



ORIGINAL

Tratamiento de la hipersudoración del muñón de amputación mediante toxina botulínica Serotipo A[☆]

M. Alvarez-Sala^{*}, M.D. Romero-Torres, A. Lagares-Alonso y P. Diaz-Borrego

Unidad de Prótesis y Ortesis, Servicio de Rehabilitación y Medicina Física, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 1 de noviembre de 2011; aceptado el 9 de enero de 2012

Disponible en Internet el 21 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Muñón de amputación;
Hiperhidrosis;
Toxina botulínica

Resumen

Objetivo: Descripción de la técnica de aplicación y valoración de los resultados del tratamiento con toxina botulínica A (BTXA), en la hipersudoración del muñón de amputación en pacientes protetizados de miembro inferior.

Material y metodo: Estudio prospectivo de 7 años de duración sobre 44 tratamientos realizados con BTXA sobre 14 pacientes amputados con hipersudoración del muñón de amputación. Los criterios de inclusión en el estudio fueron la hipersudoración no controlable con fármacos tópicos antiperspirantes y la alta funcionalidad en el manejo protésico. El tratamiento consistió en una sesión de inyecciones intradérmicas anuales de BTXA. Como medida de valoración utilizamos escalas analógicas visuales de sudoración y de calidad de vida y las viñetas COOP/WONCA de calidad de vida adaptadas al español. El análisis estadístico fue realizado aplicando el test de wilcoxon.

Resultados: Obtuvimos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$) en la disminución de la sudoración del muñón en un 78,25% (71,57-68,67%); aumento en la calidad de vida percibida del 52,80% (36,93-68,67%) ($p < 0,001$); mejoría en la forma física ($p < 0,01$); en los sentimientos ($p < 0,05$); en las actividades cotidianas ($p < 0,01$); en las actividades sociales ($p < 0,05$); sobre los cambios en el estado de salud ($p < 0,001$); el estado de salud ($p < 0,01$); en el dolor sobre el muñón ($p < 0,005$)

Conclusiones: Presentamos una técnica de tratamiento novedosa que se ha mostrado segura, efectiva y fiable para la sudoración en pacientes protetizados, que mejora la calidad de vida, el uso de la prótesis y evita las complicaciones dermatológicas derivadas del exceso de sudoración.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

[☆] Este trabajo fue presentado de forma parcial como presentación oral en el 17th European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine (23-27 Mayo, 2010, Venecia, Italia) y como comunicación oral en el 48 Congreso de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (15-17 junio, 2010, Las Palmas de Gran Canaria, España).

^{*} Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: m.alvarezsala@hotmail.es, manuel.alvarez.sala.sspa@juntadeandalucia.es (M. Alvarez-Sala).

KEYWORDS

Amputation stump;
Hyperhidrosis;
Hyper-perspiration;
Botulinum toxin

Treatment of excess sweating of amputation stump with botulinum toxin serotype A**Abstract**

Aim: To describe the application technique and evaluation of the results of the treatment with botulinum toxin A (BTXA) in hyperhidrosis of residual limb in patients with lower limb prosthesis. **Material and methods:** A 7-year long prospective study of 44 treatments with BTXA in 14 patients with hyperhidrosis of the amputation stump was carried out. Inclusion criteria were uncontrolled hyperhidrosis with topical antiperspirants and high functionality of the prosthesis. Treatment consisted of annual sessions of intradermal injections of BTXA. Visual analog scales of sweating and quality of life scales and Spanish adapted COOP/WONCA charts were used as evaluation measures. The *statistical analysis was performed with the Wilcoxon test.*

Results: Statistically significant results were obtained ($p < 0.001$) for decrease of sweating of the stump in 78.25% ($p < 0.001$); increased perceived quality of life 52.8% ($p < 0.001$); improvement in physical fitness ($p < 0.01$); in feelings ($p < 0.05$); in daily activities ($p < 0.01$); in social activities ($p < 0.05$); on the changes in health status ($p < 0.001$); overall health ($p < 0.01$); pain in the stump ($p < 0.005$).

Conclusions: We present a novel treatment technique which has proven to be safe, effective and reliable for sweating in prosthetized patients that improves quality of life, use of the prosthesis and that avoids dermatological complications derived from hyperhidrosis.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SERMEF. All rights reserved.

Introducción

La sudoración en los pacientes portadores de una prótesis puede ocasionar inconvenientes e incomodidades en el muñón de amputación que dificultan o incluso imposibilitan su uso, por el acúmulo de sudor en las zonas terminales o declives del encaje. Las repercusiones más relevantes de dichas complicaciones son funcionales, psicológicas, económicas, laborales y patológicas¹⁻³.

Estas dificultades se manifiestan de manera especialmente intensa en ambientes de altas temperaturas y humedad. En nuestra región se dan ambas circunstancias al menos durante las estaciones de primavera y verano, por lo que es un problema habitual para nuestros amputados. Desde hace años hemos venido utilizando productos que disminuyen la sudoración localmente como la metenamina y sales metálicas que en muchos casos nos resuelven el problema. Aún así, hay un porcentaje elevado de pacientes en los que estos fármacos no son suficientes y recurrimos al uso de toxina botulínica serotipo A (BTXA).

La sudoración es un fenómeno fisiológico con el que eliminamos el exceso de calor de nuestro organismo, es un mecanismo de termorregulación corporal llevado a cabo mediante la secreción por parte de las glándulas sudoríparas ecrinas y la posterior evaporación del mismo.

En el caso que nos ocupa estamos ante una hiperhidrosis local (en el muñón) por termorregulación como reacción de protección fisiológica ante un incremento de temperatura que determina un aumento de la sudoración. El sudor no puede evaporarse adecuadamente al estar incluido en un encaje no transpirable

(especialmente si se añade un encaje de suspensión en silicona o similar). El acúmulo de sudor en la parte distal del encaje dificulta la adaptación del muñón a la prótesis impidiendo en ocasiones su uso. El exceso de sudor provoca maceración en la piel y es el factor iniciador en el desarrollo de alteraciones como la acroangiodermatitis, dermatitis

alérgica de contacto, enfermedad bullosa, hiperplasia epidérmica, infecciones, úlceras y tumores malignos^{4,5}.

Entre los tratamientos habituales están las medidas higiénicas, los fármacos tópicos antiperspirantes, los fármacos sistémicos, la cirugía y la denervación mediante toxina botulínica^{6,7}.

Desarrollamos en este artículo la técnica de aplicación y los resultados obtenidos en el uso de la toxina botulínica, detallando los protocolos de utilización y la técnica de administración.

Material y método

Realizamos un estudio de tipo prospectivo sobre los pacientes amputados de miembro inferior, en seguimiento por nuestro servicio, que fueron tratados mediante infiltraciones con toxina botulínica serotipo A por hipersudoración del muñón de amputación desde el año 2003 hasta el año 2009.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: 1. Amputados de miembro inferior. 2. Tratamiento previo con medidas higiénicas y cremas antiperspirantes inefectivos 3. Ausencia de contraindicaciones relativas y/o absolutas para infiltración con BTXA^{6,7} 4. Nivel de utilización de la prótesis alto, valorado con las escalas de Naranj-Poholainen⁸ 5. Formalización del consentimiento informado previo.

Las sesiones de tratamiento fueron realizadas una vez al año (mayo) coincidiendo con la elevación de temperatura en nuestra región, siendo revisados los pacientes a las dos semanas y cada mes hasta el año siguiente.

La incorporación al estudio fue progresiva conforme acudían a la consulta pacientes que cumplían los criterios de inclusión preestablecidos.

Previo y con posterioridad al tratamiento, se les administraba tres cuestionarios de evaluación:

1. Escala analógica visual de sudoración

100 todo el sudor imaginable ——— 0 nada de sudor



Figura 1 Infiltraciones.

2. Escala analógica visual de calidad de vida

100 mejor calidad de vida imaginable — 0 peor calidad de vida imaginable.

3. Viñetas COOP/WONCA de calidad de vida adaptadas al español⁹ de validez y fiabilidad convenientemente establecida, fácil de usar (las ilustraciones ayudan al paciente a describir su estado de salud más exactamente), rápido (no más de 5 minutos) y de auto-aplicación. Se evalúan aspectos como: a) La forma física b) Los sentimientos. c) Las actividades cotidianas. d) Las actividades sociales. e) Los cambios en el estado de salud. f) El estado de salud g) El dolor en el muñón. Para cada una de las cuestiones se realiza una pregunta con 5 posibles contestaciones con intensidades crecientes o decrecientes apoyadas con viñetas explicativas que el paciente se autoadministra.

Técnica de aplicación: antes de proceder al tratamiento, tintamos el muñón con povidona yodada y marcamos

los puntos de infiltración dejando una distancia entre puntos de 2 cm^{6,7}. Realizamos una dilución de 100U de BTXA (Botox .Allergan int.) en 5cc de suero salino fisiológico 0,9%, utilizamos jeringuillas de 1 ml graduadas en 10 unidades de 0,1 ml y agujas 30 g x 1 (0,3 mm x 0,25 mm) introduciendo por punto de infiltración intradérmica 0,1 ml de la dilución (2 unidades de BTXA cada 0,1 ml) hasta un máximo de 200U en función de la superficie de piel a tratar. Para disminuir las molestias ocasionadas por las infiltraciones aplicamos cloruro de etilo spray (Cloretilo. ERB.sa). (fig. 1)

Con posterioridad, realizamos el análisis estadístico de las actuaciones llevadas a cabo, utilizando pruebas no paramétricas para una distribución no normal aplicando el test de Wilcoxon.

Resultados

Realizamos un total de 44 intervenciones (sesiones de tratamiento) sobre 14 pacientes (uno de ellos biamputado tibial) a lo largo de 7 años. La edad media fue de 41,2 años (18-63), 12 fueron varones y 2 mujeres; 7 amputaciones fueron supracondíleas, 6 infracondíleas y 1 metatarsal.

Practicamos 21 intervenciones sobre amputaciones supracondilares, 21 infracondilares y 2 transmetatarsales. Las etiologías de las amputaciones fueron: 7 traumáticas, 5 infecciosas y 2 vasculares. La dosis media en muñones femorales fue de 170u (140-200), en tibiales de 100u (90-110) y en transmetatarsales de 50u.

El número de sesiones seguidas por los pacientes fueron: con una sesión de infiltraciones 2 pacientes (1 año de seguimiento); con dos sesiones 3 pacientes (2 años de seguimiento); con tres sesiones 5 pacientes (tres años de seguimiento); con cuatro sesiones 1 paciente (cuatro años de seguimiento); con cinco sesiones 2 pacientes (5 años de seguimiento); con siete sesiones 1 paciente (siete años de seguimiento). (fig. 2)

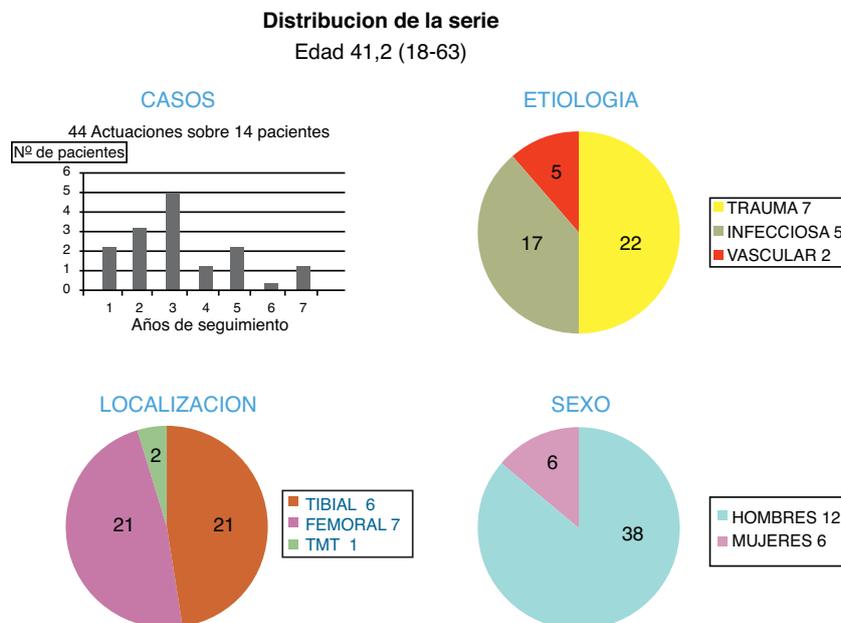


Figura 2 Distribución de la serie.

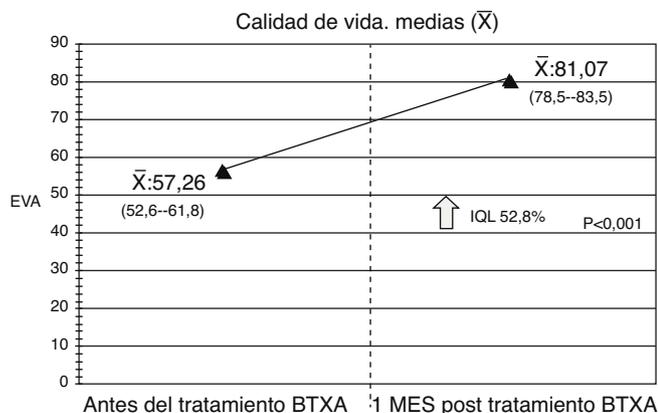


Figura 3 Calidad de vida.

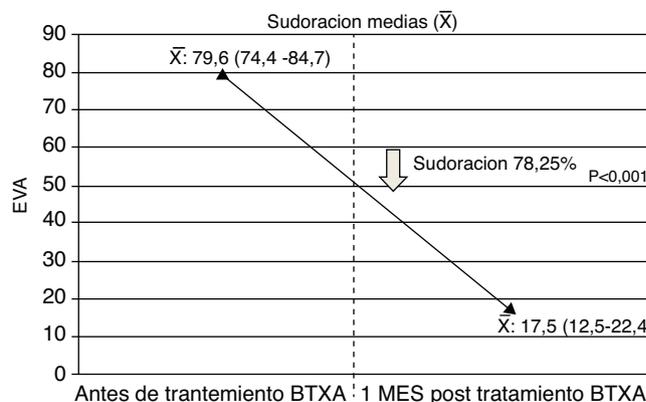


Figura 5 Sudoración.

En los 44 tratamientos realizados, tuvimos un evento adverso en un paciente que cursó con febrícula y edema del muñón con molestias durante las 48 horas posteriores a las infiltraciones y que remitió de forma espontánea.

La prueba de los rangos con signo de Wilcoxon mostró los siguientes resultados:

1. Calidad de vida percibida antes y tras tratamiento.

La **Media** de la calidad de vida medida con la escala analógica visual antes del tratamiento fue de 57,26 (52,68-61,84) y aumentó tras el tratamiento a 81,07 (78,55-83,58). (fig. 3)

La **Mediana** previa al tratamiento fue de 60 con un intervalo de confianza¹⁰ al 95% de 53,16-66,84 pasando tras el tratamiento a 80 (77,72-82,28). (fig. 4)

Encontramos diferencia significativa con una $p < 0,001$, el incremento medio de la calidad de vida fue del 52,80% con un intervalo de confianza al 95% de 36,93-68,67%

2. Sudoración percibida antes y tras tratamiento

La **Media** de sudoración inicial fue de 79,64 (74,48 - 84,79) y descendió tras el tratamiento realizado a 17,50 (12,51 - 22,84) (fig. 5).

La **Mediana** previa al tratamiento fue de 82,50 (75,88 - 94,12) y descendió tras el tratamiento realizado a 17,50 con un intervalo de confianza al 95% de 15,44-24,56. (fig. 6)

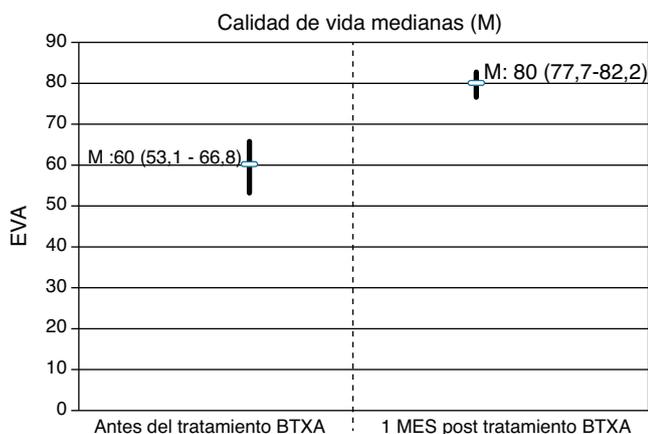


Figura 4 Calidad de vida.

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con un descenso en la percepción de la sudoración medio del 78,25% y un intervalo de confianza al 95% de 71-57%- 84,93%

3. Cuestionario COOP/WONCA:

- a) **Forma física:** durante las dos últimas semanas ¿cuál ha sido la máxima actividad física que pudo realizar, durante al menos, dos minutos? Encontramos diferencias significativas con una $p = 0,001$ en cuanto a la mejoría tras la administración de BTXA
- b) **Sentimientos:** durante las dos últimas semanas ¿en qué medida le han molestado problemas emocionales tales como sentimientos de ansiedad, depresión, irritabilidad o tristeza y de ánimo? Encontramos diferencias significativas favorables al uso de BTXA con $p = 0,005$
- c) **Actividades cotidianas:** Durante las dos últimas semanas ¿cuánta dificultad ha tenido al hacer sus actividades o tareas habituales, tanto dentro como fuera de su casa, a causa de su salud física o por problemas emocionales? Obtuvimos diferencias significativas con una $p = 0,01$, favorable al uso de BTXA
- d) **Actividades sociales:** durante las dos últimas semanas ¿su salud física y estado emocional, han limitado sus actividades sociales, con la familia, amigos, vecinos o grupos?

Encontramos mejoría tras el uso de BTXA con resultados estadísticamente significativos con una $p = 0,027$

- e) **Cambio en el estado de salud:** durante las dos últimas semanas ¿cómo calificaría su estado de salud, en comparación con el de hace dos semanas? Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejoría del estado de salud tras el tratamiento con BTXA con una $p < 0,001$
- f) **Estado de salud:** durante las dos últimas semanas ¿cómo calificaría su estado de salud, en general? Encontramos diferencias significativas a favor del uso de BTXA con una $p = 0,007$
- g) **Dolor:** ¿cuánto dolor has tenido (en el muñón) durante las dos últimas semanas?

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la disminución del dolor tras el tratamiento con BTXA con una $p = 0,004$

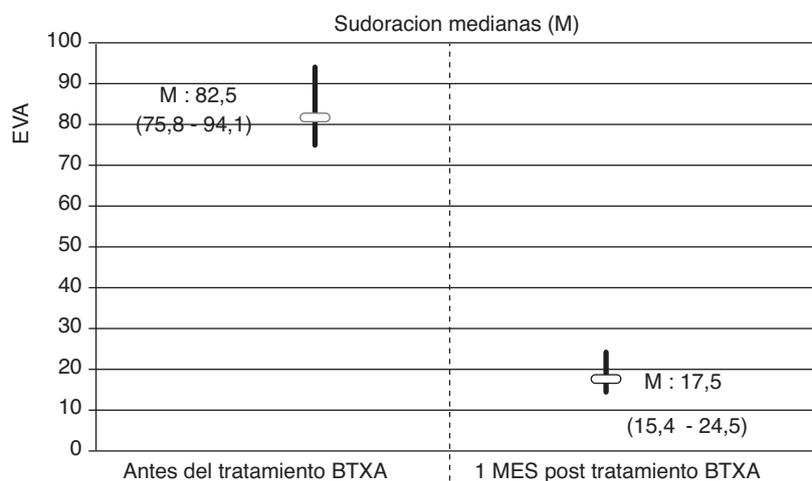


Figura 6 Sudoración.

Todos los ítems resultaron ser estadísticamente significativos a favor del tratamiento con BTXA en el cuestionario COOP/WONKA (tabla 1).

Discusión

La situación de acúmulo de sudor en las regiones declives de los encajes protésicos de miembros inferiores ocasiona importantes perjuicios para el paciente, limitando su calidad de vida¹¹ especialmente para aquellos con buena capacidad funcional que utilizan su prótesis para sus actividades habituales (laborales, ocio, AVD).

La aplicación de BTXA en los casos de hipersudoración axilar y palmar es una técnica aplicada desde hace años con resultados óptimos^{12,13}. En los pacientes amputados no estaríamos ante un proceso de hiperhidrosis patológica, sino ante un proceso fisiológico de protección natural que ocurre por el aumento de la temperatura del muñón dentro de un encaje que actúa como aislamiento térmico e impide la evaporación del sudor ocasionado.

Existen diferentes métodos para disminuir o paliar el exceso de sudoración en pacientes hiperhidróticos que incluyen medidas higiénicas, antiperspirantes tópicos (aldehídos, metenamina, sales metálicas, iontoforesis), fármacos sistémicos (anticolinérgicos, clonidina, benzodiacepina) y la cirugía, en su mayoría con efectos secundarios adversos. Otra opción es la denervación química mediante BTXA que tiene como posibles efectos secundarios en su aplicación intradérmica: dolor, hematoma, aumento de temperatura

en la zona tratada y debilidad reversible por difusión de la toxina a grupos musculares próximos^{6,7,12}.

La aplicación de BTXA para el tratamiento de la sudoración del muñón de amputación es una técnica sobre la que existen pocos estudios. Los trabajos existentes están limitados en el tiempo de seguimiento¹⁴ o presentan casos clínicos aislados^{13,15,16}, siendo por tanto la serie que presentamos la más amplia tanto en número de casos (14), como en número de intervenciones realizadas (44) y en el tiempo de seguimiento (hasta 7 años). La técnica de aplicación que hemos elaborado es similar a la utilizada en los pacientes con hiperhidrosis palmar o axilar⁷, mediante infiltraciones intradérmicas en la zona hiperhidrótica, diferenciándose de aquellas básicamente en la gran superficie de piel que tendremos que cubrir y en la condición temporal y no patológica de la sudoración en el muñón de amputación (durante épocas de calor y mientras se utilice la prótesis).

La duración del efecto de la BTXA en pacientes hiperhidróticos axilares y palmares se sitúa en torno a los 6-7 meses¹⁷⁻²¹ cubriendo por tanto las necesidades de nuestros pacientes (primavera-verano), como así hemos observado¹³.

La dosis tóxica de 40U/kg⁶ nos permite un amplio margen terapéutico. Hemos utilizado dosis entre 50 y 200U BTXA (Botox) en función de la superficie cutánea del muñón, estas dosis son similares a otros trabajos existentes sobre muñones^{13,15,16} y sobre hiperhidrosis axilares y palmares^{12,19,22}.

Dejamos 2 cm de distancia entre infiltración e infiltración ya que la capacidad de difusión de la toxina está estimada en 2,5 cm⁷.

Para disminuir las molestias causadas por los numerosos pinchazos efectuados utilizamos instilaciones de cloruro de etilo y agujas de muy bajo calibre (needle 30 g). Aunque con estas medidas logramos minimizar las molestias, nos planteamos la utilización de otras alternativas que se han mostrado eficaces como el óxido nítrico (Kalinox); los parches o cremas EMLA lidocarpina/pilocarpina (más adecuados para infiltraciones sobre superficies menos extensas); o incluso la hipnosis^{23,24}.

La efectividad del tratamiento en cuanto a la sudoración, muestra una disminución en la percepción de la misma del 78,25% (71,5-84,93 al 95% de confianza), que concuerda

Tabla 1 Resultados del cuestionario COOP/WONKA

COOP/WONKA	RESULTADO	SIGNIFICACIÓN
Dolor en muñón	Mejoría	p: 0,004
Forma física	Mejoría	p: 0,001
Sentimientos	Mejoría	p:0,005
Actividades cotidianas	Mejoría	p:0,01
Actividades sociales	Mejoría	p:0,027
Cambios estado salud	Mejoría	p: < 0,001
Estado de salud	Mejoría	p:0,007

con estudios previos a nivel axilar y palmar^{19,20,22} y sobre muñones de amputación^{13,14,25}.

No hemos observado disminución en la efectividad del tratamiento en pacientes que lo han realizado en varias ocasiones (hasta 7 años). Aunque la aparición de resistencia al medicamento está descrita y podría solucionarse cambiando a otro serotipo de toxina^{6,7,26}.

La mejoría de la calidad de vida en los pacientes del 52,8% (36,93 -68,67 al 95% de confianza), medida sobre escalas analógicas visuales y sobre viñetas COOP/WONCA, muestran datos concordantes con otros trabajos^{14,21,25}.

Con respecto a la disminución en la percepción del dolor en el muñón descrito en otros estudios con BTXA^{14-16,27} y BTXB²⁵, nosotros también, encontramos diferencias significativas, pero pensamos pudieran no ser atribuibles a la sensación de dolor de miembro fantasma sino a las molestias ocasionadas por el acople incorrecto del muñón en el encaje a causa del acúmulo de sudor.

Ninguno de nuestros pacientes tratados sufrió alteraciones en la piel atribuibles a la sudoración durante el tiempo del estudio.

El objetivo inicial del trabajo fue intentar dar una solución práctica a nuestros pacientes durante los meses de temperaturas elevadas en nuestra región, para posteriormente realizar un análisis de satisfacción y de la repercusión del tratamiento sobre la calidad de vida de nuestros paciente, el desarrollo de sus AVD y la ausencia de alteraciones en la piel de los muñones.

Como crítica tendremos que destacar la utilización de variables que siguen una distribución de no normalidad, seleccionadas en base a los objetivos del trabajo (relacionados con la variación en la calidad de vida y la funcionalidad protésica), que nos obligó a utilizar pruebas estadísticas no paramétricas con menor potencia que las paramétricas.

Nuestro estudio tiene las limitaciones derivadas de la ausencia de grupo control. La decisión de realizar un diseño observacional longitudinal prospectivo sin grupo control (serie de casos) obedece a la certeza de la situación de los pacientes con exceso de sudoración que no recibían tratamiento, a lo dilatado del seguimiento (7 años) y a la mínima frecuencia de la patología²⁸.

Este tipo de diseño es poco útil para establecer una asociación estadística, aunque sí son muy útiles para generar nuevas hipótesis, por lo que para verificar las mismas debemos plantearnos la realización de un estudio experimental controlado y randomizado^{29,30}.

Podemos deducir de nuestros datos, con las limitaciones expuestas y en consonancia con otros trabajos^{14,25-27}, que podemos estar ante una técnica fácil de aplicar, segura y fiable, que evita complicaciones de la sudoración en pacientes protetizados y la inactividad causada por el uso molesto de la prótesis, mejorando la calidad de vida del paciente.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Dr. J. Polo Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Dña Beatriz Puche

Bibliografía

1. Cheng CM, Chen JS, Patel RP. Unlabeled uses of botulinum toxins: A review part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:145-52.
2. Koc E, Tunca M, Akar A, Erbil AH, Demiralp B, Arca E. Skin problems in amputees: a descriptive study. *Int J Dermatol.* 2008;47:463-6.
3. Grunfeld A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:87-102.
4. Dudek NL, Marks MB, Marshall SC. Skin problems in an amputee clinic. *Am J Phys Med Rehab.* 2006;85:424-9.
5. Meulembert H, Geertzen J, Dijkstra PU, Jonkman M. Skin problems in lower limb amputees: An overview by case report. *J Europ Acad Derm Venereol.* 2007;21:147-55.
6. Lopez del Val LJ, Castro García A. Toxina botulínica: Aplicaciones terapéuticas. Barcelona: Editorial MASSON, SA; 2002.
7. Moore M, Naumann M. Handbook of Botulinum toxin treatment Edit. 2ª ed. Oxford UK: Meter Moore & M. Naumann; 2003. Oxford UK.
8. Schoppen T, Boonstra A, Groothoff JW, De Vries J, Göeken LN, Eisma WH. Physical, Mental, and Social Predictors of Functional Outcome in Unilateral Lower-Limb Amputees. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:803-11.
9. Lizán Tudela L, Reig Ferrer A. Las viñetas COOP/WONCA. Un instrumento para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. En: Monografías Sanitarias serie E. n° 42. Valencia: Conselleria de Sanitat; 2003.
10. Bonet DG, Price RM. Statistical inference for a linear function of medians: Confidence intervals, hypothesis testing and sample size requirements. *Psychological methods.* 2002;7:370-83.
11. Hagberg K, Branemark R. Consequences of nonvascular transfemoral amputation: a survey of quality of life, prosthetic use and problems. *Prosthet Orthot Int.* 2001;25:186-94.
12. Bechara FJ, Sand M, Altemeyer P, Sand D, Hoffmann K. Skin cooling for Botulinum Toxin A Injection in Patients with Focal Axillary Hyperhidrosis: A prospective, Randomized, controlled study. *Ann Plast Surg.* 2007;58:299-302.
13. Diaz Borrego P, Alvarez Sala M, Delgado JM. Mendilivar Hiperhidrosis de muñón en amputado tibial: tratamiento con Toxina A. *Rehabilitación (Madr).* 2004;38 Suppl I:173. C170.
14. Charrow A, DiFazio M, Foster L, Pasquina PF, Tsao JW. Intra-dermal botulinum Toxin Type A injection Effectively Reduces residual Limb Hyperhidrosis in Amputees: A case Series. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89:1407-9.

15. Vollina U, Konrad H, Graefe T, Thiele J. Botulinum Toxine A for focal Hyperhidrosis in leg amputees: a case report. *Acta Derm Venereol.* 2000;80:226–7.
16. Poluri A, Stickevers S, James C. Botulinum toxine type A for hyperhidrosis of the residual limb: A case report. *Am J Phys Med Rehab.* 2006;85:277.
17. James R, Phillips D, Collin J. Durability of botulinum toxina injection for axillary hiperhidrosis. 2005;92:834–5.
18. Heckmann M, Plewing G. Low-dose efficacy of Botulinum toxine A for axillary hyperhidrosis:A randomized,side-by-side,open label study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1255–9.
19. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Mamm H. Botulinum toxine type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: A prospective study. *Arch Dermatol.* 2003;139:731–6.
20. Absar MS, Onwudike M. Efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of focal axillary hyperhidrosis. *Dermatol surg.* 2008;34:751–5.
21. Coutinho dos santos LH, Gomes AM, Giraldi S, Abagge KT, Marinoni LP. Palmar Hyperhidrosis: Long term follow-up of nine children and adolescents treated with botulinum toxin type A. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:439–44.
22. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxine type A in the treatmentof bilateral primary axillar hyperhidrosis: randomised, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ.* 2001;323:596–9.
23. Maillad H, Bara C, Célérier P. Intérêt de Lihypnose dans les injections palmaires de toxina botulique A. *Ann. Dermatol Venereol.* 2007;134:653–4.
24. Patel R, Halem M, Zaiac M. The combined use of force cold air and topical anesthetic cream for analgesia during the treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin injections. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:948–51.
25. Kern U, Kohl M, Steifer U, Schlereth T. Botulinum toxin type B in the treatmentof residual limb hyperhidrosis for lower limb amputees: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90:321–9.
26. Glaser DA, Coleman III WR, Daggett S, Weng EY. Efficacy and safety of repeated treatments with botulinum toxine type A for primary axillary hyperhidrosis: results from 3 years of longitudinal data:P563. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:AB66.
27. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. ¿Does Botulinum Toxin A make Protesis use easier for amputees? *J Rehabil Med.* 2004;36:238–9.
28. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ.* 1996;312:1215–8.
29. Ruiz Antorán B, Cabrera Garcia L. Los estudios observacionales desde el punto de vista del investigador. *ICB Digital.* 2004;23:2–6 [consultado 2 Ene 2012]. Disponible: <http://www.ddd.uab.cat/pub/icbdigital/11318910n23.pdf>
30. Pita Ferrnandez S. Tratado de epidemiología clínica. Madrid: DuPont Pharma S.A.; 2001, 25–47.