship between depression scores and degree of skin perspiration: A novel cross-sectional study. *Int Wound J*. 2019;16:139–43.
5. Kristensen JK, Vestergaard DG, Swartling C, Bygum A. Association of Primary Hyperhidrosis with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00044.
6. Parashar K, Adlam T, Potts G. The Impact of Hyperhidrosis on Quality of Life: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:187–98.
7. Mirkovic SE, Rystedt A, Balling M, Swartling C. Hyperhidrosis Substantially Reduces Quality of Life in Children: A Retrospective Study Describing Symptoms, Consequences and Treatment with Botulinum Toxin. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:103–7.
8. Nwannunu CE, Limmer AL, Coleman K, Shah R, Patel RR, Mui UN, et al. Glycopyrronium Tosylate (Qbrexza) for Hyperhidrosis. *Skin Ther Lett*. 2019;24:1–3.
9. del Boz J. Systemic treatment of hyperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:271–7.
10. Cruddas L, Baker DM. Treatment of primary hyperhidrosis with oral anticholinergic medications: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:952–63.
11. Campanati A, Gregoriou S, Milia-Artyti A, Kontochristopoulos G, Radi G, Diotallevi F, et al. The pharmacological treatment

- and management of hyperhidrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:1217–31.
12. Campanati A, Diotallevi F, Radi G, Martina E, Marconi B, Bobyr I, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin B in Focal Hyperhidrosis: A Narrative Review. *Toxins*. 2023;15:147.
 13. Hasimoto FN, Cataneo DC, Hasimoto EN, Ximenes AMG, Cataneo AJM. Radiofrequency in the treatment of primary hyperhidrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2020;30:111–20.
 14. Arora G, Kassir M, Patil A, Sadeghi P, Gold MH, Adatto M, et al. Treatment of Axillary hyperhidrosis. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:62–70.
 15. Chudry H. The treatment of palmar hyperhidrosis - a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61:1303–10.
 16. Wolosker N, Schwartsman C, Krutman M, Campbell TPDA, Kauffman P, de Campos JRM, 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.
 17. Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:690–5.
 18. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:669–80.
 19. Swaile DF, Elstun LT, Benzing KW. Clinical studies of sweat rate reduction by an over-the-counter soft-solid antiperspirant and comparison with a prescription antiperspirant product in male panelists. *Br J Dermatol*. 2012;166 Suppl 1:22–6.
 20. Flanagan KH, Glaser DA. An open-label trial of the efficacy of 15% aluminum chloride in 2% salicylic acid gel base in the treatment of moderate-to-severe primary axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:477–80.
 21. Thianboonsong T, Kanokrunge S, Paichitrojjan A, Udompataikul M, Kamanamool N, Rojhirunsakool S. Efficacy and tolerability of 20% aluminum sesquichlorohydrate vs 20% aluminum chloride for the treatment of axillary hyperhidrosis: A randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14354.
 22. Flanagan KH, King R, Glaser DA. Botulinum toxin type a versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:221–7.
 23. Streker M, Reuther T, Hagen L, Kerscher M. Hyperhidrosis plantaris - a randomized, half-side trial for efficacy and safety of an antiperspirant containing different concentrations of aluminum chloride. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:115–9.
 24. Remington C, Ruth J, Hebert AA. Primary hyperhidrosis in children: A review of therapeutics. *Pediatr Dermatol*. 2021;38:561–7.
 25. Szeimies R-M, Abels C, Kilic A, Reich H, Berger B, Schulze Zur Wiesche E, et al. Long-term efficacy and safety of 1% glycopyrronium bromide cream in patients with severe primary axillary hyperhidrosis: Results from a Phase 3b trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:823–30.
 26. Abels C, Soeberdt M, Kilic A, Reich H, Knie U, Jourdan C, et al. A glycopyrronium bromide 1% cream for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2021;185:315–22.
 27. Masur C, Soeberdt M, Kilic A, Knie U, Abels C. Safety and efficacy of topical formulations containing 0.5, 1 and 2% glycopyrronium bromide in patients with primary axillary hyperhidrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2020;182:229–31.
 28. Glaser DA, Hebert AA, Nast A, Werschler WP, Green L, Mamelok R, et al. Topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: Results from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:128–38, e2.
 29. Pariser DM, Hebert AA, Drew J, Quiring J, Gopalan R, Glaser DA. Topical Glycopyrronium Tosylate for the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis: Patient-Reported Outcomes from the ATMOS-1 and ATMOS-2 Phase III Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:135–45.
 30. Glaser DA, Hebert AA, Nast A, Werschler WP, Green L, Mamelok RD, et al. A 44-Week Open-Label Study Evaluating Safety and Efficacy of Topical Glycopyrronium Tosylate in Patients with Primary Axillary Hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:593–604.
 31. Yokozeki H, Fujimoto T, Wanatabe S, Ogawa S, Fujii C. Topical glycopyrronium tosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dermatol*. 2022;49:86–94.
 32. Gregoriou S, Markantoni V, Campanati A, Martina E, Offidani A, Kouris A, et al. Treatment of Axillary Bromhidrosis with Topical 2% Glycopyrronium Bromide Cream: A Prospective, Non-randomized, Open-label Study. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2021;14:E61–3.
 33. Bloudek LM, Gillard KK, Nguyen VB, Klein SZ. Cost-effectiveness of topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *J Med Econ*. 2021;24:29–37.
 34. Hebert AA, Glaser DA, Green L, Hull C, Cather J, Drew J, et al. Long-term efficacy and safety of topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: Post hoc pediatric subgroup analysis from a 44-week open-label extension study. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:490–7.
 35. Pariser D, Rivera E, Benedict D. Open-Label Cohort Study to Evaluate Efficacy and Safety of Application of Glycopyrronium Cloth, 2.4% for Palmar Hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*. 2022;21:488–95.
 36. Hyun MY, Son IP, Lee Y, Choi HG, Park KY, Li K, et al. Efficacy and safety of topical glycopyrrolate in patients with facial hyperhidrosis: a randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled, split-face study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:278–82.
 37. Kim WO, Kil HK, Yoon KB, Yoon DM. Topical glycopyrrolate for patients with facial hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2008;158:1094–7.
 38. Nofal E, Salem S, Khashaba SA. Intradermal Botulinum Toxin A Injection Versus Topical 2% Glycopyrrolate for the Treatment of Primary Facial Hyperhidrosis: A Pilot Study and Review of Literature. *Dermatol Surg*. 2022;48:843–8.
 39. Artzi O, Loizides C, Zur E, Sprecher E. Topical Oxybutynin 10% Gel for the Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Split Area Study. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:1120–4.
 40. Saki N, Shakouri N, Rastaghi F, Hosseini SA, Alipour S, Ahramiyanpour N. Oxybutynin gel versus nanoemulgel for treating primary palmar hyperhidrosis: A pilot double-blind randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:2268–72.
 41. Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Hirayama Y, Yokozeki H. A novel lotion formulation of 20% oxybutynin hydrochloride for the treatment of primary palmar hyperhidrosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study in Japan. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:62–9.
 42. Nguyen NV, Gralla J, Abbott J, Bruckner AL. Oxybutynin 3% gel for the treatment of primary focal hyperhidrosis in adolescents and young adults. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:208–12.
 43. Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2021;48:279–88.
 44. Fujimoto T, Abe Y, Igarashi M, Ishikoh A, Omi T, Kanda H, et al. A phase III, 52-week, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japa-

- nese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2021;48:1149–61.
45. Nasir A, Bissonnette R, Maari C, DuBois J, Pene Dumitrescu T, Haddad J, et al. A phase 2a randomized controlled study to evaluate the pharmacokinetic, safety, tolerability and clinical effect of topically applied Umeclidinium in subjects with primary axillary hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:145–51.
46. El-Samahy M, Mouffokes A, Badawy MM, Amro S, Fayad T, Abdelwahab OA. Safety and efficacy of oxybutynin in patients with hyperhidrosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dermatol Res*. 2023;315: 2215–26.
47. Wolosker N, Kauffman P, de Campos JRM, Faustino CB, da Silva MFA, Teivelis MP, et al. Long-term results of the treatment of primary hyperhidrosis with oxybutynin: follow-up of 1,658 cases. *Int J Dermatol*. 2020;59:709–15.
48. Millán-Cayetano JF, Del Boz J, García-Montero P, García-Harana C, Rivas Ruiz F, de Troya-Martín M. Survival study of treatment adherence by patients given oral oxibutynin for hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1034–7.
49. Garcia-Souto F, del Boz J, Colmenero-Sendra M, Polo-Padillo J. Craniofacial hyperhidrosis: Clinical characteristics and response to treatment in a cohort of 97 patients treated with oral oxybutynin. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14658.
50. Del Boz Gonzalez J, Rodríguez Barón D, Millán-Cayetano JF, de Troya Martin M. Tolerance of oral oxybutynin in the treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14197.
51. Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, de Paula RP, Schvartsman C, Kauffman P, et al. Long-Term Efficacy of Oxybutynin for Palmar and Plantar Hyperhidrosis in Children Younger than 14 Years. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:663–7.
52. Nicholas R, Quddus A, Baker DM. Treatment of Primary Craniofacial Hyperhidrosis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:361–70.
53. Zheng Y-B, Shi L, Zhu X-M, Bao Y-P, Bai L-J, Li J-Q, et al. Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;127:296–306.
54. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1084–93.