

## 1. COMENTARIOS CIENTIFICOS.

### A. REVISIONES RECIENTES.

#### 1. Diagnóstico y clasificación de la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Síndrome de Churg-Strauss).

Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar; 48-49:99-103.

#### 2. Infecciones micóticas sistémicas.

Bicanic TA, Harrison TS. Systemic fungal infections. *Medicine* 2014; 42: 26-30.

#### 3. Asociación entre dermatitis atópica y obesidad.

Silverberg JI1, Simpson EL. Association between obesity and eczema prevalence, severity and poorer health in US adolescents. *Dermatitis.* 2014 Jul-Aug; 25(4):172-181.

## B. COMENTARIOS SOBRE PUBLICACIONES RECIENTES.

### 1. La eficacia del tratamiento de las onicomicosis con Laser es controversial.

- Carney C1, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Oct;69 (4):578-582.

- Becker C1, Bershov A. Lasers and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis: a review of the literature. *Dermatol Online J.* 2013 Sep 14;19(9):19611.

### 2. El propranolol es la terapia de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia.

Estos hemangiomas derivan de células de Stem multipotentes. Estas células por acción del propranolol inhibe el crecimiento pero no induce apoptosis de las células Stem, en cambio si lo hace con las células endoteliales. Kum JJ1, Khan ZA2. Propranolol

inhibits growth of hemangioma-initiating cells but does not induce apoptosis. *Pediatr Res.* 2014 Mar;75 (3):381-388.

### 3. Tratamientos actuales de las dermatosis ampollares autoinmunes.

Hooten JN, Hall RP, Adela R. Cardones AR. Updates on the Management of Autoimmune Blistering Diseases *Skin Therapy Letter.* 2014; 19(5).

## C. TEMAS DE REVISIÓN.

### HIPERHIDROSIS

#### INTRODUCCIÓN<sup>1-5</sup>

La hiperhidrosis o sudoración excesiva es una patología frecuente que afecta la vida diaria de las personas.

La prevalencia de la hiperhidrosis primaria oscila entre el 1% y el 2,8%. Puede presentarse a cualquier edad, la edad media de comienzo es de 14 años. Es poco común en las personas de edad avanzada, lo que sugiere su regresión espontánea. En el 65 % de los casos existe historia familiar, lo que sugiere una asociación genética.

Los niños tienden a sufrir hiperhidrosis palmo plantar. La hiperhidrosis axilar es más común después de la pubertad, y casi con seguridad está relacionada con el desarrollo de las glándulas sudoríparas. Las axilas son las más afectadas seguidas de las manos, los pies, el cuero cabelludo y las ingles.

La piel y el pulmón son órganos claves para la regulación de la temperatura corporal. La termorregulación se realiza por el transporte de la sangre caliente mediante vaso dilatación tanto al pulmón como a la piel provocando la eliminación del calor por los movimientos pulmonares y del aire en contacto con la piel. Al mismo tiempo se produce evaporación del agua a través de respiración y sudoración. Además la piel puede eliminar calor por irradiación o producción de energía infrarroja.

La sudoración actúa como mecanismo excretor y regulador de la temperatura corporal. La perspiración, el proceso de transpirar, provoca excreción de líquido por las glándulas sudoríparas a través de los poros de la piel.

La activación del sistema nervioso autónomo es uno de los mecanismos importantes en la inducción de la sudoración. Las glándulas están inervadas por el sistema simpático y el principal neurotransmisor es la acetilcolina.

La sudoración es regulada por el sistema nervioso simpático y participan diversas estructuras nerviosas como la corteza cerebral (especialmente en el sudor emocional), el centro hipotalámico de control de temperatura y sudor a nivel central.

El estímulo se transmite por la vía simpática espinal descendente. Los segmentos de la región torácica 2 a 8 de la médula espinal inervan la piel de las extremidades superiores los segmentos 1 a 4, la cara y los párpados; los 4 al 12 el tronco y los 10 a lumbar 2 los miembros inferiores. Posteriormente el estímulo es conducido por las fibras preganglionares, ganglios y troncos simpáticos, fibras C postganglionares llegando a los neurotransmisores periganglionares.

Cada glándula sudorípara tiene receptores farmacológicos, un sistema de transporte de membranas y poros sudoríparos de eliminación. La glándula sudorípara tiene dos segmentos, el ducto y el acino secretor el cual esta constituido por las células claras o secretoras, las oscuras (mucoideas) y las mioepiteliales<sup>2-4</sup>.

Las glándulas sudoríparas funcionan alternando ciclos de actividad y reposo. Alrededor de un 50% de las glándulas trabaja a un ritmo lento, produciendo solo vapor de agua en períodos de sudoración profusa. Aproximadamente después de una hora de sudoración para regular la temperatura, las glándulas disminuyen la secreción aumentando la concentración de cloruro de sodio. La fatiga glandular se produce con sudoración de más de 1.5 litros por hora.

El sudor excretado por las glándulas sudoríparas está compuesto por agua, cloruro sódico (50 a 70mM), sodio (7 a 81mM), potasio (4 a 24mM), urea (2 a 5 veces mayor que la del plasma), amoniaco (0,5 a 8 mM), ácidos láctico y pirúvico (10 a 40 mM), proteínas (20 a 77mM), fosfato y otros productos de desecho.

En las glándulas sudoríparas se producen diversos cambios a nivel celular tanto para la secreción como para la liberación del sudor. Entre estos figuran:

- Elevación de calcio iónico(Ca<sup>++</sup>) intracelular.
- Salida del sodio plasmático a través de la célula hacia el canalículo, donde alcanza una concentración mayor que la del

plasma. La hidrólisis del ATP a ADP proporciona la energía para que se produzca esta salida.

- El agua sale hacia el lumen debido al gradiente osmótico.
- Las células oscuras o sombra secretan mucopolisacáridos que bajan la tensión superficial del sudor.
- La composición del sudor varía debido a reabsorción y eliminación de electrolitos a lo largo del conducto excretor. Hormonas como la aldosterona y los glucocorticoides reabsorben sodio y eliminan potasio.
- El pH del sudor es ácido, y oscila entre 4 a 6.8, dependiendo del contenido de ácido láctico y pirúvico.

La secreción sudoral se relaciona con la temperatura y humedad ambiental, actividad física y estrés, en personas sanas varía, entre 1.3 y 10 litros en 24 horas. Cada gramo de sudor elimina 0.6 kcal.

Existen dos tipos de perspiración, la perspiración insensible y la perspiración sensible. La perspiración insensible en períodos de reposo es cercana a los 600 grs. diarios. En ambientes fríos la piel reacciona con vasoconstricción, disminuyendo la perspiración insensible. Cuando la temperatura ambiental es mayor que 37°C, el sudor es el mecanismo esencial de termorregulación<sup>1-5</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERHIDROSIS<sup>1-5</sup>

La sudoración normal de las palmas y las plantas comienza poco después del nacimiento mientras que la sudoración axilar no lo hace hasta la pubertad. Está relacionada con el desarrollo de las glándulas apocrinas, que aumentan en tamaño y número hasta los 18 años, momento en el que representan el 45% de las glándulas axilares.

Diversos factores participan en la secreción sudoral excesiva. Es activada por el uso de vestuario que impida la evaporación ambiental así como también los ambientes cálidos. Otros factores activadores de la sudoración son la ansiedad o el estrés, el calor, el ejercicio, el tabaco, el alcohol, etc. Todos ellos pueden estimular la producción de hasta 10 litros de sudor por día.

La hiperhidrosis puede asociarse a la bromhidrosis la cual se caracteriza por mal olor y es producida por las bacterias que colonizan las glándulas sudoríparas.

La hiperhidrosis puede ser primaria o secundaria. La hiperhidrosis primaria se caracteriza por una sudoración excesiva que supera a la que se necesita para la termorregulación normal, es una sudoración local habitualmente idiopática en una persona sana. En muchos casos es gatillada por problemas de la vida diaria, o que pueden afectar la calidad de vida. En estos casos la sudoración excesiva abarca una superficie igual o menor que 100 cm<sup>2</sup>. La sudoración secundaria es generalizada y afecta a toda la superficie cutánea liberándose más de 50 mg de sudor en 5 minutos medidos en una zona dada. Esta última se asocia a enfermedades o medicamentos<sup>6</sup>.

Existen diversos tipos de hiperhidrosis localizadas. Las idiopáticas son generalmente circunscritas unilaterales. También hay formas compensatorias como las post simpatectomía y las asociadas a anhidrosis difusa.

Otra variedad es la sudoración gustatoria localizada que se puede asociar a encefalitis, siringomielia, neuropatía diabética, parotiditis por herpes zoster, abscesos parotídeos o por una simpatectomía torácica. El Síndrome de Frey o Síndrome del Nervio auriculotemporal se caracteriza por sudoración gustativa y eritema en la región cervico-facial como respuesta a estímulos gustativos y excepcionalmente táctiles, pudiendo surgir como una complicación tras cirugía de una parotidectomía, traumatismos o infección de esta glándula, como consecuencia de un daño ocasionado en las fibras parasimpáticas del nervio auriculotemporal.

Otras asociaciones que originan hiperhidrosis focales son el Blue rubber-bleb nevus, los tumores glómicos, el síndrome POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, proteína M cambios cutáneos). También se describe en el Mixe-dema pretibial la Paquidermoperiostosis y en el Síndrome de pies quemantes o ardientes de Gopalan<sup>7</sup>.

Problemas emocionales también pueden causar hiperhidrosis localizada la cual puede ser palmar, plantar o axilar, se manifiesta a cualquier edad pero se inicia con mayor frecuencia en la adolescencia. La prevalencia entre los adolescentes es 1,6% y es similar en ambos sexos, aunque algunos estudios revelan que es más frecuente en el sexo femenino, lo cual probablemente se debe a que las mujeres consultan con más frecuencia. Es poco común en adultos mayores, lo que sugiere su regresión espontánea.

Las más afectadas son las axilas (73%) le siguen las manos (45,9%), pies (41,1%), cuero cabelludo (22,8 %) y las ingles (9,3 %). Los niños sufren inicialmente hiperhidrosis palmoplantar, con el desarrollo post puberal de las glándulas sudoríparas es más común la hiperhidrosis axilar.

Los pacientes tienen un número normal de glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas, las cuales están asociadas a los folículos pilosos en lugar de estar directamente relacionadas con la piel como ocurre con las ecrinas, las cuales se localizan preferentemente en palmas, plantas y axilas,

En la hiperhidrosis las glándulas sudoríparas son más activas, con una mayor secreción de sudor el cual es hipotónico en relación con el plasma y tienen un papel preponderante en la termorregulación.

La sudoración normal de palmas y plantas se inicia poco después del nacimiento y la sudoración axilar lo hace en la pubertad. Las glándulas apocrinas representan el 45% de las glándulas axilares y se desarrollan en la pubertad aumentando en tamaño y número hasta los 18 años y tienen un papel importante en la sudoración axilar.

La hiperhidrosis primaria se caracteriza por una sudoración mayor que la que se necesita para una termorregulación normal. Tiene una prevalencia que oscila entre el 1% y el 2,8%. En el 65 % de los casos existe una historia familiar, lo que sugiere una asociación genética<sup>8-10</sup>.

Existen una gran variedad de factores que causan hiperhidrosis secundaria entre estos destacan:

### 1. Factores que activan al centro hipotalámico:

- Aumento del metabolismo o aumento de la temperatura cutánea sobre 5°C. La sudoración se produce si la temperatura de la sangre que llega al hipotálamo aumenta en 0.2°C. Se presenta cuando se produce la regresión de la fiebre. Respeto palmas y plantas.
- Hipoglicemia.
- Hipercapnia: Aumento del dióxido de carbono sanguíneo el cual es el producto de desecho de la respiración, resultante de un pobre intercambio de gas en los pulmones. Puede estar acompañada por un nivel bajo del oxígeno sanguíneo o hipoxemia.

### 2. Hiperhidrosis por alimentos:

Se produce al ingerir alimentos calientes y se debe a un mecanismo reflejo por estimulación digestiva. Se presenta antes de que se eleve la temperatura sanguínea.

### 3. Factores psicológicos: <sup>10-11</sup>

Factores psicológicos como la ansiedad dada por las situacio-

nes y relaciones sociales y los problemas de la vida diaria también pueden desencadenar una hiperhidrosis. Por otra parte la hiperhidrosis afecta la calidad de vida de la persona que la sufre lo cual exacerba la sintomatología, produciéndose un verdadero círculo vicioso.

Producen un sudor frío sin vasodilatación cutánea. Se afectan principalmente la frente, palmas de las manos y plantas de los pies. En caso de emociones intensas, puede llegar a ser generalizada.

El estrés afecta específicamente una región de la corteza cerebral definida que corresponde al área 6 de Brodman.

En la corteza cerebral existen 52 áreas con una arquitectura específica dada por la disposición de las células que constituyen la corteza cerebral. Las áreas 6 y 7 representan la zona cortical premotora y postmotora. La superficie mesial es la área motora suplementaria y la superficie lateral es la área promotora. Su función es la de organizar los movimientos que participan en los estímulos visuales, auditivos y táctil.

#### 4. Factores farmacológicos:

La sudoración excesiva puede ser desencadenada por inyección parenteral, intradérmica o iontoforesis de acetilcolina o adrenalina. El sudor adrenérgico sería secretado por las células sombra de la glándula.

Se produce inicialmente una acción muscarínica, con sudoración localizada. Las dosis altas producen una acción nicotínica asociada a pilo erección y sudoración a distancia (Reflejo de axón).

Los inhibidores de la colino esterasa (Eserina, metacolina y carbachol) aumentan el efecto. La adrenalina, la isoprenalina y la noradrenalina, tienen una latencia de 30 segundos a 2 minutos, y dejan luego un período refractario de varias horas.

#### Asociaciones a patologías:

Las formas generalizadas también se pueden asociar a una gran variedad de patologías. Entre los trastornos neurológicos que inducen hiperhidrosis figuran los accidentes cerebro vasculares, las lesiones de la médula espinal y las asociadas a neuropatía periférica. Entre las asociadas a lesión cerebral figuran la hiperhidrosis episódica con hipotermia (Síndrome Hines-Bannick), la episódica sin hipotermia, la episódica con hipertensión y la olfatoria.

Entre las hiperhidrosis secundarias asociadas a daño medular destacan la disreflexia autonómica, la hipotensión ortostática y

siringomielia post-traumática. En el grupo de las hiperhidrosis generalizadas también se encuentran las asociadas a neuropatía periférica como la disautonomía familiar (Riley-Day), la disfunción autonómica congénita con insensibilidad al dolor y las relacionadas con exposición al frío.

Otro grupo de hiperhidrosis generalizadas son las asociadas a lesiones intratorácicas las cuales son habitualmente paroxísticas, unilaterales y pueden deberse a patologías de la costilla cervical, osteomas, adenocarcinoma pulmonar, cáncer bronquial y los mesoteliomas.

Diversas enfermedades sistémicas pueden presentar hiperhidrosis. Entre ellas figuran los Feocromocitomas, la enfermedad de Parkinson, la tirotoxicosis, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca congestiva, los cuadros de ansiedad, el embarazo, la menopausia, el envenenamiento con insecticidas, herbicidas o mercurio.

La hiperhidrosis nocturna suele observarse en pacientes con linfomas (Enfermedad de Hodgkin) y otros trastornos mieloproliferativos. También se puede presentar en diversas otras patologías como Tuberculosis, Endocarditis, Hipertiroidismo, Diabetes Mellitus, Insulinoma, Vasculitis, Síndrome Carcinóide, Hiperpituitarismo, Feocromocitoma, Acromegalia, Supresión de drogas (abstinencia), etc.

Las infecciones virales o bacterianas agudas o crónicas especialmente, cuando producen cuadros febriles también pueden provocar hiperhidrosis.

Diversos fármacos como Ciprofloxacino, Aciclovir, Esomeprazol y los antidepresivos al igual que drogas como alcohol, cocaína y heroína también pueden producir aumento de sudoración.

## DIAGNÓSTICO<sup>12-16</sup>

El diagnóstico etiológico es difícil, dadas las numerosas causas de hiperhidrosis. En la anamnesis del paciente deben investigarse factores desencadenantes emocionales, térmicos, gustatorios, etc. También se debe interrogar por asociación con hiper o hipotensión, piloerección, *flushing*, hipotermia, fiebre, etc. El horario en el cual se presenta, sea diurno o nocturno, puede orientar a detectar diversas patologías asociadas.

En el examen físico, se debe determinar si la hiperhidrosis es localizada o generalizada.

También se deben descartar neuropatías sensoriales, motoras o autonómicas, antecedentes de trauma, siringomielia, etc. En algunos casos es necesario realizar radiografía de tórax y de columna dorsal.

El índice de Calidad de Vida Dermatológica Validado (DLQI), se utiliza para evaluar inicialmente los efectos de la sudoración así como también para controlar la respuesta al tratamiento. Cada respuesta tiene un puntaje de 0 a 3, lo que da un puntaje máximo de 30 y un puntaje mínimo de 0. Cuanto más elevado es el puntaje, mayor es el impacto en la calidad de vida. El puntaje de severidad de la hiperhidrosis se utiliza para monitorear la respuesta terapéutica y también para decidir el punto de entrada en un algoritmo terapéutico<sup>12,13</sup>.

Existen diversos métodos para evaluar el grado de severidad de la hiperhidrosis. El test de Minor se utiliza especialmente en estudios de investigación. Es útil para determinar el área afectada por la hiperhidrosis más que el grado en sí de sudoración. Consiste en aplicar una solución de yodo al 1,5% o 2%, seguida después de secado por la aplicación de almidón de maíz o harina de papas, aplicada sobre la misma área. A continuación se estimula la sudoración con pilocarpina o con ejercicio, o por la ingesta de 75 gr. de queso y se esperan 5 minutos para observar respuesta. Cuando el sudor comienza a emerger a la superficie de la piel el yodo, de color natural café claro, se torna color morado oscuro debido a la combinación de éste con el almidón y aparecen pequeños puntos de color negro azulado que indican las zonas de producción de sudor por las glándulas sudoríparas, dejando así una huella que posteriormente es analizada con técnicas de fotografía digital que permiten medir la densidad por área.

El test de Minor se utiliza como método de diagnóstico tanto de la hipohidrosis como de la hiperhidrosis. Permite reconocer la zona a ser tratada, aunque no cuantifica la producción de sudor. Tiene alta especificidad, pero baja sensibilidad. Es útil para confirmar el diagnóstico de neuropatía sudatoria pero hay un porcentaje de pacientes con hiperhidrosis que son negativos.

La gravimetría es otro procedimiento para evaluar la hiperhidrosis y es usada en química para caracterizar materiales basados en su peso. Esta técnica básicamente pesa la cantidad de sudor generada durante un determinado periodo de tiempo. Después de secar la superficie a analizar un papel filtro pesado previamente es colocado sobre la misma. El papel es removido después de un tiempo y es vuelto a pesar. El ritmo de sudoración es entonces medido en miligramos por minuto (mg/m). Los valores en la axila masculina son de 14,4 mg/m y mayores de 20 en la hiperhidrosis, En la axila femenina son de 9,4 mg/m y en la hiperhidrosis sobre 10mg/m. En las manos son menos de 20 mg/m y en la hiperhidrosis entre 30 y 40 mg/m.

## TRATAMIENTOS DE LA HIPERHIDROSIS<sup>17-18</sup>

Existen múltiples terapias para manejar la hiperhidrosis. Entre éstas figuran los desodorantes y antisudorales tópicos, métodos físicos y quirúrgicos.

Recientemente el National Institute for Health and Care Excellence, ha publicado normas para el tratamiento inicial que sugieren evitar los alimentos muy condimentados o el alcohol, las situaciones emocionales y el estrés.

Otras recomendaciones incluyen el uso de aerosol antitranspirante en lugar de desodorante, ropa suelta hecha de fibras naturales y vestimenta protectora para absorber el sudor. No hay resultados de estudios formales sobre el impacto de estas medidas en la calidad de vida, y la mayoría se basa en lo informado por los pacientes.

Los desodorantes enmascaran y disminuyen el olor y están compuestos por sustancias bactericidas como alcohol o propilenglicol, bacteriostáticos como triclosan o benzethonium clorado y perfumes.

Los antiperspirantes o antisudorales disminuyen la cantidad de sudor, Existen diversos químicos que cumplen esta función, entre ellos figuran las sales de Aluminio, Zinc o Zirconio como cloruros, sulfatos o clorhidratos, en concentraciones que van desde el 5% al 25%. Otros químicos son el Formol (1% al 10% en agua destilada), Glutaraldehído a pH 7.5 (del 2% al 10%). Otro compuesto es la Metenamina en solución al 10% ó, como lápiz, al 5% el cual al estar contacto con la piel se hidroliza originando amoníaco y formaldehído. Otros preparados son los anticolinérgicos tópicos, como bromuro de propantelina, bromhidrato de escopolamina, bromuro de glicopironio y el metasulfato de poldina.

La indicación para el uso de estos antisudorales debe ser con aplicación durante la noche, en período de reposo de las glándulas, para lograr el efecto oclusivo. Inicialmente, se usarán 7 noches seguidas para continuar con 1 a 3 veces por semana como mantenimiento.

Pueden tener efectos colaterales como irritación y prurito que pueden limitar su uso.

Los agentes antiperspirantes más utilizados como tratamiento de primera línea son las preparaciones de cloruro de aluminio. El pH debe ser cercano a 1 para obtener mejores resultados. Esta sal reacciona con los grupos hidroxilos del sudor transformándose en hidróxido de aluminio el cual es captado por las células que recubren los conductos sudoríparas, provocando la afluencia osmótica de agua y la irritación de la zona interna del conducto excretor. Se produce una tumefacción local, que



ocluye la salida del conducto, impidiendo o disminuyendo el flujo de sudor evitando que este se deposite en la piel.

Los antisudorales de cloruro de aluminio se encuentran en diversas formas farmacéuticas (polvo, aerosol, a bola o rodillo) para ser aplicadas en cualquier parte del cuerpo. Inicialmente realizan aplicaciones diarias de noche, junto con el antitranspirante habitual. La mejoría se observa a las semanas de tratamiento. No hay estudios que indiquen cuánto tiempo duran los efectos del cloruro de aluminio después de haber suspendido el tratamiento. El principal efecto secundario reportado es la irritación de la piel.

Un nuevo antisudoral en estudio es el glicopirrolato un fármaco anticolinérgico de aplicación en forma tópica. Estudios experimentales controlados con placebo, han mostrado resultados satisfactorios en la hiperhidrosis facial y axilar, según el puntaje del Índice de Calidad de Vida en Dermatología.

### IONTOFORESIS<sup>6-8</sup>

Entre los métodos físicos de tratamiento de la hiperhidrosis figuran las radiaciones y la iontoforesis.

La Roentgenoterapia superficial, 2.5 GRAY por 4 veces, ó 1000 RADS. No se utiliza en la actualidad.

La iontoforesis consiste en la aplicación de corriente galvánica de 90 a 122 V y 12 a 30 mA a través de la piel mojada con agua de la llave o con algún antiperspirante ionizado, lo cual favorece la afluencia de iones al medio, por la acción de un campo eléctrico. Actúa por irritación del epitelio del acrosirringio y formación de tapones de queratina. Puede aplicarse en la consulta médica 2 a 3 veces por semana, o en domicilio con sesiones diarias de 20 a 30 minutos, hasta lograr el efecto deseado, lo cual se logra después de 8 a 20 sesiones. Se continúa con sesiones de mantención cada 2 a 3 semanas, según necesidad.

Los pacientes que desean hacer el tratamiento domiciliario deben ser instruidos por el dermatólogo tratante para que la iontoforesis domiciliar sea igualmente efectiva que la realizada en un centro especializado.

Como complicaciones de este método están las dermatitis irritativas y de contacto con sensación de quemazón, eritema y la formación de vesículas pequeñas.

Otros procedimientos de iontoforesis son el uso de una solución de glicopirrolato al 0,05% en agua corriente aunque los resultados no son tan alentadores. La mezcla de toxina botulínica con esta solución muestran mayor eficacia en algunos estudios aleatorizados y controlados a doble ciego<sup>19-20</sup>.

### TOXINA BOTULÍNICA<sup>21-25</sup>

La toxina botulínica es una proteína, relativamente termolábil que está compuesta por una cadena pesada (cadena H) y una liviana (cadena L) unidas por un puente disulfuro. La cadena ligera se asocia con un átomo de zinc. Diferentes cepas de *Clostridium botulinum* producen siete formas inmunológicamente distintas de neurotoxina botulínica cuya denominación es TbA hasta TbG. Los subtipos más usados para aplicación médica son la toxina botulínica tipo A (TbA) o BTX-A y la toxina botulínica tipo B (TbB) BTX-B.

La toxina botulínica puede estar indicada cuando los agentes tópicos no han sido eficaces. La toxina inhibe temporalmente la liberación de acetilcolina con más eficacia que los agentes tópicos. El efecto farmacológico de la toxina botulínica tiene lugar a nivel de la unión neuromuscular donde se produce la liberación de acetilcolina. La toxina botulínica actúa de forma local mediante el bloqueo de la liberación de acetilcolina, lo que se traduce en parálisis muscular temporal. El efecto final es una denervación química temporal en la unión neuromuscular sin producir ninguna lesión física en las estructuras nerviosas.

Estudios recientes muestran una reducción del 75%-100 % en el sudor después de su aplicación, con mejoría del estado emocional y físico. La eficacia es diferente según sea el sitio afectado como ocurre en la hiperhidrosis axilar donde es superior a otras terapias, en cambio en la hiperhidrosis plantar primaria, hay estudios que indican que no es más efectiva que la iontoforesis.

La toxina BTX-A es la más utilizada aunque sus efectos se observan al cabo de 6 a 9 meses y el tratamiento es potencialmente para toda la vida. La toxina botulínica tipo A (Botox<sup>®</sup> o Dysport<sup>®</sup>) se disuelve en 2 a 5 ml de solución salina estéril y se aplica con aguja 30 en forma intradérmica en las zonas marcadas con el test de Minor, dividiendo la mitad del total del frasco para cada axila, e inyectando en puntos separados por 0.5 a 1 cm. Se puede utilizar en las palmas y las plantas, aunque en estas zonas el procedimiento es más doloroso que en las axilas. Con objeto de aminorar el dolor se recomienda la aplicación de bolsas de hielo durante 15 minutos seguida por la aplicación una crema anestésica una hora antes del procedimiento. También se ha utilizado anestesia local y el diclorotetrafluoroetano en aerosol con la aplicación de una bolsa de hielo. Otra técnica es la administración bajo bloqueo de los nervios periféricos.

La toxina botulínica tipo B es una alternativa a la tipo A, que tiene un mecanismo de liberación de las proteínas vesiculares en la célula y es serológicamente diferente de la A. Los estudios comparativos de diferentes preparaciones demuestran una eficacia similar.

Ambas toxinas son igualmente efectivas en la reducción de la producción de sudor, pero el resultado de la gravimetría es mejor con la B.

Para uso terapéutico de la toxina se usan presentaciones de 50 a 100 U por frasco y las dosis tóxicas se consideran que son de 2800 U es decir 28 veces más que la dosis terapéutica. En la literatura se plantean diversos regímenes de dosificación que dependen de la edad y el área corporal a cubrir.

La incidencia de efectos adversos relacionados con la infiltración de toxina botulínica es dosis dependiente. En general, estos efectos secundarios son leves y transitorios y no limitan la realización de sucesivas infiltraciones. Entre ellos figuran hematomas, síntomas pseudo gripales, sequedad ocular, indigestión, y hemorragias localizadas en los menores de edad. El Instituto nacional del envejecimiento de EE.UU y la FDA hacen recomendaciones adicionales a los usuarios potenciales sobre uso del Botox®. Entre estas figuran no utilizar en embarazadas, o durante la lactancia materna además de informar al médico si está tomando antibióticos o tiene problemas nerviosos o musculares.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HIPERHIDROSIS<sup>26-29</sup>

La simpaticectomía torácica endoscópica es la más comúnmente utilizada. Proporciona un alivio potencialmente permanente especialmente en pacientes con hiperhidrosis axilar y/o palmar severas en los que han fracasado otras intervenciones menos invasivas. Consiste en la obliteración electro-cáustica y, si se requiere, escisión parcial de fibras y ganglios nerviosos simpáticos a nivel de T2 y T3. Se realiza una escisión quirúrgica de la piel del hueco axilar, con cierre primario o con injerto, de buena respuesta pero con cicatrices importantes. Es un procedimiento ambulatorio bajo anestesia general y consiste en dividir o cortar la cadena simpática dentro de la cavidad pleural. Tiene buenos resultados en la mayoría de los casos.

Es de carácter irreversible y tiene efectos colaterales permanentes, como la hiperhidrosis compensatoria. Otras complicaciones se presentan en menos del 10% de los casos. Entre estas figuran la aparición de dolor torácico pleurítico, neumotórax o la necesidad de un drenaje torácico, síntomas recurrentes que requieren reoperación. Otra complicación es el síndrome de Horner que se caracteriza por pupilas contraídas (miosis), párpado caído (Ptosis palpebral) y anhidrosis (sequedad facial). Puede agregarse además inyección conjuntival (ojo rojo). Las complicaciones que requieren intervención son mucho menos del 3% de los casos.

La aparición de hiperhidrosis compensatoria es impredecible, se presenta en otros lugares del cuerpo y se observa en el

85% de los casos. Se presenta con más frecuencia en los pacientes con hiperhidrosis generalizada. Parece ser una respuesta fisiológica al enfriamiento de una superficie corporal reducida, con un aumento de la actividad en aquellas áreas que no fueron tratadas. El dorso es el lugar afectado con más frecuencia, seguido por el pecho, el abdomen, la cara, las axilas, los muslos y los pies. La simpatectomía de T3 y T3-4 tiene los mejores resultados, y la simpatectomía T3 sola reduce el riesgo de hiperhidrosis compensatoria.

Otra técnica quirúrgica es el Legrado por aspiración que consiste en debridar el tejido subcutáneo y desactivar las glándulas a través de una pequeña incisión (1-2 cm). Se realiza un curetaje con cánula de liposucción a nivel de la base de las glándulas. Tiene una efectividad que oscila entre 40% y 50%. Se usa una máquina de afeitar o un dispositivo artroscópico bajo anestesia local. Se ha utilizado en la hiperhidrosis axilar y es bien tolerada. Las complicaciones incluyen cicatrices, parestesias e infección.

La toxina botulínica es más eficaz que la cirugía y el legrado por aspiración y en la actualidad la técnica quirúrgica está siendo desplazada por la toxina.

La cirugía con láser, es un procedimiento similar al del legrado, y aunque podría ofrecer una solución permanente, no existen estudios que indique que es más eficaz que otros procedimientos.

### MANEJO DE LA HIPERHIDROSIS GENERALIZADA<sup>30-31</sup>

En el tratamiento de la hiperhidrosis generalizada se debe identificar la patología base y tratarla. En la mayoría de los casos en los cuales no se logra controlar la enfermedad causal los resultados son poco efectivos.

En estos pacientes se pueden indicar drogas anticolinérgicas como glicopirrolato, propantelina o prometazina por vía oral. Actúan por inhibición competitiva de la acetilcolina en los receptores muscarínicos.

Tienen efectos secundarios como la visión borrosa y la sequedad bucal y están contraindicados en los pacientes con miastenia gravis, estenosis pilórica e íleo, y deben ser utilizados con precaución en los pacientes con reflujo gastroesofágico, glaucoma, obstrucción del flujo urinario e insuficiencia cardíaca.

También se pueden asociar antihistamínicos, como la hidroxina.

Otros fármacos que se han utilizado son los antimuscarínicos o anticolinérgicos, cuya indicación principal es actualmente para

la enfermedad de Parkinson. Entre estos fármacos figuran las aminas terciarias sulfato de atropina e hidrocloreuro de dicitloverina (hidrocloreuro de dicitlomina) y los compuestos de amonio cuaternario bromuro de propantelina, bromuro de butilescopolamina, benzatropina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo entre otros.

Se inicia la terapia con dosis bajas y se aumenta gradualmente hasta obtener disminución de la hiperhidrosis. En general mejoran en forma moderada aunque tienen un alto porcentaje de efectos adversos como retención urinaria y sequedad bucal intensa. En pacientes con hiperhidrosis axilar se ha demostrado que el bromuro de metantelina puede ser eficaz, pero con poca mejoría en los casos de hiperhidrosis palmar.

  
**SOLACTIVE**<sup>®</sup>  
Intelligent-Repair<sup>IR</sup>

¿Imaginó **proteger del Sol**  
su piel y la de su paciente  
de forma **moderna y activa**?

Con tan solo 3 filtros de última generación:  
**Mayor eficiencia, mayor seguridad**

Contribuye a la **reparación activa del ADN**:  
Reparación directa y por estimulación de  
N.E.R.

Ayuda a proteger de los efectos nocivos de  
la **luz visible y radiación infra roja**

**Cosmética elegante**, para todo tipo de piel

Hacia una **NUEVA ERA**  
en **FOTOPROTECCIÓN**



Disponibile en farmacias



## Referencias bibliográficas

1. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(4):537-566.
2. Saga K. Structure and function of human sweat glands studied with histochemistry and cytochemistry. *Prog Histochem Cytochem*. 2002;37(4):323-386.
3. Shibasaki M1, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010 Jan 1; 2: 685-696.
4. Fealey RD. Interception and autonomic nervous system reflexes thermoregulation. *Handb Clin Neurol*. 2013; 117:79-88.
5. Orlandi MC. Hiperhidrosis: una patología con solución. *Folia Dermatol. Peruana* 2003; 14 (3): 35-38.
6. Goldsmith L. Biology of Eccrine and Apocrine Sweat Glands. En: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, sixth edition, 2003, Mc Graw Hill, Nueva York, 99-106.
7. Gopalan C. The burning-feet syndrome. *Ind Med Gaz*. 1946 Jan; 81:22-26.
8. Moraites E, Vaughn OA, Hill S. Incidence and Prevalence of Hyperhidrosis. *Dermatol Clin*. 2014 Oct; 32(4):457-465
9. Lear W, Kessler E, Solish N, Glaser DA. An epidemiological study of hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007; 33:S69-75.
10. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:241-248.
11. Hamm H. Impact of Hyperhidrosis on Quality of Life and its Assessment. *Dermatol Clin*. 2014 Oct; 32(4):467-476.
12. Gordon JR, Hill SE. Update on pediatric hyperhidrosis. *Dermatol Ther*. 2013; 26(6):452-461.
13. Gupta MA1, Gupta AK. Cutaneous sensory disorder. *Semin Cutan Med Surg*. 2013 Jun; 32(2):110-118.
14. Minor V. "Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweissabsonderung", *Dtsch Z Nervenheilkd*, 1928; 101302-101307.
15. Chia, K. Y.; Tey, H. L. "Approach to hypohidrosis". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; 27 (7): 799-804. doi:10.1111/jdv.12014. PMID 23094789.
16. Gómez Flores T, Zigankoff A. Utilidad del test de minor en el diagnóstico de neuropatía sedativa en diabéticos hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. *Boletín Médico de Postgrado*. Vol. XXVII N° 1. 2 Enero - Junio. Año 2011. [http://bibvirtual.ucla.edu.ve/db/psm\\_ucla/edocs/bm/BM2701-02/BM27010205.pdf](http://bibvirtual.ucla.edu.ve/db/psm_ucla/edocs/bm/BM2701-02/BM27010205.pdf)
17. National Institute for Health and Care Excellence. Hyperhidrosis. Clinical knowledge summary. <http://cks.nice.org.uk/hyperhidrosis#!scenario>.
18. NHS Choices. Treating hyperhidrosis. [www.nhs.uk/Conditions/Hyperhidrosis/Pages/Treatment.aspx](http://www.nhs.uk/Conditions/Hyperhidrosis/Pages/Treatment.aspx).
19. McAleer MA, Collins P. A study investigating patients' experience of hospital and home iontophoresis for hyperhidrosis. *J Dermatolog Treat*. 2014;25 (4):342-344.
20. Davarian S, Kalantari KK, Rezasoltani A, Rahimi A. Effect and persistency of botulinum toxin iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Australas J Dermatol* 2008;49:75-79.
21. Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthet Surg J* 2012; 32: 238-244.
22. Lakraj AD, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)* 2013; 5: 821-840.
23. Rosell K, Hymnelius K, Swartling C. Botulinum toxin type A and B improve quality of life in patients with axillary and palmar hyperhidrosis. *Acta Derm Venereol* 2013; 93 :335-339.
24. Vadoud-Seyedi J, Simonart T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. *Br J Dermatol* 2007;156: 986-989.
25. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048377.htm#TipsforConsumersConsideringBotoxInjections>
26. Askari A, Kordzadeh A, Lee GH, Harvey M. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis: a 16-year follow up in a single UK centre. *Surgeon* 2013;11: 130-133.
27. Guimarães PSF, Coelho M, Mendes RG, Caetano da Silva RFK, Fernandes LM, Cecilio WAC. Ramicotomy in association with endoscopic sympathetic blockade in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 223-228.
28. Ibrahim O, Kakar R, Bolotin D, Nodzenski M, Disphanurat W, Pace N, et al. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 88-95.
29. Bechara FG, Georgas D, Sand M, Stucker M, Othlinghaus N, Altmeyer P, et al. Effects of a long-pulsed 800-nm diode laser on axillary hyperhidrosis: a randomized controlled half-side comparison study. *Dermatol Surg* 2012;38:736-740.
30. Reynolds J. Martindale The extra Pharmacopeia. The Pharmaceutical Press 1989; 542-543.
31. Sammons J. *Ama Drug evaluations*. Q.B. Saunders company, Filadelfia, 1983, 777-778.