

Evaluación del riesgo de linfedema. Adaptación española del Wannan Medical College Scoring System.

Patricia Martínez Jaimez

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquest document i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a RECERCAT (framing)

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de este documento y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y título. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a RECERCAT (framing).

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Evaluación del riesgo de linfedema. Adaptación española del Wannan Medical College Scoring System

Máster Universitario en Investigación en Enfermería y Salud

Autor: Patricia MARTÍNEZ JAIMEZ
Director: Cristina MONFORTE ROYO
Co-Director: Joaquín TOMÁS-SÁBADO
Fecha de presentación: 23/02/2017

**“Prohibida la reproducción total o parcial de este texto por medio de imprenta,
fotocopia, microfilm u otros, sin permiso previo expreso de la Universitat
Internacional de Catalunya”**

Gracias por darme alas para volar,

Te cielo

AGRADECIMIENTOS

El mayor agradecimiento es, sin duda, para mis padres, que me educaron con la simple y complicada meta de cumplir mis sueños. Y aquí me encuentro, finalizando la primera etapa de un sueño bastante ambicioso, en el cual su apoyo y entendimiento ha sido crucial para superar este año y medio. Gracias, también, al resto de mi familia, hermano y pequeños, algún día cuando podáis leer y entender a la vez, me gustaría que entendierais cuán importante es vuestra existencia para mí, me dais esa alegría e inocencia que a veces nos olvidamos los mayores. A mi tita Bubes, eres unos de mis referentes que tanto admiro, mil agradecimientos se quedarían cortos. Y por supuesto gracias a mi único e inigualable yayo, no cambiaría por nada nuestras citas llenas de miradas cómplices y palabras al oído. Andrea y Oriol siempre seréis mis enanos. A mis ángeles de la guardia, tita Antonia, no pasa un día sin que os sienta, muy dentro mío, gracias, gracias y eternas gracias, formáis parte de lo que soy.

A todas las personas que elegimos como familia, muy en especial a mis tatas, Marta y Laura, Beli, Lisi, Montse, Sonia y Raquel. Perdonadme por mi larga ausencia, os recompensaré, os lo prometo, a la próxima invito yo. A mis compañeras de trabajo, lo sé, he estado un poco desconectada, pero vosotras formáis parte de esto, gracias.

A mis compañeros de máster, pilar fundamental para la superación del mismo. Ya echo de menos nuestros momentos de chucherías, nuestros temas de intubaciones y nuestras continuas risas secundarias a la vaselina. Gracias por hacer de una etapa de nuestras vidas bastante estresante, un desear continuamente que llegara ese jueves por la tarde. No os podéis imaginar cuanto he aprendido a vuestro lado, sois personas sencillamente magníficas, me alegra haberos encontrado.

Y por supuesto gracias a mi compañero y fiel persona Jaume. Eres luz, y compartir esta vida contigo me asegura tener el camino lleno de esperanzas, superaciones y crecimiento continuo. Eres una de esas personas que ilumina a la gente que hay a su alrededor, motivas, endulzas y das sentido a la medicina, eres mi "hasta que la muerte nos separe".

Y por último, mis agradecimientos a todo el profesorado del Máster de Investigación que ha hecho posible mi exponencial conocimiento sobre la investigación. En especial al Dr. Joaquín Tomás-Sábado por compartir sus conocimientos y enseñarme tanto. Pero sin duda, el mayor de mis reconocimientos es para la Dra. Cristina Monforte, fuente de inspiración y pozo sin límite de sabiduría. Nunca voy a olvidar nuestras conversaciones por carreteras libanesas. Gracias.

ÍNDICE

Agradecimientos	iii
Resumen	vi
Abstract	vii
Índice de Tablas	viii
Índice de Figuras	ix
Abreviaturas	x
I. Introducción	1
II. Aproximación teórica al fenómeno de estudio	6
1. Una revisión histórica y descubrimiento del sistema linfático	6
2. Sistema linfático y linfedema	8
2.1 Linfedema primario	9
2.2 Linfedema secundario	10
2.3 Estadiaje del linfedema	11
3. Linfedema relacionado con cáncer de mama	12
4. Factores de riesgo del linfedema secundario al cáncer de mama	14
4.1 Tipo de cirugía	14
4.2 Obesidad	16
4.3 Tratamiento complementario	17
4.4 Infección	18
4.5 Otros factores	18
5. Prevención del linfedema secundario al cáncer de mama	20
5.1 Ejercicios	21
5.2 Medidas higiénico-dietéticas	21
6. Actual manejo del linfedema	22
6.1 Métodos de evaluación del sistema linfático	23
6.2 Tratamiento conservador	24
6.3 Tratamiento farmacológico	24
6.4 Tratamiento quirúrgico	25

7. Calidad de vida en las pacientes con linfedema secundario al cáncer de mama	29
8. Costes del linfedema secundario al cáncer de mama	31
9. Papel de la enfermería en el linfedema secundario al cáncer de mama	32
10. Futuro de las pacientes con linfedema secundario al cáncer de mama	33
11. Actuales sistemas de puntuación en la valoración de riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama	34
III. Justificación	37
IV. Hipótesis y objetivos	39
V. Metodología	40
1. Diseño	40
2. Población	40
3. Criterios de inclusión	41
4. Criterios de exclusión	41
5. Muestra	41
6. Tipo de muestreo	41
7. Etapas del estudio	42
7.1 Etapa 1: Traducción	42
7.2 Etapa 2: Validación	43
VI. Consideraciones éticas	48
VII. Limitaciones del estudio	49
VIII. Cronograma	50
IX. Implicaciones para la práctica	51
X. Futuras líneas de investigación	52
XI. Referencias bibliográficas	55
XII. Anexos	xi
- Mail de aceptación	
- Escala valoración de riesgo de linfedema: Wannan Medical Scoring System	
- Cuestionario datos socio-demográficos y clínicos	
- Mail NANDA	

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es el más habitual en las mujeres, siendo la supervivencia global del 85,8% en España. Como consecuencia desarrolla varias complicaciones en el tiempo, hallando la más importante y limitadora el linfedema. El linfedema es un acúmulo anormal de linfa en el espacio intersticial, lo que provoca una inflamación del miembro afecto.

Por este motivo surge la necesidad de crear circuitos de prevención, para limitar el número de nuevos casos y establecer un conocimiento claro sobre las posibilidades de presentar linfedema. Por ello, siendo conscientes de los factores de riesgo, la validación de un instrumento para valorar el riesgo a presentar linfedema después de la cirugía del cáncer de mama, sería el primer paso para establecer estos circuitos de prevención y minimizar esta complicación tan inhabilitante.

Objetivo

Adaptar y evaluar la validez externa (capacidad predictiva) de riesgo de linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama, del Wannan Medical College Scoring System.

Método

Estudio observacional analítico de casos y controles retrospectivo para determinar la capacidad predictiva del sistema de puntuación de la Wannan Medical College Scoring System Spanish Form.

La población de estudio serán mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, intervenidas para la extirpación del tumor con disección axilar entre los años 2008 hasta el 2014 y hayan desarrollado o no linfedema en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Palabras clave: Linfedema secundario, cáncer de mama, valoración de riesgo, prevención.

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women with overall survival of 85.8% in Spain. As a consequence of the treatment, the patients can develop several complications over time. The most limiting of them is the lymphedema. Lymphedema is an abnormal accumulation of lymph in the interstitial space, causing inflammation of the affected limb.

For this reason, it would be very interesting to create prevention circuits, to limit the number of new cases and establish a clear knowledge about the possibilities of presenting lymphedema. Therefore, being aware of the risk factors, the validation of an instrument to assess the risk of presenting lymphedema after breast cancer surgery would be the first step to establish these prevention strategies and minimize this disabling complication.

Aim

Adapt and evaluate the external validity (predictive capacity) of secondary lymphedema risk to breast cancer treatment, from the Wannan Medical College Scoring System.

Methods

An observational, retrospective case-control study to determine the predictive capacity of the Wannan Medical College Scoring System.

The study population will be women diagnosed with breast cancer who underwent surgery to remove the tumour with axillary dissection. Between 2008 and 2014 and have or have not developed lymphedema at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Key words: Secondary lymphedema, breast cancer, risk assessment, prevention.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estadiaje de los linfedemas de la International Society of Lymphology

Tabla 2: Descripción de los diferentes tipos de mastectomías

Tabla 3: Escalas de valoración y calidad de vida en el linfedema

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Barcelona Lymphedema Surgical Treatment (BLAST)

Figura 2: Proceso traducción-retrotraducción de la escala

Figura 3: Fórmula cálculo VPP y VPN

ABREVIATURAS

AECC:	Asociación española contra el cáncer
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
ALV:	Anastomosis linfático-venosa
AUC:	Área bajo la curva ROC
BCRL:	Breast Cancer-Related Lymphedema
BLAST:	Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment
BSGC:	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CEIC:	Comité de Ética e Investigación Clínica
DIEP:	Deep Inferior Epigastric Perforator
FECMA:	Federación española de cáncer de mama
IMIM:	Institut de Recerca Hospital del Mar
IMC:	Índice de masa corporal
IP:	Investigadora principal
ISL:	International Society of Lymphedema
LE:	Linfedema
LinfoRMN:	Linfo-Resonancia Magnética Nuclear
MAI:	Mapeo axilar invertido
NANDA:	North American Nursing Diagnosis Association
OMS:	Organización mundial de la salud
RMN:	Resonancia magnética nuclear
ROC:	Receiver Operating Characteristic Curve
SESPM:	Sociedad española de senología y patología mamaria
T-BAR:	Total Breast Anatomy Restoration
TDC:	Terapia descongestiva crónica
TGV:	Transferencia ganglionar vascularizada
VPP:	Valor predictivo positivo
VPN:	Valor predictivo negativo

I. INTRODUCCIÓN

En el año 2013 la Sociedad Internacional de Linfología (ISL) definió el linfedema (LE) como una manifestación externa (o interna) de insuficiencia del sistema linfático y del transporte linfático. Puede ser un fenómeno aislado o asociado con una multitud de secuelas locales incapacitantes o incluso a síndromes sistémicos que pueden amenazar la vida. En su forma más pura, la principal alteración es una disminución de salida del sistema linfo-vascular, es decir, el transporte general linfático es reducido [1].

Aunque la ISL definiera esta patología por un consenso creado en el año 2013, la realidad es bien diferente. No se ha establecido en la comunidad científica unanimidad en la definición del linfedema. En consecuencia, la literatura científica muestra, múltiples y variadas definiciones que pueden inducir a la confusión, e incluso puede dificultar alcanzar el conocimiento de una forma correcta.

Además, cuando se intenta abordar la patología del linfedema, existen lagunas en el conocimiento del mismo, especialmente el referente a la magnitud e importancia del fenómeno, que aunque sea una enfermedad frecuente, que afecta entre 140-250 millones de personas en todo el mundo, no se le otorga la importancia que merece [2]. Olszewski y Földi [3,4] ya definieron el linfedema como una *enigmática y caótica patología*, donde intentaron reflejar la disparidad en relación a la visión, manejo y tratamiento del linfedema. Sin embargo, en la actualidad continuamos con el mismo problema. Se han realizado muy pocos estudios epidemiológicos que puedan concretar con exactitud y fiabilidad el número de las personas afectadas, así como su incidencia. Los estudios más valorados son los realizados en países del primer mundo, especialmente debidos a intereses exclusivamente económicos, que consideran principalmente el linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama.

Uno de las mayores dificultades para avanzar en el conocimiento y abordaje de esta patología es que la Organización Mundial de la Salud (OMS) únicamente contempla el linfedema en el contexto de patología asociada al mosquito portador de filaria. En este caso, la patología se denomina filiarisis linfática, y se presenta en países tropicales/subtropicales con una prevalencia de 30:1. Actualmente, se describe que más de 947 millones de personas en 54 países están amenazados y requieren tratamiento profiláctico, conocido también como quimioterapia preventiva, para detener la propagación de la enfermedad. Es comprensible que con esta alta

prevalencia la OMS determine que es un problema de salud actual y difunda guías de erradicación, prevención y tratamiento [5]. Se estima que para el año 2020 se haya erradicado esta enfermedad [6], pero millones de personas continuarán con los efectos secundarios que origina dicho vector.

Obviamente si la OMS no determina la existencia de dicha patología en todas sus dimensiones, es difícil de establecer una prevalencia exacta del linfedema. En varios estudios realizados se detalla que el linfedema está subestimado y existen muchos más casos de los que se identifican o publican en la actualidad. Esto podría ser debido, primeramente, al poco interés de la comunidad médica por investigar, a esto le podemos añadir una falta de formación por parte de los profesionales y por tanto, la poca y débil conciencia social que pueda orientar a los afectados a un diagnóstico precoz de la enfermedad [7-10].

Un estudio realizado en Londres, estima que la prevalencia de linfedema es de 1,33 por cada 1000 habitantes, que iguala en cifras a las úlceras venosas [8]. Mientras en Alemania se estimó que 4,5 millones de alemanes presentaban linfedema [11]. Petlund et al. [12], mostraron la prevalencia en 1,44 por 1000 habitantes en un estudio de un país de la Europa Occidental y en Estados Unidos se realizó el seguimiento de una cohorte de 1.065 pacientes en todo el territorio de América del Norte durante 7 años de duración en la cual se refleja una prevalencia de 0,95% que va aumentando progresivamente hasta alcanzar una cuota del 1,243% al finalizar el período examinado [10].

Independientemente de los datos mostrados, el linfedema continua siendo a fecha de hoy, una enfermedad poco conocida. Esta patología tiene una importante relevancia en el estado de salud de la población debido al elevado número de casos que se presentan. Por ello, no es adecuado subestimar su prevalencia y poder concienciar tanto en el ámbito médico como social la existencia del linfedema [8,11,13]. Desde esta visión es de vital importancia trabajar desde los diferentes ámbitos que abarca esta condición para poder paliar este déficit de conocimiento, tratamientos disponibles y medidas preventivas del linfedema.

El linfedema secundario es la forma más común de linfedema. Éste puede ser originado por diferentes causas entre ellas una infección, cirugía, radiación o por una lesión secundaria a un traumatismo. Aproximadamente el 99% de individuos con

linfedema se presenta de forma secundaria y el linfedema primario se establece como una patología rara (prevalencia 1.15/100.000) [14]. En los países desarrollados la causa más común de linfedema es la extirpación de los ganglios linfáticos y/o la radiación secundaria al tratamiento del cáncer de mama. Se determina que en el tratamiento por sarcoma (30%) y el cáncer de mama (29%) tienen la incidencia más alta de presentar linfedema. Seguidamente en tumores malignos ginecológicos (20%), melanomas (16%), genitourinarios (10%) y cabeza/cuello (4%). Con una incidencia global de 15.5% [15,16]. Mientras que en países en desarrollo la causa común es la filaria linfática [17,18].

Específicamente, el linfedema secundario al cáncer de mama está caracterizado por una inflamación local, de una o ambas extremidades superiores, debido a la acumulación de linfa en los espacios intersticiales, secundario a un inadecuado drenaje linfático. Éste se debe a la obstrucción parcial o total del sistema linfático cuya etiología es el tratamiento para combatir el cáncer de mama [19-23].

Se estima que anualmente se presentan 1,3 millones de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, de las cuales 300.000 desarrollarán linfedema [18].

A pesar de los avances recientes, principalmente en las técnicas quirúrgicas, el linfedema secundario al cáncer de mama, es aún un problema significativo, incluso con la adopción de tratamientos más conservadores. Aunque nuevas técnicas, como la biopsia del ganglio centinela han demostrado alguna mejora, las tasas de incidencia del linfedema se encuentran entre los límites del 4 -21% como se refiere en la literatura para pacientes de cáncer de mama [18,24-30]. Específicamente los porcentajes se encuentran entre el 24-49% después de la mastectomía [7,31,32], del 4-28% secundario a la tumorectomía [7,33], del 4-21% con la técnica del ganglio centinela y con el tratamiento de radioterapia [24-30]. Este alto porcentaje de linfedema es aproximadamente cuatro veces superior cuando se realiza vaciamiento axilar en comparación con técnicas conservadoras. Es decir, una de cada cinco pacientes desarrollará linfedema relacionado con el cáncer de mama [18].

Una revisión sistemática [18] que incluyó 72 estudios determinó que los principales factores de riesgo son el tipo de cirugía, el índice de masa corporal, las terapias adyuvantes y la baja actividad física. Al siguiente año (2014), una nueva revisión [34] que incluían 12.104 pacientes (25 estudios) concluyó que además de los factores

previamente mencionados, la hipertensión y las complicaciones post-operatorias también están relacionadas con la aparición de linfedema después del cáncer de mama.

Estos factores son los que determinarán las estrategias de prevención o mejora en el manejo de esta enfermedad y ayudarán a mejorar la calidad de vida de las personas con esta patología.

Varios estudios [35-44] muestran el impacto en la calidad de vida de estas pacientes. Por ejemplo, algunos resultados sostienen que las supervivientes al cáncer de mama que desarrollaron linfedema se muestran más incapacitadas, experimentan una calidad de vida más pobre y presentan un mayor malestar psicológico en comparación con supervivientes sin esta limitación [43]. Una síntesis de estudios cualitativos que incluyó 13 estudios primarios, destacó cómo las pacientes que después de haber luchado contra el cáncer de mama, tienen que combatir con una situación totalmente limitante como es el linfedema, además de enfrentarse con el aspecto físico y las incertidumbres concomitantes. Las pacientes se sienten reforzadas cuando se les reconoce una visión clara de su situación y donde dispongan de las adecuadas estructuras de apoyo para ellas [44].

Una propuesta que podría mejorar la calidad de vida de estas pacientes es el aumento del conocimiento y el diseño de planes de cuidados y protocolos estandarizados para la prevención y tratamiento del linfedema. Es necesario mejorar el conocimiento específicamente en los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Lo idóneo sería alcanzar un consenso para así poder hacer hincapié en la valoración y prevención de la misma [45,46].

Cabe destacar que el linfedema puede producirse en cualquier momento tras el tratamiento del cáncer de mama, como la mastectomía con vaciamiento axilar o la radioterapia. Mayoritariamente se desarrollará en los primeros dos años subsiguientes a la cirugía axilar, pero también puede aparecer hasta incluso 10 años posteriores al proceso quirúrgico [18]. Por todo ello, es importante establecer una valoración pre y post intervención para la detección precoz del linfedema y ayudar en el tratamiento adecuado y poder revertir la situación.

En este sentido, el papel de enfermería en la prevención y tratamiento precoz del linfedema es fundamental. La enfermera especializada como parte fundamental de la unidad de mama, adquiere un papel protagonista en la prevención y educación sanitaria en el linfedema secundario al cáncer de mama [34,37,44,47-53].

Actualmente existen muy pocas herramientas validadas para poder detectar de forma precoz y prevenir el linfedema. Carecemos de circuitos multidisciplinares donde se establezcan, ayudados por las medidas básicas higiénico-dietéticas habituales en estas cirugías, unos protocolos para la ayuda en la prevención y manejo competente de esta patología invalidante. Por ello, parece necesario la adaptación y validación externa de un instrumento el cual determine el posible riesgo a presentar linfedema según los factores de riesgo que muestra el instrumento. Éste podría ayudar a establecer guías de recomendaciones específicas y tratamientos, a la vez que actuaciones multidisciplinares para no desarrollar la enfermedad. Asimismo, podría ayudar en el beneficio de reducción de costes y desmitificar una condición siempre crónica, con evolución mayoritariamente desfavorable y con riesgos significativos en la salud de las pacientes.

II. APROXIMACIÓN TEÓRICA AL FENÓMENO DE ESTUDIO

1. Una revisión histórica y descubrimiento del sistema linfático (De los sanies al sistema linfático)

Actualmente se sabe que el sistema linfático, parte fundamental del sistema inmunológico, juntamente con el sistema venoso y arterial constituyen la circulación de todo nuestro organismo. Pero la historia que nos precede nos muestra que no se ha conocido siempre así. Claramente ha habido un interés por el conocimiento del funcionamiento de venas y arterias, que casualmente han dado la oportunidad de desarrollar el estudio de los vasos linfáticos de una forma inicialmente accidental. El porqué es bien sencillo, los vasos linfáticos estructuralmente son canales extremadamente delgados y muy difíciles de diseccionar. Por lo tanto, dificulta su estudio y consecuente descubrimiento [54].

Múltiples factores han determinado el lento avance en el conocimiento del sistema linfático, sus funciones y disfunciones y, por tanto, el modo de abordarlo y tratarlo.

La alteración del sistema linfático se manifiesta en modo de acúmulo de linfa desarrollando un edema, conocido como linfedema. Al parecer dicha afección acompaña al hombre desde tiempos remotos, y desde entonces ha sido motivo de acciones terapéuticas, como fueron el uso de emplastos de Mandrágora o las escarificaciones realizadas por Hipócrates (470-377 a.C.) en leprosos con linfedema; de modo que se trata de un antiguo problema de salud [55].

Entre las primeras referencias registradas en alusión al sistema linfático, se encuentra la realizada por el "padre de la medicina" Hipócrates (470-377 a.C.). Hipócrates describió en uno de sus libros de historia de los animales, el hallazgo de sangre blanca y vasos que transportaban líquidos incoloros. Continuó Aristóteles (384-322 a.C.) que con su estudio en medicina e integrando la filosofía, en el mesenterio describía "fibras" cuya estructura estaba localizada entre nervios y venas, llenas de líquido claro, que denominaría "sanies" [56].

Erasístrato (310-250 a. c.), quien describe en el mesenterio de una cabra: "venas que contenían leche", evento que quedó por mucho tiempo en el ámbito de lo anecdótico. Por la misma época Herófilo (335-280 a.C), médico de la escuela de Alejandría, ya diseccionaba cuerpos humanos. Pero en sus escritos hacía referencia a disecciones de animales en los cuales advirtió de un líquido con apariencia lechosa en algunos vasos del mesenterio [57,58].

Pero no fue hasta el siglo XVII cuando se produce una verdadera efervescencia en el estudio del entonces recién descubierto sector de la circulación. En 1622 Gaspare Aselli, médico italiano, realizó el hallazgo de los vasos lácteos del sistema linfático en un perro. Gran redescubrimiento publicado en 1627, *De lactibus sive Lacteis venis*, que le permitió estudiar la importancia de estas estructuras vasculares [55,57].

Continuaron grandes nombres como Jean Pecquet (1624-1674) que realizó el descubrimiento de la cisterna de quilo (también llamada cisterna de Pecquet) y del conducto torácico, donde el sistema linfático finaliza y se une al sistema venoso. Varios profesores de anatomía se disputaban por la misma época la descripción de la terminación del sistema, entre ellos Olaus Rudbeck (1630-1702) y Francis Glisson (1597-1677). Pero fue Thomas Bartholin (1616-1680) el que denominó de "linfáticos" a la red de vasos observados en sus estudios publicados [58,59].

En los siglos XVIII-XIX, se produjeron pocas aportaciones de relieve hasta que William Hunter (1718-1783), profesor de anatomía en Londres, inició sus estudios en el sistema linfático o mejor como Hunter denominaba el "sistema absorbente" (1743). Junto a su hermano John (famoso cirujano inglés), trabajaron en varias técnicas, incluyendo la inyección de mercurio para trazar el camino de los vasos linfáticos. Dieron mucha importancia en la investigación del mismo y Cruikshank (colaborador de los hermanos Hunter) publicó en 1786 *La Anatomía de los Vasos Absorbentes* [60].

Dos excelentes anatomistas Johann Friedrich (1724-1774) y Alexander Monro (1733-1817), crearon discordia en el origen de los vasos linfáticos en la zona intersticial. Pero hasta que Ernest Starling (1866-1927), más famoso nombre en la historia del sistema linfático, explicó la relación entre la presión hidrostática y la presión oncótica, y el papel de estas presiones a la hora de regular el paso del líquido a través del endotelio capilar, que permitía la creación de linfa. Un distinguido patólogo francés, Gabriel

Andral (1797-1876), fue el primero en diagnosticar una linfangitis carcinomatosa, basado en los resultados de una autopsia. Asimismo, merece la pena resaltar cómo Bourguery y Jacob en su atlas de color publicado en 1831-1854 dibujaron los linfáticos del cuello, tórax, abdomen y pelvis [56,61].

En el siglo XX hasta la actualidad, mientras que el primer trasplante de corazón se realizaba en la Universidad de Massachussets en el año 1962, el estudio del sistema linfático aún estaba casi completamente por desarrollar. El único avance distinguido no fue hasta el año 1952 cuando se introducía el primer contraste para el estudio de las patologías linfáticas [56]. En España hasta el 2007 no se realizó la primera prueba diagnóstica del sistema linfático superficial, una linfografía con verde de indocianina que permite ver la funcionalidad de los canales linfáticos a nivel superficial del miembro afectado.

Actualmente el sistema linfático es reconocido como el sistema central de nuestro sistema inmunológico, y no sólo como parte del equilibrio hidrostático de nuestro organismo. En general, se puede afirmar que hasta nuestros días, mientras en determinadas áreas de la angiología, cirugía vascular y otras especialidades como la cirugía plástica, han avanzado más allá de los límites de lo imaginable, la atención del linfedema continúa siendo una quimera y todo un reto a nivel global, lo que sigue constituyendo un antiguo y aún vigente problema de salud.

2. Sistema linfático y Linfedema

El sistema linfático es una red compleja formada por los vasos, órganos y nódulos linfáticos.

Los vasos linfáticos se encargan de llevar la linfa que se origina a nivel de los tejidos hacia el sistema venoso y la reincorpora (la linfa) a la circulación sanguínea. La linfa es un líquido formado en su mayor proporción por agua, pero también contiene macrófagos (mayoritariamente proteínas) y restos de células presentes en el torrente sanguíneo como linfocitos. La linfa se depura y es filtrada por los nódulos o ganglios linfáticos antes de retornar a la circulación general. Los órganos que forman parte del sistema linfático son la médula ósea, el timo, el bazo y las amígdalas [62,63].

Las funciones básicas del sistema linfático son: circulatoria y homeostática, mantenimiento del equilibrio osmolar en el espacio intersticial; contribuye de manera principal a formar y activar el sistema inmunitario; y funciones metabólicas, recolecta el quilo (grasas) a partir del contenido intestinal [63,64].

El sistema linfático posee una gran capacidad de adaptación, por lo que en situaciones en las que se produce mayor salida de líquido de los capilares hacia los tejidos es capaz de absorber el excedente de linfa evitando su acúmulo. Cuando esta capacidad se ve mermada por un agente externo o por una malformación se produce este acúmulo denominado linfedema [65].

En la literatura científica encontramos diferentes modos en la clasificación del linfedema, clasificados según la clínica, etiología o incluso según la topografía. Pero es la clasificación de la ISL la más aceptada mundialmente y la más utilizada [1]. Por lo general el linfedema se clasifica de dos formas: primario o secundario. El linfedema primario se presenta cuando hay un desarrollo anormal del sistema linfático posiblemente relacionado con defectos genéticos que directa o indirectamente regulan el sistema linfático [66]. Por el contrario el linfedema secundario está producido por una causa iatrogénica, infecciosa o traumática que daña el sistema linfático. Aunque tanto el linfedema primario como secundario comparten las mismas manifestaciones como el hinchazón crónica, inflamación y la fibrosis, existen diferencias patológicas que permanecen como la respuesta de los pacientes, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento [67,68].

Aunque recientes estudios han mejorado el entendimiento en la patología del linfedema, los mecanismos que regulan esta patología aún permanecen desconocidos y son una área muy importante en investigación [69,70].

2.1 Linfedema primario

El linfedema primario se considera una enfermedad rara ya que la prevalencia se estimó en la población del norte-americana en 1.15/100.000 en niños [14].

Puede ser clasificado según el momento de su aparición (edad inicio), según el modo de herencia (vinculado genéticamente o esporádico), según donde se presente la enfermedad (por ejemplo sistémica o visceral) o según alteraciones anatómicas linfáticas que presenten (aplásicos, hipoplásicos o hiperplásicos) [71,72].

Comúnmente, el momento de aparición se ha utilizado con mayor frecuencia para clasificar a los linfedemas congénitos. En función de la edad de inicio puede ser congénito (si aparece en el momento del nacimiento), precoz (habitualmente diagnosticado en la pubertad) y tardío (aparición a partir de los 35 años) [9,64,71,72].

La mayoría de pacientes con linfedema primario se presenta de forma congénita o en la adolescencia. El linfedema tardío es diagnosticado en menos del 10% de los pacientes. La enfermedad de Milroy es una enfermedad genética y representa aproximadamente el 2% de todos los linfedemas. Pero es el linfedema primario de presentación esporádica la que más incidencia presenta, aproximadamente el 60% de todos los primarios de la mano de la enfermedad de Meige. Los pacientes con esta enfermedad debutan normalmente en la pubertad con un ratio entre mujeres y hombres de 4:1 [64].

2.2 Linfedema secundario

La lesión u obstrucción parcial o total del sistema linfático es la causa más habitual de presentación del linfedema, con una incidencia de aproximadamente del 99% en adultos y 3% en las enfermedades pediátricas [73]. Es el más frecuente, con una prevalencia que se estima en 1/1000 [64].

En los países desarrollados la aparición de linfedema va íntimamente ligada al tratamiento contra el cáncer. El riesgo total de linfedema después del tratamiento por malignidad es del 15%. Los factores de riesgo más importantes en la aparición de linfedema es si se ha practicado linfadenectomía y/o radiación [15]. Es el caso de los tumores malignos de mama, ginecológicos, prostáticos, melanomas, etc. En estos casos, igual que en los linfedemas primarios, se clasifica según el momento de aparición como precoz (inmediatamente o a los pocos meses de la cirugía) y tardío (desde el año de la intervención hasta incluso los 10 años post cirugía) [1,18].

Por el contrario, en los países del tercer mundo el linfedema tiene una alta prevalencia debido a una infección parasitaria (filariasis linfática). Aproximadamente el 90% de los pacientes de todo el mundo tienen afectada las extremidades inferiores debido a la filaria, radiación o linfadenectomía. El 9% de afectados con linfedema en extremidades superiores son mujeres tratadas para combatir el cáncer de mama [64].

El linfedema secundario también se produce por infecciones recurrentes (erisipela y linfangitis), quemaduras, fracturas, alteraciones sistémicas (artritis reumatoide) e incluso trastornos de la circulación venosa. Existe también la posibilidad de que el linfedema sea de tipo mixto (primario y secundario (flebolinfedema) [72].

2. 3. Estadíos del Linfedema

TABLA 1	Estadaje de los linfedemas de la International Society of Lymphology
Estadío	Descripción Clínica
0	Estado de inflamación latente o subclínica no evidente a pesar del transporte linfático deteriorado. Esta etapa puede existir durante meses o años antes de que el edema se haga evidente
I	Representa el inicio precoz de la enfermedad en la que hay acumulación de fluido relativamente alto en contenido en proteínas, que disminuye o desaparece con la elevación de la extremidad afecta. El edema puede ser depresible en este momento. La fóvea puede ocurrir
II	La elevación del miembro por sí sola rara vez reduce el linfedema y la depresión del edema con fóvea todavía es manifiesta
II tardío	Consistencia tisular duroelástica. No deja fóvea ya que la fibrosis del tejido es cada vez más evidente
III	Elefantiasis linfostática, en el cual la fóvea está ausente debido a que el tejido es duro (fibrosis). Aparecen cambios en la piel, como el engrosamiento, hiperpigmentación, aumento de pliegue, depósitos grasos y papilomatosis

La inspección y exploración de la piel juntamente con la medición del volumen son las bases en la valoración del linfedema. En el año 2013 la ISL realizó un consenso para determinar el estadio y grado de severidad en los pacientes con linfedema, el cual es

utilizado a nivel mundial. Lo clasificaron en 4 estadios: estadio 0, estadio I, estadio II, estadio II tardío, estadio III (Tabla 1) [1,72].

3. Linfedema relacionado con cáncer de mama

El cáncer de mama representa el tipo de cáncer más frecuente en mujeres, con una incidencia de 25.215 casos anualmente en España (74) y de 3907 casos en Cataluña [75]. La supervivencia de estas mujeres ha incrementado un 1.4% en los últimos 20 años, siendo hoy en día la supervivencia global a los 5 años de diagnóstico de este tumor del 85,8% en España [76].

Esta alta supervivencia hace que las complicaciones post cirugía hayan incrementado, siendo el dolor, la inflamación y la limitación del movimiento de la extremidad intervenida por cáncer de mama, las complicaciones más relevantes. Esta inflamación de la extremidad puede desarrollar linfedema, la complicación crónica y más habitual en estas pacientes [77]. Se calcula que entre el 20% y el 40% de las sobrevivientes por cáncer de mama están en riesgo de padecer un linfedema, sin descartar el impacto en la calidad de vida que supone tal enfermedad maligna y su carga de depresión [21,78]. De acuerdo con DiSipio et al. anualmente se encuentran 300.000 nuevos casos de linfedema relacionado con cáncer de mama (BCRL) [18].

En la aparición del BCRL, uno de los factores de riesgo más importantes es la determinación quirúrgica de practicar el vaciamiento axilar [79], cuando hay sospecha de metástasis axilares. Se estima un $OR=3,73$, con un intervalo de confianza al 95% entre 1,16-11,96 en estas pacientes [34]. Es decir, se demuestra claramente que es un factor de riesgo importante y la decisión en practicar esta técnica quirúrgica interviene negativamente en la aparición de linfedema.

En la década de 1990 se introdujo una técnica que cambiaría por completo la visión en el mundo del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama: la técnica del ganglio centinela. Originariamente, se inició en el área de dermatología de la mano de Donald Morton, para determinar las posibles metástasis en los melanomas [80]. Pero poco más tarde se intuyó la posibilidad en la utilización de esta técnica para la prevención en la disección axilar [81,82]. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es un método para la detección de metástasis axilares en casos de carcinoma de mama y es

de valor en el reemplazo del vaciamiento axilar [83]. Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático [84].

En el año 2001 la Asociación Española de Cirujanos, la Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Española de Anatomía Patológica organizaron una reunión a nivel nacional en el que realizaron el primer consenso sobre Ganglio Centinela y Cáncer de Mama en Salamanca [85]. Junto a la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el 2005, se establecieron guías para la correcta práctica [86]. Uno de los últimos consensos es la realizada por la Sociedad de Senología y Patología Mamaria (SESPM) en el año 2013 y publicado en el posterior año [84].

Una de las limitaciones de esta técnica es la incidencia de falsos negativos existentes. Se estima entre un 5 a 10% de los casos podrían dar falsos negativos [87,88]. Un reciente estudio publicado por Coufal, ratifica esta limitación en la BSGC y abre un nuevo camino en el tratamiento del cáncer de mama eliminando la disección axilar y consecuentemente disminuir el riesgo de linfedema. Como tratamiento proponía introducir una terapia de tratamiento sistémico neoadyuvante. En sus conclusiones determina que es necesario un seguimiento más amplio para poder evaluar su eficacia con exactitud, pero los resultados obtenidos parecen prometedores desde la perspectiva actual [89].

La definición de BCRL y/o su método de medición varían de un estudio a otro. El método utilizado para su medida nos indica qué linfedemas son clínicamente significativos y es importante tanto en el proceso diagnóstico, como en la evolución de la patología y para estimar la prevalencia e incidencia. En varias revisiones sistemáticas, se afirma la variabilidad de los métodos existentes, lo que desencadena una dificultad para hacer el estudio y en consecuencia, en la evolución de la enfermedad [18,19,34]. Entre los diferentes sistemas de medición se encuentra la medición de la circunferencia del brazo (la más fácil y comúnmente utilizada), la medición aumento absoluto del volumen, el desplazamiento del agua que origina el exceso de volumen [90] o los últimos avances como: aparatos de pirometría infrarroja, o el de impedancia bioeléctrica [91]. Aunque los últimos avances ayuden a determinar más fácilmente la evolución del BCRL, es necesario unificar criterios y crear un

consenso que podría facilitar el diagnóstico prematuro de la enfermedad y poder establecer una base de datos conjunta en el sistema sanitario y poder realizar un seguimiento que permita optimizar el tratamiento del mismo.

Bien es cierto que los avances en la oncología durante el último medio siglo han arrojado una nueva luz sobre la importancia clínica del linfedema relacionado con cáncer de mama. La alta incidencia de este cáncer en la mujer, ha despertado el interés en el mundo científico con avances en el mundo terapéutico para combatir esta enfermedad. No obstante, aún queda un largo camino para poder ayudar a controlar el BCRL.

4. Factores de riesgo relacionados con el linfedema secundario al cáncer de mama

Numerosos estudios han analizado los diferentes factores de riesgo que pueden desencadenar linfedema en pacientes intervenidas de cáncer de mama [16,18,19,28,34,68,92-98]. Una comprensión clara de estos factores de riesgo podría ayudar en la preparación del paciente, individualizando el tratamiento quirúrgico y postoperatorio para la disminución de la incidencia de linfedema.

4.1 Tipo de cirugía

El tratamiento quirúrgico en el cáncer de mama varía según la localización/estadiaje del tumor y según deseos propios de la paciente. Actualmente, las principales técnicas en la rama quirúrgica tienden a la cirugía conservadora, siendo la tumorectomía la primera opción. Pero con la tumorectomía nos encontramos que el tratamiento para combatir el cáncer de mama siempre va acompañado de radioterapia y los índices de incidencia de linfedema secundarios a la tumorectomía oscilan entre 4-28% [7,33]. Por otro lado, encontramos las técnicas de la mastectomía. Hallamos diferentes tipos de mastectomía, según indicación o por expreso deseo de la paciente (Tabla 2):

Tabla 2: Descripción de los diferentes tipos de mastectomías

Tipo de Mastectomía	Características
Mastectomía Radical	Incluye la exéresis completa de la mama y la piel que la cubre más la extirpación de los músculos pectorales mayor y menor y todo el contenido linfo-graso axilar. Totalmente en desuso
Mastectomía Radical Modificada	Se extirpa el tejido mamario incluyendo el complejo areola-pezón y vaciamiento axilar de los niveles I y II de Berg
Mastectomía simple	Únicamente se extirpa el tejido mamario, incluido el complejo areola-pezón, y más o menos piel dependiendo de si se pretende cierre directo o reconstrucción inmediata
Mastectomía Ahorradora de piel	Se extirpa el tejido mamario incluyendo el pezón y la areola y se conserva toda la piel para reconstrucción mamaria inmediata
Mastectomía subcutánea	Se extirpa el tejido mamario y se conserva el pezón y la areola, así como la piel

Diversos estudios muestran que con la mastectomía simple encontramos una incidencia de linfedema entre 24-49% [7,31,32]. No obstante, es bien diferente cuando incluimos el vaciamiento axilar, ya que en comparación con técnicas conservadoras aumenta cuatro veces el riesgo [18]. Aunque, hoy por hoy, la BSGC es la técnica de elección para la determinación metastásica axilar, muchos casos acaban en vaciamiento axilar parcial o total por afectación del ganglio centinela. Es lógico, que la BSGC en comparación con la disección axilar presente menos inflamación en el brazo afecto, ya que disminuye el daño al sistema linfático [99]; aún así, se ha demostrado que la incidencia en el BSGC oscila entre el 5-11% [100,101]. Los pacientes, habitualmente, pueden tener conocimiento del riesgo de linfedema posterior al

vaciamiento axilar pero no con la BSGC, ya que hay una falta de información por considerarse una operación menor.

Podemos concluir que la disección axilar tiene una alta evidencia que es un fuerte factor de riesgo [18,34,94,102,103], sería importante poder prevenir a las pacientes que inevitablemente tengan que intervenir y poder disminuir al máximo el riesgo.

4.2 Obesidad

El riesgo de presentar linfedema en pacientes obesos está claramente descrito en la literatura científica. Uno de los primeros estudios fue el publicado en 1957, el cual analizó los principales factores de riesgo y determinó, después del análisis de más de 1000 casos durante 5 años, que el índice de masa corporal (IMC) elevado es un factor predisponente de riesgo significativo. Treves [104], en una muestra con pacientes mastectomizadas, estipuló que la tasa global de linfedema en las pacientes obesas fue el doble de las pacientes no obesas. Werner et al. [105], plantearon en un estudio prospectivo, que la única variable significativamente asociada en la aparición del linfedema era la obesidad; y también lo asociaron con una mayor frecuencia y severidad del mismo. Un estudio realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, mostró que el factor predictivo más estadísticamente significativo fue el IMC elevado en pacientes con cirugía conservadora y radioterapia [95]. En el año 2001 una cohorte seguida durante 20 años por Petreck et al. [32], mostraron que la obesidad en el momento del diagnóstico y el aumento de peso posterior, fueron factores de riesgo para el desarrollo del linfedema. En un interesante ensayo clínico aleatorizado, donde se incluyeron a 21 pacientes con BCRL, se evidencia cómo la reducción de peso en las pacientes estudiadas durante 12 semanas, se halló una reducción significativa en el volumen del brazo hinchado [106]. Estos resultados sugieren que el deterioro linfático en la obesidad puede ser reversible [107]. Posteriormente, Helyer et al. [108], en un estudio que incluyeron a 137 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos, demostró un aumento significativo en las mediciones del volumen del brazo en las pacientes con un elevado IMC; concluyendo que el riesgo de linfedema aumentaba en más de dos veces. Al año siguiente Ridner et al. [109], en un estudio longitudinal de 138 pacientes, encontraron un riesgo aún más elevado, determinado en 3,6 veces más de riesgo en pacientes obesos. Los estudios más recientes, constatan lo anteriormente detallado. Concretamente en la revisión sistemática realizada en Australia anteriormente citada

(donde se incluyeron 72 estudios), entre los factores de riesgo, con una alto nivel de evidencia, se encontraba presentar un elevado IMC [18].

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes a presentar linfedema, pero aún queda clarificar el porqué de esta evidencia. Algunos autores concluyen que el linfedema puede ser una forma de obesidad regional, en la que los tejidos tienen más capacidad al depósito de grasa y de exceso calórico. Esta hipótesis está apoyada por el hecho de se ha demostrado que la linfa aumenta la proliferación y diferenciación de los adipocitos [64]. En la obesidad se ha demostrado que disminuye la función linfática. Greene et al. [110], demostraron que pacientes con obesidad mórbida desarrollan linfedema en las extremidades inferiores sin ninguna patología o factor que lo desencadene; la única explicación está en la disminución del transporte linfático evidenciado por la linfocintigrafía. Es necesario realizar más investigación para poder clarificar completamente la relación entre el linfedema y la obesidad.

4.3 Tratamiento complementario

Entendemos como tratamiento complementario en el cáncer de mama: la quimioterapia, radioterapia y tratamiento hormonal.

Nos centraremos en la quimioterapia y radioterapia como posibles factores de riesgo ya que los estudios existentes muestran un importante número de pros y contras.

La quimioterapia se ha utilizado como tratamiento complementario en el cáncer de mama desde hace décadas, pero que cause linfedema es aún un interrogante. Pasket et al. [111] y Lee et al. [112] concluyen en sus estudios que es un factor predisponente a presentar BCRL. Por el contrario, Tsai et al. [113], determina que no hay relación en la quimioterapia con el linfedema. En las últimas dos revisiones sistemáticas publicadas, acuerdan que sí que hay relación de riesgo. La primera, publicada por DiSipio et al. [18], incluye 72 artículos desde el año 2000 hasta 2012, y está apoyado por un nivel moderado de evidencia (es decir, se encuentran hallazgos en al menos 75% de los estudios, incluyendo como mínimo uno de alta calidad). Y la segunda revisión, publicada en el año 2014 [34], incluyendo a 12.104 pacientes, combinaron los datos de los 25 artículos y los resultados indicaron la quimioterapia como un factor de riesgo. Concretamente, hay tipos de quimioterápicos, el docetaxel

[114] y el taxane [115], aumentan la retención de líquidos y se ha comprobado que ayuda a la aparición de linfedema.

En relación a la radioterapia, bastantes estudios ratifican que es un importante factor de riesgo [18,34,92,94,116,117], pero aún queda por analizar cuál es la causa. Una hipótesis es que la radiación puede causar la oclusión venosa dentro del campo de radiación, daño linfático, opresión venosa y linfática debido a la fibrosis muscular [34]. En consecuencia a esta obviedad, en muchos casos se tendría que poner en una balanza el tratamiento conservador versus mastectomía en el tratamiento quirúrgico. La tumorectomía siempre va acompañada de tratamiento radioterápico y viendo los posibles efectos secundarios, se tendría que valorar en su conjunto, según necesidades y deseos de las pacientes, alternativas en el diseño del tratamiento.

4.4 Infección

Las pacientes que se han sometido a una disección axilar, tienen un mayor riesgo de tener infecciones, ya que se ha alterado su sistema linfático y consecuentemente su sistema inmunológico. Desgraciadamente, en muchas ocasiones el linfedema secundario, debuta después de una infección secundaria a una quemadura, picadura de mosquito o cualquier herida que nos podamos hacer en nuestro día a día. Varios artículos confirman lo anteriormente expuesto. Por ejemplo, un estudio transversal donde se incluyeron a 807 pacientes con BCRL, se encontró relación con episodios previos de infección con la aparición de linfedema [118]. Gould et al. [119], observaron que la aparición de celulitis tempranas, posteriores a una linfadenectomía inguinal, tenían un riesgo significativamente mayor para desarrollar linfedema. Estos resultados invitan a evitar el máximo todo procedimiento que pueda ocasionar alguna lesión en la piel, como veremos en el siguiente apartado (Prevención del linfedema secundario al cáncer de mama), existe una guía establecida para evitar al máximo estos accidentes y prevenir el desarrollo o la progresión de esta patología.

4.5 Otros factores

Otros factores a tener en cuenta son la predisposición genética a presentar linfedema, las complicaciones postoperatorias, la hipertensión y el sedentarismo.

En cuanto a la predisposición genética, mayoritariamente encontramos estudios referentes al linfedema primario. Pero estudios recientes muestran la teoría de que

alteraciones genéticas pueden aumentar el riesgo de linfedema después de la cirugía. Feingold et al. [120], encontraron una mutación del Cx47 en individuos con BCRL en comparación con pacientes intervenidas sin linfedema. Otro ejemplo es el estudio de caso-control donde Newnman et al. [121], analizaron a 22 pacientes con BCRL versus los controles (n=98) que no presentaban la enfermedad en un período de 18 meses. Y los resultados indicaron que el grupo con linfedema presentaba alteraciones en su genotipo. Estos resultados, atrevidos pero esperanzadores, muestran que es importante la continuidad en la investigación con muestras más grandes para dar mayor fiabilidad al estudio.

Las complicaciones postoperatorias, como son la infección, el seroma o el edema temprano, pueden ser también factores de riesgo. En la mayoría de estudios publicados en el cual incluyen las complicaciones postoperatorias como factor de riesgo [18,34,122,123], principalmente se centran en la infección. En el anterior apartado de *"Infección"*, se ha expuesto su importante relación con el LE.

Kocak et al. y Böhrler [124,125] identificaron la hipertensión como un factor influyente en la aparición de LE. Aunque posteriormente no se ha dado mucha importancia, un análisis sistemático [34] y otra publicación donde se analizaban los factores de riesgo [126], determinaron una clara significación en relación a la aparición de LE en las pacientes intervenidas de cáncer de mama.

Pocos estudios relacionan el sedentarismo con el LE, aunque recientemente DiSipio et al. [18], citó este estilo de vida, como un nuevo factor de riesgo en el debut del LE. Es interesante comentar la relación que encuentran entre la disminución del bombeo muscular y el flujo linfático (debido al ejercicio) con la inactivación del sistema linfático.

En la literatura encontramos otros factores que podrían influir en la aparición de LE como haberse realizado una mastectomía bilateral, edad, si la cirugía se ha realizado en el brazo dominante y según el tipo de carcinoma. Aunque no son resultados fuertemente evidenciados, es importante mencionarlos para poder tenerlos en cuenta [126,127].

Como se puede observar, hay una multitud de factores predisponentes, lo cual indica que no hay una definición definitiva de los principales factores de riesgo. Por ello es

altamente necesario la individualización de los casos tanto en la prevención, como en el diagnóstico y en el posible tratamiento.

5. Prevención del linfedema secundario al cáncer de mama

La información y educación es la base de toda adaptación a una situación no esperada que asegura el éxito de la nueva etapa de vida. Las mujeres intervenidas de cáncer de mama, necesitan dicha información y educación para poder prevenir secuelas que pueden llegar a limitar sus vidas de una forma totalmente discapacitante [22]. Actualmente, las medidas establecidas para la prevención de la secuela más habitual, como es el linfedema, están limitadas a ejercicios establecidos según protocolos de algunos hospitales que el único objetivo es la movilización del flujo linfático. Además se incluyen medidas higiénico-dietéticas que restringen aún más la vida de estas pacientes [128].

Un proyecto realizado por la Federación Española del Cáncer de Mama (FECMA) y con la colaboración de la empresa Pfizer, dieron a conocer la realidad que nos rodea en el ámbito sanitario en cuanto a la prevención del linfedema. Mecanismos y estrategias utilizadas para paliar esta enfermedad. Y la realidad se mostró bastante desesperanzadora. De la muestra recogida de las pacientes entrevistadas en grupos de discusión, la mayoría relatan que no han recibido ningún tipo de información en la prevención e información sobre el linfedema. Únicamente en centros de Barcelona y Donosti han recibido información por parte de los profesionales sanitarios. El tipo de información recibida en estas ciudades se limita a no realizar esfuerzos con los brazos y tratar al brazo afectado como un objeto de cristal. Es importante destacar que la mayoría de participantes entrevistadas tenían la sensación de que ha habido un aumento en la cantidad de información transmitida pero no en la calidad, ya que consideran que es insuficiente. Cabe destacar que las pacientes entrevistadas, consideraban un motivo por el cual no recibían esta información era secundario a la falta de concienciación e interés por parte de los facultativos. Ya que ellos consideran que el linfedema es una secuela menor y que la curación reside en la ausencia de cáncer [129].

En el "Pla director d' oncología" de Junio del 2012 de la Generalitat de Catalunya, publicó una guía de recomendaciones de la mano de distintos profesionales, mayoritariamente fisioterapeutas, para la prevención del linfedema. En su justificación argumentó la escasa y contradictoria evidencia científica existente sobre la prevención del mismo. La elaboración de esta guía, fundamentada en criterios de los profesionales y la evidencia disponible, pretendía ofrecer una herramienta unificada como soporte para los profesionales y mejoría en el conocimiento e información para las pacientes. Se fundamenta básicamente en ejercicios a realizar y cambios en el estilo de vida de las pacientes [128].

5.1 Ejercicios

Desde la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) se promueven unas medidas preventivas para evitar la aparición de linfedema. Estas medidas se resumen en ejercicios respiratorios, ejercicios básicos para favorecer el flujo linfático y ejercicios de prevención de linfedema (ejercicios para movilizar a nivel muscular y promover el retorno linfático) [130]. Además varios estudios ratifican estas medidas [131,132], en los cuales se describen los ejercicios detallados por la AECC.

5.2 Medidas higiénico-dietéticas

Las medidas higiénico-dietéticas son la parte fundamental que actualmente se realiza en los centros sanitarios. Básicamente se basa en la manutención en la integridad de la piel y evitar las infecciones y consecuente alteración del sistema inmunitario, lo que puede originar la obstrucción del sistema linfático [13,128].

En la guía para la prevención del linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama del Pla director d'Oncología [128], se enumera las recomendaciones para disminuir el riesgo de linfedema:

- La piel debe mantenerse limpia, seca e hidratada.
- No se debe tomar la presión arterial en el brazo afectado, ni aplicar inyecciones o realizar otro tipo de venopunciones.
- Ante cualquier cambio observado como inflamación, eritema, erupción, micosis, eczemas, ampollas, rash, enrojecimiento, aumento de temperatura, etc., se debe consultar inmediatamente al médico.

- No se deben realizar grandes esfuerzos con el brazo afectado ni exponerlo a golpes, quemaduras, rasguños, picaduras o lesiones deportivas. Conviene emplear guantes para realizar las tareas del hogar.
- No utilizar cintas, breteles y ropas ajustadas en el miembro afectado, ni exponerlo a calor excesivo como el de estufas, hornos, saunas y ceras de depilación caliente.
- Es conveniente que mantengan un peso ideal basado en una alimentación equilibrada.
- Practicar ejercicios físicos recomendables como la natación, el aerobismo o el yoga.

Para concluir este apartado, es importante destacar la importancia de la educación continuada y adecuada a este tipo de pacientes para prevenir al máximo la aparición del linfedema. Individualizar el plan de cuidados y adaptarlo a las necesidades que presenten cada tipo de afectadas. Dar a conocer habilidades y destrezas para manejar posibles secuelas y adoptar estilos de vida saludables [64].

6. Actual manejo del linfedema (transición del tratamiento paliativo al curativo)

El manejo terapéutico del linfedema históricamente se ha basado en medidas conservadoras, una combinación entre drenajes linfáticos manuales y métodos de compresión externa como las medias y los vendajes. En los últimos años, debido a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y la innovación tecnológica en los métodos de diagnóstico y en la técnica microquirúrgica, el tratamiento quirúrgico ha aparecido como una terapia eficaz en ciertas indicaciones mejorando de una forma definitiva la calidad de vida de estos pacientes.

Es importante destacar que de todos los pacientes remitidos como linfedema para valorar tratamiento conservador o quirúrgico, únicamente un 75% son verdaderos linfedemas. El otro 25% son problemas de éxtasis venosa, lipedema, obesidad, malformaciones vasculares, etc. [133].

6.1 Métodos de evaluación del sistema linfático

Es esencial una precisa valoración del sistema linfático antes de indicar la terapia más adecuada en cada paciente, y por eso hay que conocer las posibilidades diagnósticas de la tecnología actual.

La linfogammagrafía isotópica ha sido la prueba de elección para definir y confirmar las alteraciones del sistema linfático durante muchos años. Consiste en la infiltración subdérmica de un nano coloide de tecnecio-99 a nivel distal y a través de una gamma-cámara se visualiza la función de los canales linfáticos y del drenaje de la linfa hacia los ganglios linfáticos [134]. Podemos definir el índice de transporte linfático pero la resolución de las imágenes es escasa sobre todo para poder planificar los tratamientos quirúrgicos del linfedema.

Recientemente se ha reintroducido la resonancia magnética nuclear (RMN) para el estudio del sistema linfático con unos resultados excelentes ya que nos permite visualizar toda la morfología del sistema linfático de la extremidad, su funcionalidad y también los cambios en el tejido subcutáneo como son los acúmulos de fluido o la hipertrofia grasa [135].

No hay duda que el gran avance en las técnicas de estudio del linfedema ha ocurrido con la introducción de la linfografía con verde de indocianina. Este método ofrece una visualización a tiempo real de la funcionalidad y morfología del sistema linfático. Consiste en la infiltración subdérmica de un colorante vital con afinidad linfática que emite fluorescencia trans-cutánea llamado verde de indocianina. Nos permite la posibilidad de comparar con la extremidad contralateral en los linfedema unilaterales para así entender mejor la variabilidad anatómica inter-individual. Es un método sencillo, rápido y no costoso económicamente. Se han establecido unos patrones de deterioro del sistema linfático que permiten estudiarlo y así poder comparar la indicación de las diferentes técnicas y sus resultados [136]. Hoy en día, se considera como prueba imprescindible para realizar una valoración terapéutica del linfedema y será un requisito fundamental en muy poco tiempo para todas las unidades de linfedema.

6.2 Tratamiento conservador

La primera línea de tratamiento durante muchos años ha sido la terapia descongestiva compleja (TDC), un conjunto de técnicas que consisten en combinar el drenaje linfático manual, los diferentes tipos de vendajes, el ejercicio y los cuidados de la piel [137]. Diferentes escuelas de linfología en diferentes partes del mundo han desarrollado sus propias técnicas de drenaje y protocolos como son Földi [138], Leduc [139], Vodder [140] o más recientemente Godoy [141]. Hasta el momento no existen estudios con suficiente evidencia para poder concluir que un método es mejor que otro. Aunque bajo nuestra experiencia, considerando la preparación preoperatoria y el seguimiento postquirúrgico, los resultados obtenidos mediante el método Godoy parecen ser mejores [142].

La TDC se basa en dos fases, una primera fase de reducción de volumen que dependiendo del tipo de fisioterapia será más o menos intensiva en cuanto a frecuencia de los drenajes y duración del tratamiento. Y una segunda fase de mantenimiento de volumen que se basará en los diferentes tipos de compresión mediante medias y vendajes. En ambas fases se deberá ser muy meticuloso con el cuidado de la piel y las uñas, hay que minimizar en todo momento el riesgo de una posible infección como una erisipela o una linfangitis [143].

Encontramos numerosos estudios donde se muestra que no existe diferencia de resultados a medio-largo plazo entre la TDC y otras técnicas menos complejas o incluso en no hacer nada [144,146]. Sin embargo, estudios más recientes demuestran que la TDC ayuda a retrasar la evolución del linfedema y que pacientes con el mismo tiempo de evolución presentan estadios inferiores y mejor calidad de vida [147,148]. No hay duda que hay que realizar mejores estudios prospectivos aleatorizados con escalas de valoración más objetivas para obtener resultados fiables a largo plazo sobre los diferentes protocolos de tratamiento conservador.

6.3 Tratamiento farmacológico

Con el objetivo de curar el linfedema se han ensayado diferentes fármacos, como diuréticos, vitamina E, cumarina, pentoxifilina, esteroides y AINES, sin resultado alguno [149-152].

No hay referencias con estudios de rigor con una alta evidencia, es necesario más investigación para poder avanzar en los tratamientos farmacológicos.

6.4 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico propiamente dicho del linfedema lo podemos dividir en dos grupos: las técnicas reconstructivas o fisiológicas que se basan en la restitución funcional del sistema linfático dañado; y las técnicas ablativas o reductivas que se basan en la reducción del volumen mediante la resección del tejido cutáneo-adiposo hipertrofiado.

1. Técnicas reconstructivas o fisiológicas:

Son técnicas cuyo objetivo es aumentar el transporte de la linfa acumulada en exceso debido a la obstrucción y pérdida funcional del sistema linfático post cirugía axilar.

Existen dos tipos de técnicas actualmente aceptadas por la comunidad científica: las anastomosis linfático-venosas (ALV) y la transferencia ganglionar vascularizada (TGV).

La primera de ellas (ALV), consiste en una derivación del sistema linfático superficial funcionante al sistema venoso subdérmico. De esta manera se traslada una parte del transporte de la linfa al sistema venoso para disminuir el acumulo de fluido en el espacio intersticial y evitar que los canales linfáticos sigan degenerándose y perdiendo su capacidad contráctil. La anastomosis linfático-venosa se realiza a través de una pequeña incisión cutánea de 1.5cm, localizando las estructuras linfáticas y venosas subdérmicas. Por medio de microscopia de alta magnificación se realizan las microsuturas de un calibre de entre 0.3 y 0.8 mm., son técnicas de súper-microcirugía. Es decir, muy complejas técnicamente pero muy poco agresivas anatómicamente para el paciente, incluso podrían llegar a realizarse bajo anestesia local [153].

Para realizar este tipo de técnica precisamos de un sistema linfático funcionante y para poder analizar esta funcionalidad es imprescindible una buena valoración mediante una linfografía directa con verde de indocianina. También altamente recomendable contrastar la planificación preoperatoria con los datos obtenidos de la linfo-RMN así se podrá ser mucho más efectivos.

Las ALVs se podrán realizar únicamente en unidades microquirúrgicas muy especializadas con experiencia en súper-microcirugía y un alto equipamiento tecnológico (PDE / microscopio de alta magnificación / RMN 3 tesla). Son cirugías muy poco lesivas y con un alto rendimiento terapéutico cuando se realizan en el paciente adecuado y en el momento adecuado. Permiten una restitución funcional total del sistema linfático y la posibilidad de prescindir de medidas compresivas externas dependiendo del grado de alteración linfática que presentaba el paciente en el momento de la cirugía.

La transferencia ganglionar vascularizada (TGV), consiste en un auto-trasplante de ganglios vascularizados de una zona donante donde no haya riesgo de crear un linfedema secundario a la extremidad afecta para que puedan actuar a modo de esponja y absorber parte de la linfa directamente a través de los *shunts* intramedulares y a través de una nueva red linfática periganglionar inducida [153,154].

La viabilidad y la capacidad de absorción linfática es muy variable debido a la falta de conocimiento exacto de los mecanismos de neo-linfogénesis [155,156] y también por la variabilidad en la técnica quirúrgica por los diferentes grupos de cirujanos. Diferentes zonas donantes, diferente composición tisular de los trasplantes y diferente técnica microquirúrgica. El tipo de transferencia ganglionar que hay que conseguir no es solo una transferencia ganglionar vascularizada, debe ser una transferencia ganglionar funcional vascularizada y para ello debe realizarse como Miranda et al. [157] describen en el trabajo recientemente publicado.

Como zonas donantes se han descrito varias, la zona inguino-abdominal, la zona toracodorsal, la supraclavicular, la submental, el epiplón e incluso los ganglios mesentéricos. Siguiendo el concepto de TGV funcional, únicamente podríamos usar la zona inguino-abdominal y la toracodorsal [157]. Si se realiza un buen mapeo retrogrado de la zona donante existe un riesgo mínimo de complicaciones si la cirugía se realiza en manos expertas. Si no es así el riesgo de complicaciones quirúrgicas y de desarrollar un linfedema en la zona donante es considerable [158,159].

Por todo lo expuesto podemos afirmar que esto tipo de técnica debe ser indicado con cautela y realizado con extremo cuidado. Si se realiza correctamente podemos conseguir mejorías considerables en cuanto a la absorción de linfa, pero más moderadas en cuanto a la reducción total del perímetro ya que la mayoría de pacientes

en los que esta técnica es indicable ya presentan una hipertrofia grasa importante del tejido celular subcutáneo.

Como podemos ver son técnicas complejas de ejecución, pero sobretodo de indicación. Por tanto, el paso más difícil de la cirugía de linfáticos es la selección del paciente que veremos más adelante siguiendo el protocolo desarrollado en nuestro centro: Clínica Planas.

2. Técnicas ablativas o reductivas:

Estas fueron las técnicas iniciales en el tratamiento quirúrgico, la dermolipectomía circunferencial o técnica de Charles que ofrecía una exéresis de todo el tejido cutáneo y grasa subdérmica con un injerto de espesor parcial sobre la fascia muscular [160]. La reducción del volumen era total, pero desafortunadamente la funcionalidad y calidad de vida era incluso peor al del linfedema. Actualmente esta técnica solo se utiliza en casos muy extremos cuando los volúmenes masivos de tejido no permiten la movilidad del paciente.

La técnica reductiva que se utiliza actualmente y que ha demostrado ser eficaz en aquellos linfedemas sin fóvea y con hipertrofia adiposa marcada es la liposucción selectiva descrita por Hakan Brorson [161,162]. No es exactamente como las liposucciones convencionales, sino que es una técnica y una tecnología totalmente diferente que permite la extracción de la grasa de una forma poco agresiva y segura. Si se realiza un tratamiento postoperatorio apropiado podremos conseguir un buen resultado en cuanto a reducción de volumen, aunque las pacientes deberán usar medias compresivas para el resto de su vida de forma constante durante los 18 meses primeros y parcialmente después.

Tras haber analizado las técnicas quirúrgicas más utilizadas actualmente, la siguiente pregunta y la más difícil de manejar es: ¿Cuál, cuándo y cómo? No hay duda que el manejo del linfedema es complejo y en los últimos 10 años ha evolucionado de una forma considerable. Cuanto mejor conocemos su fisiopatogenia y entendemos su progresión, mejor podemos indicar la técnica o técnicas más apropiadas. En este sentido, Clínica Planas (centro en el cual trabajo), después de haber tratado a más de 500 pacientes durante los últimos 11 años podemos afirmar que el tratamiento debe ser multimodal combinando las terapias conservadoras y quirúrgicas. Nuestro protocolo

actual es el BLAST – Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment (Gráfico 1), que se basa en un completo estudio diagnóstico mediante la exploración clínica, la linfografía directa con verde de indocianina, la linfogramagrafía y la linfoRMN [163].

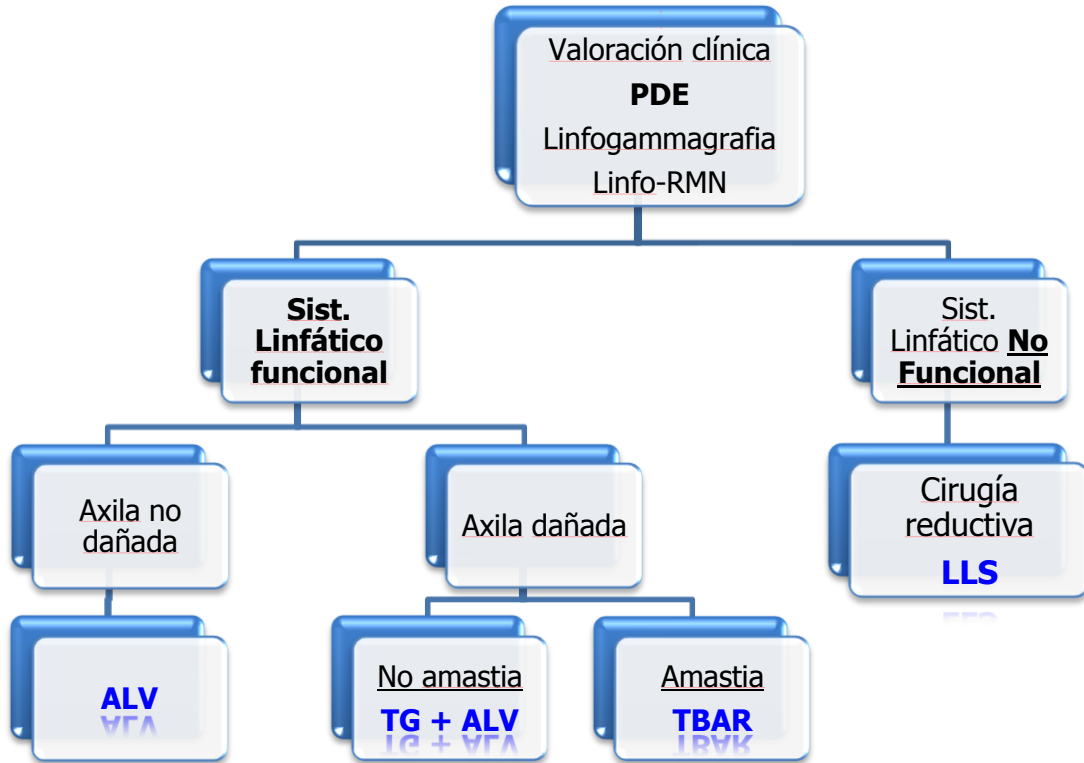


Figura 1: Barcelona Lymphedema Surgical Treatment (BLAST)

El punto clave está en determinar el grado de funcionalidad remanente en la extremidad afecta; la existencia o ausencia de canales linfáticos funcionantes y de adenopatías bien estructuradas. Si existen vías funcionantes empezaremos con las técnicas derivativas a nivel más proximal posible, si se acompaña de una importante retracción cicatricial axilar asociaremos una transferencia ganglionar vascularizada funcionante. Si la paciente requiere una reconstrucción mamaria realizaremos un DIEP con transferencia ganglionar a doble pedículo y con ALV distal dependiendo de los canales linfáticos funcionantes remanentes. Este último concepto se conoce como T-BAR (Total Breast Anatomy Restoration) [46].

Si la evolución del linfedema es demasiado avanzada sin la existencia de canales funcionantes y con una hipertrofia adiposa considerable optaremos por las técnicas reductivas como la lipoaspiración descrita por Brorson [161,162].

7. Calidad de vida en las pacientes con linfedema secundario al cáncer de mama

El linfedema además de originar limitaciones físicas de un forma totalmente discapacitante, puede causar alteraciones en la calidad de vida de las pacientes que lo presentan, incluyendo alteraciones psicosociales. Se entiende por limitaciones físicas como la incapacidad para actuar de forma autónoma las actividades de la vida diaria; las alteraciones psicológicas, como la percepción que tiene la persona en referencia a su imagen corporal, que pueden llegar a causar procesos de ansiedad y depresión; y referente a las variaciones sociales, como la transformación del papel de la mujer en el entorno tanto familiar como laboral.

La Asociación Española Contra el Cáncer realizó un estudio de la mano de Yélamos et al. [164], en el cual se medía el impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres después del cáncer de mama. Participaron 515 mujeres con cáncer de mama, de las cuales 253 presentaban BCRL y 262 sin diagnóstico de LE. Los resultados fueron claramente negativos para las pacientes con BCRL ya que mostró un peor estado físico de salud, un estado emocional significativamente más negativo y en consecuencia, una peor calidad de vida global. Numerosos estudios [35-44] se han publicado en referencia a la calidad de vida de estas pacientes. Estos estudios muestran que las supervivientes al cáncer de mama que presentan linfedema, muestran una calidad de vida más pobre, limitaciones en sus actividades de la vida diaria, dificultades para vestirse y desvestirse, presentan mayor angustia y ansiedad y relacionan constantemente el no poder olvidarse de la etapa del cáncer ya que el LE se lo recuerda [64]. Un recién estudio realizado en la Maastricht University (Holanda) [165] valoró la calidad de vida de pacientes en proceso de reconstrucción mamaria. Los resultados fueron asombrosos, ya que no hubo diferencias significativas en referencia a las pacientes con o sin reconstrucción mamaria en referencia a su calidad de vida, pero si las hubo con las pacientes que presentaban BCRL.

En cuanto a las escalas de calidad de vida del paciente con linfedema (Tabla 3), existen algunas validadas al español como la FACT-B y la ULL-27. La FACT-B es específica para medir la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama, relaciona el LE con la deducción de la calidad de vida [35]. Y la ULL-27, recientemente traducida y validada al español [166], valora la calidad de vida de pacientes con BCRL

y se ha utilizado en varios estudios [167,168] como instrumento que ha demostrado la peor calidad de vida que presentan las mujeres afectadas.

Tabla 3: Escalas de valoración y calidad de vida utilizadas en el linfedema

DAART: Domiciliary Allied Health and Acute Care Rehabilitation Team
EORTC Q-30
EORTC BR-23
FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy scale for breast cancer patients
FACT-B+4
FLQA-1
Iowa Women's Health Study
Lymphedema Knowledge Scale
LBCQ: Lymphedema and Breast Cancer Questionnaire
MDLQI: Modified Dermatology Life Quality Index
NPH-1: Nottingham Health Profile
QuickDash
SF-12
SF-36
STRECTCH: Strength Through Recreation Exercise Togetherness Care Health
ULDQ: Upper Limb Disability Questionnaire
ULL-27: Upper Limb Lymphedema Questionnaire

Diversos estudios muestran que el linfedema afecta a la calidad de vida de estas pacientes [35-44]. Es por ello necesario continuar estudiando para aumentar el

conocimiento y prevención y así, poder ayudar a mitigar al máximo las consecuencias inherentes de esta enfermedad.

8. Costes del linfedema secundario al cáncer de mama

El coste de una patología, servicio u hospital está claramente ligado al concepto de calidad. La calidad es orientar a los pacientes para ofrecerles productos/servicios que necesitan, en el momento necesitado, al mínimo coste (es decir, ha de ser justo o adecuado coste). Por lo tanto, si queremos ofrecer excelencia en salud dentro de los mejores estándares de calidad, tendremos que tener muy en cuenta los costes que se derivan.

Stout et al. [169], compararon dos muestras de pacientes para poder determinar el coste que derivaría aplicar distintos tratamientos. Constaba de dos grupos: en el primero la intervención se limitaba a un modelo de vigilancia de forma prospectiva, y en cambio el segundo, con el modelo de tratamiento habitual. El primer grupo se incluían pacientes intervenidas de cáncer de mama y sin diagnóstico actual de LE, asumiendo que un tercio de estas pacientes desarrollarían BCRL. El otro grupo, formado por pacientes con LE en estadios avanzados, formaban parte de la terapia tradicional donde se utilizaba CDT, en un período de 4 a 6 semanas, con tratamiento diario, realizado por especialistas. Los resultados fueron asombrosos: el primer grupo en comparación del segundo hubo un gasto cinco veces menor. Teniendo en cuenta que el primer grupo se encargaba de la vigilancia y prevención del LE, es importante los datos mostrados.

En el año 2002, se estudiaron las consecuencias económicas relacionadas en las pacientes con cáncer de mama. Se compararon dos grupos de 105 mujeres con la patología y 105 sin ella. Se pudo demostrar como las secuelas producidas por el proceso oncológico afectaban a la capacidad de las mujeres para trabajar y realizar las actividades de la vida diaria. Consecuentemente, todo ello afecta a niveles económicos tanto familiares como en costes sanitarios [170]. Gordon et al. [171], realizaron un estudio en el cual se describía el impacto económico de las pacientes con cáncer de mama y las secuelas producidas, que se traducen en costes muy elevados para el sistema sanitario. En un estudio con seguimiento de dos años a pacientes intervenidas

de cáncer de mama [172], se evidencia el gasto económico producido por estas pacientes. Especialmente los derivados de los ingresos hospitalarios secundarios a infecciones del brazo afecto (linfangitis o celulitis).

Por todos los datos mostrados, se hace evidente la necesidad en una disminución de costes referentes al BCRL. Como evidencia todos los datos expuestos, cuanta mayor sea la prevención y detección precoz de esta enfermedad, mayor éxito podríamos encontrar en la bajada de costes. Por ello, se hace necesario un programa únicamente dedicado al seguimiento de estas pacientes durante todo el postoperatorio, donde poder informar e identificar sobre cualquier signo de alarma que derive en posibles linfedemas.

9. Papel de la enfermería en el linfedema relacionado con cáncer de mama

Cuanto más revisamos la literatura existente y tratamos un mayor número de pacientes más claro tenemos que el tratamiento del linfedema debe ser un tratamiento multidisciplinario e integral donde el eje del tratamiento no es el linfedema si no el propio paciente en todo su contexto, el de su enfermedad, su estilo de vida e incluso su estado emocional. Por este motivo este tipo de patología debe ser tratado en centros multidisciplinarios con profesionales con suficiente conocimiento en las diferentes disciplinas (Medicina Física y Rehabilitación, Fisioterapia, Cirugía Vasculard, Cirugía Plástica y Reparadora, Diagnóstico por imagen, Medicina Nuclear, Oncología, Nutrición, Psiconcología y Enfermería especializada en linfedema) y con la capacidad de trabajo conjunto y coordinado. El linfedema es demasiado complejo para poder abordarlo bajo una única perspectiva, debe ser muy bien estudiado y planificado terapéuticamente para poder obtener un tratamiento curativo y devolver a las pacientes la calidad de vida previa a la enfermedad.

En un estudio realizado por la FECMA [173], se evidencia el lugar que ocupa actualmente la enfermería en torno a las pacientes operadas de cáncer de mama. Enfermería está presente únicamente en el 35% de los casos, instruyendo a las pacientes en la prevención del linfedema. Es curioso que en este estudio, a la hora de definir las unidades de mama, no se contemple a enfermería como parte fundamental del mismo. En el libro editado por Greene et al. [174], en el capítulo dedicado al

manejo multidisciplinario del linfedema, se nombra a enfermería únicamente en el papel de experto en prendas de compresión. En un estudio realizado por la escuela universitaria de enfermería de Texas (Austin) [175], incluían una muestra con 72 mujeres con cáncer de mama, se preguntó en el cuestionario Lymphedema Knowledge Scale, sobre el conocimiento sobre el LE y el manejo de la enfermedad. Los resultados mostraron como las pacientes no recordaban a enfermería como recurso de información referente a la prevención o tratamiento del mismo.

En este contexto el papel de la enfermería todavía está por desarrollar. Aunque varios estudios [34,37,44,47-53], muestran la importancia de enfermería en el desarrollo de competencias en educación sanitaria y en la prevención del linfedema. Es necesario el desarrollo de una especialización propia de enfermería como referente en las pacientes intervenidas de cáncer de mama. Desarrollo de competencias exclusivas enfermeras donde se incluyan todos los programas preventivos e informativos, además de control en la detección precoz del LE.

10. Futuro de las pacientes en el linfedema secundario al cáncer de mama

El futuro de las pacientes con BCRL es, como mínimo, esperanzador. Las nuevas técnicas quirúrgicas aplicadas en la microcirugía, los avances en relación al diagnóstico de la imagen y la expectante especialización en el campo de la linfología, hacen que en la próxima década haya posibles cambios para las pacientes afectadas de linfedema.

Un nuevo procedimiento denominado "Mapeo Axilar Invertido" (MAI), se encarga de localizar los ganglios y vasos linfáticos que drenan la linfa del brazo. De esta forma el cirujano podrá preservar al máximo los ganglios y vasos linfáticos para poder prevenir el linfedema. Gebruers et al. [176], realizaron el año pasado una revisión sistemática en referencia a esta técnica en la prevención del LE. En sus conclusiones determinaron que desde el punto de vista teórico hay un claro beneficio del MAI en la prevención de esta patología. Sin embargo, en la cuestión práctica son pocos los estudios que avalen con fuerte evidencia este hecho y especialmente debido a la disparidad en los métodos y definiciones del LE.

El futuro del tratamiento del linfedema es prometedor debido al esfuerzo y entusiasmo de los muchos grupos de investigadores que actualmente hoy trabajan en el mundo.

Es difícil decir cuál va ser la solución definitiva pero lo que está claro que pasa por la restauración funcional del sistema linfático dañado. Las líneas terapéuticas más cercanas a su validación son la combinación de la transferencia ganglionar funcional vascularizada con una matriz de colágeno llamada BioBridge para reconducir una nueva red linfática que drene la extremidad afecta [177]. Hay otras líneas [178] que intentan generar factores de crecimiento linfo-específicos y células mesenquimales pluripotenciales para regenerar el sistema dañado. Todos estos avances sin duda obtendrán el fruto directo del éxito terapéutico y sino ayudaran a mejorar el conocimiento de la fisiopatología del linfedema mejorando su abordaje y prevención.

Pero el camino actualmente de estas pacientes se enfoca principalmente en la detección precoz del proceso oncológico. Establecer el diagnóstico en etapas precoces del cáncer de mama evitaría la diseminación del mismo tumor, previniendo la disección axilar ya que no habría metástasis. Por ello es importante continuar con los circuitos ya establecidos en nuestra Sanidad y promover a pesar de cualquier impedimento económico ejecutar estos programas de detección precoz.

Como ya se ha comentado anteriormente, la especialización es fundamental para poder prevenir y tratar esta enfermedad. El futuro se vincula en la creación de Clínicas especializadas, donde se reúnan a todos los especialistas encargados de promover las medidas preventivas adecuadas para la no aparición del linfedema.

Y para finalizar, hacer una mención especial en las medidas terapéuticas alternativas. Un estudio piloto en el cual se administra una medicación utilizada en la medicina tradicional china (Wuling San) para el tratamiento del linfedema. Los resultados están aún pendientes de su publicación [179].

11. Actuales sistemas de puntuación en la valoración de riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama

En la revisión de la literatura encontramos pocos sistemas de puntuación, *scores*, publicadas que nos ayuden a determinar el riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama. Por el contrario, en otras patologías estos instrumentos son de gran utilidad. Como ejemplo, descubrimos la escala de riesgo de caídas utilizada en las salas de emergencia, donde se utiliza la escala KINDER 1 como utensilio en la prevención de

caídas con una disminución considerable en la incidencia de caídas de gente mayor en el departamento de urgencias [180]. Otro buen ejemplo, es la herramienta utilizada en los pacientes que presenten factores de riesgo a presentar accidentes cerebro vasculares, la denominada SPoRT (Stroke Population Risk Tool), es considerada, junto a la valoración propia de cada paciente de sus hábitos de salud, una buena herramienta en la prevención de esta patología [181].

En el campo del linfedema, la primera publicación en referencia a la evaluación del riesgo a presentar linfedema fue en el año 2012. Bevilacqua et al. [182], realizaron un estudio en el cual se construyó un nomograma de utilidad vía web (www.lymphedemarisik.com, Cleveland Clinic Risk Calculator). Los nomogramas son instrumentos gráficos de cálculos, diagramas bidimensionales que permiten el cómputo gráfico y aproximado de una función de cualquier número de variables [183]. Las variables que se incluyeron en este modelo fueron la edad, IMC, sesiones de quimioterapia, nivel de disección axilar, lugar de la radioterapia y si tuvieron seroma/inflamación del brazo en los 6 primeros meses post cirugía. Con los datos introducidos el programa realiza los cálculos matemáticos y de resultado obtienes un %, el cual demuestra que a mayor riesgo, mayor %. Posteriormente en el International Cancer Care Symposium del 2013, Atilla Soran et al. [102], realizaron un estudio para validar la escala de Cleveland Clinic Risk Calculator [182], y en sus conclusiones sorprendentemente relataron que el modelo predictivo previo no era preciso en la predicción de la aparición de LE. Básicamente el porqué se encuentra en que la muestra recogida en el estudio de Bevilacqua et al., era de una población de un solo centro y es difícilmente extrapolable a toda la población.

En el año 2013, crearon un modelo predictivo basado en el análisis de factores de riesgo que presentaba la muestra escogida [184], se determinaba la probabilidad de riesgo que podría presentar. Concluyeron que si el paciente presentaba 1 factor de riesgo o ninguno, tenía una probabilidad del 3% a presentar LE en los 5 años próximos; en pacientes con dos el 19%; o tres factores el 38%.

En el pasado año se publicaron dos estudios con el mismo objetivo: la evaluación de riesgo de LE. Desde la Universidad de Pensilvania, Basta et al. [127], publicaron el "Risk Assessment Tool Evaluating Lymphedema (RATE-L)". El cuestionario consta de 8 factores a puntuar entre 2,1 ó -1. Del resultado de la puntuación se clasifica el riesgo

entre bajo riesgo, riesgo moderado, alto riesgo y riesgo extremo; presenta buenas capacidades predictivas ($C= .78$), pero se limita a pacientes intervenidas exclusivamente con cirugía radical (mastectomía) y no incluyen la cirugía conservadora.

En el mismo año, la Wannan Medical College [126], publicaron un estudio en el cual crearon un sistema de puntuación para predecir la probabilidad de LE después de la disección axilar en una población china de afectadas de cáncer de mama. El instrumento está formado por 5 factores de riesgo que puntúan de 0 a 2. Cada factor de riesgo presenta una diferente Odds ratio, lo cual indica que en la muestra validada, hay factores más predisponentes de LE y otros menos. Se estima que con una puntuación superior a 3 hay riesgo de LE. Presentó una capacidad predictiva de 0.798, sensibilidad de 81.20% y especificidad del 80.90%.

III. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La evidencia científica nos muestra la contradictoria realidad que envuelve el linfedema. Especialmente en el campo de la prevención, donde principalmente se limita a dar información muy escasa y discordante sobre ejercicios o medidas higiénico-dietéticas establecidas. No existen unidades especializadas o personal capacitado para poder colaborar en el proceso preventivo de aparición de linfedema posterior a la cirugía del cáncer de mama. Nos encontramos que los circuitos para el tratamiento por parte de rehabilitadores o cirujanos se presentan una vez debuta la dolencia. Y simplemente se limitan al tratamiento rehabilitador o quirúrgico pero en ningún momento en establecer recursos o actitudes para fomentar la autonomía de las pacientes.

Como ya hemos podido evidenciar, el linfedema es una patología limitante en todas sus dimensiones, desde la perspectiva de funcionalidad, emocional y respecto a la calidad de vida de las pacientes que lo presentan. Por consecuencia creemos sumamente importante incurrir en su prevención.

Es importante recordar que el Plan Nacional Oncológico de Salud una de sus prioridades es fomentar un sistema de calidad integral en todas las etapas del proceso oncológico [185]. Teniendo en cuenta que el linfedema es una secuela que envuelve a la paciente en su nueva etapa de vida, se justifica la implantación de nuevos recursos estratégicos para la no aparición de LE.

Los motivos que nos llevaron a crear este proyecto han sido justamente la laguna objetivada anteriormente. Poder incidir en la prevención del linfedema y poder minimizar un tanto por cierto de incidencia actual en esta patología como objetivo real. Poder ofrecer de forma sistemática información y educación sanitaria específica previamente y posteriormente a una cirugía oncológica de mama. Ayudar a estas pacientes creando estrategias preventivas y circuitos de referencia en los cuales se incluyan modelos instrumentales que nos ayuden a prevenir la aparición de la enfermedad. Pretendemos entonces, ayudar a realizar mejoras en el desarrollo de un modelo de asistencia dirigido a las pacientes que han sobrevivido a un cáncer de mama y presentan secuelas terriblemente discapacitantes en esta nueva etapa de vivencia.

Además sería una forma de optimizar recursos para el sistema de salud actual ya que los planes de prevención eliminan los costes indebidos por la incorrecta detección precoz de las patologías prevalentes y teóricamente crónicas.

Por todo ello, es necesario la adaptación y validación externa de un sistema de puntuación de valoración de riesgo al español que ayude a prevenir y saber el riesgo que cada paciente presenta al finalizar el tratamiento oncológico. Debe de ser de utilidad en nuestro sistema sanitario y esté incluido de forma protagonista en las evaluaciones post quirúrgicas de las intervenciones de cáncer de mama. Siendo un instrumento de fácil utilización para todos los miembros que componen el equipo en la Unidad de Mama sin necesidad de material complementario. Todos estos requisitos son cumplidos por el instrumento elegido para adaptar en una muestra española, el Wannan Medical Scoring System.

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La versión española de la Wannan Medical College Scoring System (sistema de puntuación para la evaluación del riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama) mantiene las capacidades predictivas equivalentes al instrumento original.

Objetivos

General

- Traducir y validar¹ el instrumento (sistema de puntuación) de evaluación de riesgo de linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama, del Wannan Medical College Scoring System.

Específicos

- Determinar la capacidad predictiva del sistema de puntuación en nuestro entorno.
- Analizar los posibles factores de riesgo relacionados con la aparición de linfedema.
- Crear, a partir de los datos obtenidos, un nuevo modelo predictivo que prediga el riesgo de linfedema.

1. En este caso, entendemos por validar "validación externa" de un instrumento de medida de riesgo en salud. Queremos aclarar que difiere de la validación de instrumentos/escalas en psicometría, nos referimos a la validación específica de sistemas de puntuación o instrumentos de medida como se han realizado en diferentes estudios en investigación (186)(187)(188).

V. METODOLOGÍA

1. Diseño

Estudio observacional analítico de casos y controles retrospectivo para determinar la capacidad predictiva del sistema de puntuación del Wannan Medical College Scoring System Spanish Form (WMCSSe).

Previo a la aplicación de la WMCSSe se realizará la traducción y adaptación al Español del instrumento. Se llevará a cabo en la Unidad Funcional de Mama y servicio de Cirugía Plástica del Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. El inicio del mismo será a partir de Mayo del 2017. Se procederá a la traducción del inglés al castellano del sistema de puntuación a nuestro entorno, seguida del análisis de sus capacidades predictivas (validación externa) y datos socio-demográficos en una muestra de casos y controles con recogida de datos de forma retrospectiva de pacientes intervenidas de cáncer de mama con disección axilar, entre los años 2008 al 2014.

El estudio se dividirá en dos etapas:

1. **Etapa 1.** Traducción del instrumento (sistema de puntuación) de evaluación de riesgo de linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama, la Wannan Medical College Scoring System (Anexo 2).
2. **Etapa 2.** Validación externa del sistema de puntuación Wannan Medical College Scoring System Spanish Form (WMCSSe).

2. Población

La población de estudio serán mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, intervenidas para la extirpación del tumor con disección axilar entre los años 2008 hasta el 2014 y hayan desarrollado o no linfedema en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

El Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es el hospital de referencia del 25,2% de la población de Barcelona. Se encuentra geográficamente en el centro derecho del Municipio de Barcelona y está formado por los distritos de Eixample, Horta-Guinardó, Gràcia, Sant Martí y Sant Andreu. Abastece sus servicios a 404.672 habitantes, con una

media en el año 2015 de 20.435 intervenciones quirúrgicas y específicamente 289 casos de cirugía por cáncer de mama.

3. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión serán:

- Las pacientes que hayan sido intervenidas de cáncer de mama con disección axilar en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre los años 2008 hasta 2014.
- Pacientes mayores de 18 años en el momento de la cirugía.

4. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión serán:

- Presentar algún proceso actual oncológico (metastásico o primario).
- Las participantes que hayan sido intervenidas previamente de cáncer de mama contralateral.
- Presentar alguna alteración del sistema linfático no secundario al cáncer de mama.
- Pacientes que hayan cambiado de domicilio y por lo tanto, de control oncológico.
- Pacientes que hayan fallecido.

5. Muestra

La muestra estará constituida por pacientes intervenidas de cáncer de mama con disección axilar en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona entre los años 2008 al 2014 y que cumplan los criterios de inclusión para formar parte del estudio.

6. Tipo de muestreo

Para la obtención de la muestra se aplicará un muestreo de conveniencia partiendo de las historias clínicas del hospital, debido a la facilidad de acceso a los datos de la Unidad Funcional de Mama y Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

7. Etapas del estudio

7.1 Etapa 1: Traducción de la escala Wannan Medical College Scoring System

Se solicitará la autorización al grupo de investigación que diseñaron el instrumento de estudio (Anexo 1). Una vez aprobada la solicitud, se iniciará la primera etapa del estudio.

Se seguirá el diseño propio de traducción-retrotraducción [189], que consta de 5 fases (Figura 2). La escala original será traducida al castellano, en la primera fase, por un traductor bilingüe (lengua materna español). En la fase 2, la traducción realizada será revisada por el traductor junto con la investigadora principal hasta crear consenso de una primera versión. Esta versión inicial será retrotraducida al inglés (fase 3) por otro traductor bilingüe (lengua materna inglés) y se obtienen una retrotraducción. Seguidamente en la fase 4, la investigadora principal junto con los traductores comparará la retrotraducción con la versión original incluyendo la opinión de un cirujano y un fisioterapeuta (expertos en linfedema) para la obtención de una versión prefinal. Con esta versión se realizará una prueba piloto con la recogida de información de la base de datos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de 6 pacientes intervenidas de cáncer de mama con disección axilar. En esta etapa se pedirá la colaboración de los expertos para la cumplimentación del sistema de puntuación, donde se mantendrá una entrevista abierta para identificar posibles dificultades de comprensión de los ítems, facilidad para la calificación y controlar el tiempo en la cumplimentación. Tras esta última fase se creará la versión española definitiva de la WMCSSe.

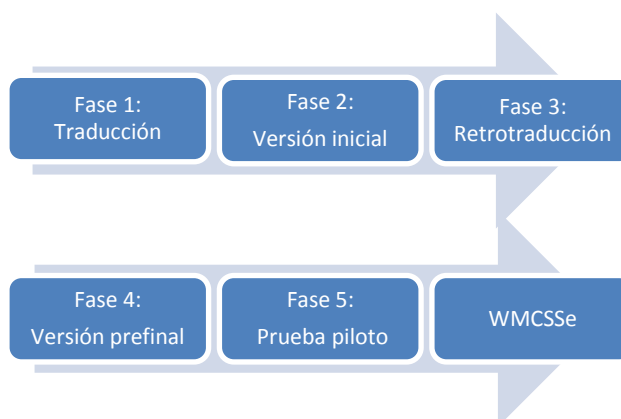


Figura 2: Representación gráfica del proceso de traducción-retrotraducción del instrumento

7.2 Etapa 2: Validación de la Wannan Medical College Scoring System Spanish Form. Creación del modelo propio de riesgo de linfedema.

Estimación del tamaño muestral

La muestra de validación estará compuesta por 212 pacientes, siguiendo el cálculo de la muestra a partir de la calculadora del tamaño muestral GRANMO, creada por el IMIM (Institut de Recerca Hospital del Mar).

Se asumirá un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta inferior a 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 106 casos y 106 controles para detectar una Odds ratio mínima de 2,5. Se acepta que la tasa de expuestos en el grupo de controles será del 0,2. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Se ha utilizado la aproximación del POISSON.

La Odds ratio mínima a detectar se determinó según el instrumento original [126], en el cual se analiza la Odds ratio de los diferentes factores de riesgo y se estima su mínima Odds ratio es de 2,75. Asimismo, se escogió el valor de referencia en la tasa de expuestos de 0,2 ya que en el estudio de mayor muestra recogido para conocer la incidencia de LE entre las pacientes de cáncer de mama, es aproximadamente del 20% (18).

Procedimiento

Primeramente, se solicitará la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) tanto de la Universidad Internacional de Catalunya como del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

A continuación, la investigadora principal se encargará de establecer el primer contacto con la Unidad de Mama y Servicio de Cirugía Plástica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Posteriormente, se informará a todo el equipo sobre el objetivo del estudio e invitará a participar a todos los miembros de la Unidad de Mama y Servicio de Cirugía Plástica que estén interesados. Con los participantes interesados en colaborar, se crearán los grupos de trabajo para determinar la correcta cumplimentación del sistema de puntuación e implicaciones en el proyecto.

Durante el período de dos meses se realizará la recogida de datos necesaria para la realización del estudio. A partir del análisis de la historia clínica de los pacientes seleccionados, podremos validar el sistema de puntuación WMCSSe con una muestra representativa de nuestro entorno. Recogida de datos de forma retrospectiva de la base de datos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. A continuación, detallaremos todos los pasos a seguir para la implementación del proceso de investigación:

- ✓ Determinación del equipo de trabajo: estará compuesto, como mínimo, por dos enfermeras (expertas en cirugía plástica y unidad de mama), un médico especialista y la IP.
- ✓ Formación de los profesionales que componen el equipo.
- ✓ Asegurar que la formación ha alcanzado su objetivo y existe, coherencia inter-observador. Realizaremos un estudio piloto de 8 pacientes (2 por cada miembro del equipo) para la cumplimentación de la WMCSSe y los datos socio-demográficos y clínicos (anexo 3). Una vez recopilados los datos y rellenados los cuestionarios, se realizará una puesta en común y discusión para verificar la correcta utilización de los instrumentos.
- ✓ Una vez a la semana, de acuerdo con los días de consultas externas del servicio, se procederá a la recogida de los documentos por parte de la investigadora principal.
- ✓ El rol de la IP será supervisar en todo momento la correcta utilización del instrumento además de controlar la correcta dinámica y asegurar el alcance de los objetivos.

Selección de casos

Se considerarán casos las pacientes intervenidas de cáncer de mama con disección axilar en el período de 2008 al 2014 y que tengan diagnóstico actual de LE.

Consideraremos diagnóstico de LE a los siguientes criterios:

- Diferencia de más de 2cm en el perímetro de la extremidad afecta en referencia a la extremidad contralateral.
- Diferencia de un 10% exceso de volumen en referencia a la extremidad contralateral.

- Diagnóstico recogido en la base de datos por un profesional.

Selección de controles

Se considerarán controles a las pacientes intervenidas de cáncer de mama con disección axilar en el período del 2008 al 2014 y que no presenten LE. Se recogerán en dichos años ya que según el estudio realizado por Disipio et al. [18] la aparición de LE es más habitual en los primeros dos años postquirúrgicos. Por lo tanto, se tendrá en cuenta que no hayan desarrollado LE y que la intervención quirúrgica se haya realizado en los 2 años anteriores, ya que la probabilidad de selección para los controles debe ser proporcional al tiempo que el paciente permaneció elegible para desarrollar la enfermedad.

Una forma de llevar a cabo este concepto es seleccionando un control del grupo de pacientes elegibles cada vez que se selecciona un caso, conocido como selección por grupo de riesgo.

Apareamiento

Para aumentar la eficiencia estadística y disminuir el sesgo asociado a factores de confusión conocidos en el proceso de validación, se procederá al apareamiento de los controles respecto a los casos.

Se seleccionarán a los controles considerando que éstos tengan características similares a los casos con respecto a una o más posibles variables independientes, como por ejemplo edad, estudios y tipo de trabajo, en base a la información recogida en las historias clínicas de los pacientes.

Variables

Variable dependiente

Riesgo de Linfedema: Sistema de puntuación WMCSSe. El sistema de puntuación formado por 5 factores de riesgo que puntúan de 0 a 2, donde la puntuación máxima

es 8. Se estima que con una puntuación superior a 3 hay riesgo de LE.

Variables independientes:

Variables socio-demográficas:

- Edad: Variable cuantitativa continua que se presenta en años.
- Estado civil: Variable cualitativa nominal (Soltera, casada, separada/divorciada, viuda).
- Nivel de estudios: Variable cualitativa nominal (básicos, grado medio, grado superior, universitarios, doctorado)
- Tipo de trabajo: Variable cualitativa nominal (trabajo).

Datos clínicos:

- Peso: Variable cuantitativa continua que se mide en kilogramos.
- Altura: Variable cuantitativa continua que se mide en centímetros.
- Historial hipertensión: Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Características del tumor:
 - Tamaño del tumor: Variable cuantitativa continua que se mide en milímetros.
 - Tipo de tumor: Variable cualitativa nominal (carcinoma in situ, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma tubular o carcinoma inflamatorio).
 - Estado ganglios: Variable cualitativa dicotómica (positivos/negativos).
 - Estadío tumoral: Variable cualitativa nominal (0, I, II, III, IV).
 - Localización del tumor: Variable cualitativa nominal.
- Tratamiento recibido:
 - Tipo de cirugía: Variable cualitativa dicotómica (Conservadora/mastectomía)
 - Complicación postcirugía: Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Número de ganglios extraídos: Variable cuantitativa discreta.
 - Nivel de disección axilar: Variable cualitativa nominal (I, II, III).
 - Radioterapia: Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Quimioterapia: Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tratamiento hormonal: Variable cualitativa dicotómica (si/no).

Análisis estadístico

En primer lugar, se incluirá la estadística descriptiva recogidas de las variables independientes. Se obtendrá frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas; media y desviación típica para las variables cuantitativas que se consideren normales y mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas que no presenten normalidad.

Para estudiar la relación de cada factor con la presencia de linfedema, se realizará un test de Chi-cuadrado y se calculará una Odds Ratio con un intervalo de confianza al 95%.

Para estudiar la relación del instrumento con la presencia del linfedema se realizará un test de Mann-Whitney, al no ser el sistema de puntuación una variable con una distribución normal, y se calcula la Odds Ratio con un intervalo de confianza al 95%. Además se calculará el área bajo la curva (AUC). Con el análisis de curvas ROC (receiver operating characteristic curve) determinaremos la capacidad discriminatoria del sistema de puntuación y el criterio diagnóstico, de 3 o más puntos como resultado en el instrumento, en el cual se calculará la sensibilidad y la especificidad. Se comparará con otros posibles puntos de corte, que pudieran dar mejores resultados.

Algunos autores [190] definen la sensibilidad como la proporción de individuos con resultados positivos que desarrollaron la enfermedad, y especificidad como la proporción de individuos con resultados negativos que no desarrollaron la enfermedad. Pruebas con buen poder discriminatorio son concentradas en la parte superior izquierda de la curva ROC. Existe una relación entre el área bajo la curva y la precisión, la cual puede interpretarse como la probabilidad de que ante un par de individuos, uno enfermo (presenta LE) y el otro sano, la prueba los clasifique correctamente; la cual puede clasificada de la siguiente forma: excelente (0,80- 0,90), muy buena (0,70-0,79), buena (0,60-0,69), y pobre (0,50-0,59) [190,191]. Valores iguales a 0,5 hacen inaplicable el instrumento, ya que equivaldrían a que un resultado positivo pudiera ser igualmente un verdadero positivo o un falso positivo.

En la interpretación de los resultados de una prueba de determinación de riesgo, el valor predictivo positivo (VPP) de la WMCSSE indica la probabilidad de los pacientes a desarrollar LE, cuando están clasificados con riesgo por el sistema de puntuación. El

valor predictivo negativo (VPN) se refiere a la probabilidad de los pacientes a no desarrollar LE, cuando están clasificados sin riesgo por la WMCSSE. Sabiendo de nuestros datos de sensibilidad y especificidad y buscando la prevalencia actual en el linfedema, podremos calcular el VPP) y el VPN:

Cálculo de los valores predictivos a partir de la sensibilidad (SE), la especificidad (SP) y la prevalencia (P).

- Valor predictivo positivo:

$$P(E/T+) = \frac{P(E \cap T+)}{P(E \cap T+) + P(\bar{E} \cap T+)} = \frac{P(E) \cdot P(T+/E)}{P(E) \cdot P(T+/E) + P(\bar{E}) \cdot P(T+/\bar{E})} \rightarrow (PV+) = \frac{P \cdot SE}{P \cdot SE + (1 - P) \cdot (1 - SP)}$$

- Valor predictivo negativo:

$$P(E-/T-) = \frac{(1 - P) \cdot SP}{(1 - P) \cdot SP + (1 - SE) \cdot P}$$

Figura 3: Fórmula cálculo VPP y VPN

Además, se realizará una regresión logística con los factores considerados por el instrumento más otros recogidos en el cuestionario socio-demográfico y clínico que hayan resultado significativos, que dará lugar a un nuevo modelo para predecir el riesgo de linfedema. El modelo se validará con el test de Hosmer-Lemeshow.

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS® v. 21. Se ha considerado significativo todo valor de $p > 0,05$.

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitará la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) tanto de la Universidad Internacional de Catalunya como del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Los datos serán recogidos y tratados con la total y estricta confidencialidad, de acuerdo a lo que establece el artículo 7.6 de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 15/1999, de 13 de diciembre, que autoriza a los profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional y a otras personas sujetas a equivalente obligación de secreto, al tratamiento de los datos de carácter personal relativos a la salud cuando dicho tratamiento resulte necesario para la prevención o para el diagnóstico médico, la prestación de asistencia sanitaria o tratamientos médicos, la gestión de servicios sanitarios o en estudios de investigación.

Para mantener el anonimato, se crearán dos tipos de archivos de datos. Uno codificado y otro para descodificar. Únicamente la IP tendrá acceso a ambos archivos, los cuales se guardarán bajo llave en un espacio cedido por el Hospital y se destruirá el archivo tras la publicación de los resultados.

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es la relacionada con el tipo de muestreo. Al trabajar con un muestreo de conveniencia nos limitamos a población de la misma área, con la posibilidad que coincidan los estratos sociales y por lo tanto, nivel cultural y económico. No se descarta que en un futuro, para superar esta limitación se incluyan varios centros en la ciudad de Barcelona.

Otras limitaciones serían las secundarias al diseño de estudio de caso-control. Este diseño es más susceptible a sesgos que otros diseños, por ejemplo al sesgo de información, es decir, errores cometidos al registro o por falta de cumplimentación en la historia clínica por los profesionales sanitarios.

Otra limitación es la relacionada con la selección de la muestra en un mismo centro hospitalario, aspecto que podría limitar el número de participantes. Sin embargo, está previsto un plan de contingencia en el caso de no llegar al tamaño de la muestra estimada. En ese caso se ampliará el estudio a otros centros de referencia con los que también tiene acceso la investigadora principal. El límite para iniciar el contacto con otro centro dependerá del cronograma establecido. Si en el período de 2 meses no hemos alcanzado el objetivo de muestra deseada, se iniciará el trámite con el CEIC del nuevo centro e iniciar en el mínimo tiempo posible la recopilación de datos.

Por último, otra clara limitación, sería que el estudio se centra únicamente en el BCRL y no puede ser extrapolable a otro tipo de LE, aunque la finalidad de este estudio se centra en pacientes intervenidas de cáncer de mama.

VIII. CRONOGRAMA

Inicio estudio	En-Ju '16	Jul '16	Ag '16	Se '16	Oc '16	No '16	Di '16	En '17	Fe '17	Ma '17
Revisión de la literatura										
Elaboración estudio										
Defensa TFM										

Etapa 1: Traducción	May '17	Jun '17	Ju '17
Revisión de la literatura			
CEIC			
Fase 1: Traductor bilingüe + Fase 2: Versión inicial			
Fase 3: Retrotraducción + Fase 4: Versión prefinal			
Fase 5: Prueba piloto y versión final			

Etapa 2: Validación externa	Se	Oc	No	Di	En	Fe	Ma
	'17	'17	'17	'17	'18	'18	'18
Revisión de la literatura							
Recogida de datos							
Tabulación de datos							
Análisis estadístico							
Interpretación de resultados							
Informe de resultados							
Publicación de resultados							

IX. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

La profesión enfermera tiene como uno de sus objetivos básicos promover el proceso de aprendizaje que permita al paciente ser activo en su rehabilitación o promoción de su propia salud. La función de la enfermera, como cuidadora, implica la participación activa en la promoción, mantenimiento y recuperación de la salud, mediante medidas preventivas para evitar la aparición de la enfermedad, su progresión o prevenir secuelas asegurando la continuidad del cuidado. Además, debe estar basada en la evidencia empírica existente. La función de la enfermería, al igual que la de otras profesiones de la salud, debe incluir la información y educación del paciente sobre la salud, para que ella pueda elegir entre las diversas opciones posibles, una vez considerados los distintos riesgos y beneficios de cada alternativa. Esta función tiene por objetivo la integración de los esfuerzos y la prevención de la fragmentación de los servicios de salud asociada a la especialización. Es la enfermera quien crea relaciones, mediante el reconocimiento mutuo enfermera-paciente, conociendo sus percepciones y

necesidades, y negociando el cuidado para alcanzar los objetivos propuestos en el plan de cuidados holísticos [192].

Por todo ello, la validación externa (evaluación de la capacidad predictiva) del instrumento para valorar el riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama, la WMCSSe, tendría como función principal ofrecer a la profesión enfermera una herramienta con la cual pudiera realizar tanto esa promoción de la salud (pudiendo valorar los posibles factores de riesgo) como guiar los cuidados preventivos dentro del equipo multidisciplinar, tutelando los circuitos preventivos dentro de los límites marcados por la puntuación del instrumento.

El papel de la enfermería en el equipo multidisciplinar como pilar básico en las estrategias tanto preventivas como terapéuticas de la paciente que presenta o está en riesgo de presentar LE. Siendo una especialización poco aplicada en España, la enfermera experta en la patología del LE.

X. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La adaptación española del WMCSS es el primer paso de futuros proyectos de investigación que podrán contribuir en el avance en los conocimientos y actitudes frente a la patología del linfedema. Es importante crear una consciencia de esta enfermedad no simplemente en el ámbito social si no entre nosotros mismos, los profesionales. Por ello, futuros estudios relacionados con el linfedema son necesarios.

La aplicación del sistema de puntuación WMCSSe en una muestra española en una cohorte prospectiva nos permitirá poder hacer realidad el diseño por el cual se inició el actual proceso de investigación. A partir de un instrumento que valore el riesgo de linfedema poder crear, diseñar o planificar estrategias o circuitos para la prevención en la aparición del LE. Con la finalidad de poder disminuir la incidencia de esta patología tan invalidante y promover la calidad de vida de las pacientes que han padecido cáncer de mama.

Otro interesante proyecto, es la validación del modelo creado a partir del instrumento WMCSSe y los datos obtenidos de la recolección, y poder determinar el tanto por ciento de riesgo en cada paciente. Se valoraría realizar este trabajo de investigación

de forma multicéntrica para poder extrapolar los datos a diferentes comunidades.

Además, futuras investigaciones se encaminan en las innovaciones TIC (Tecnología de la Información y Comunicación). Por ejemplo, la creación de una aplicación para móvil, la cual incluya el instrumento de detección de riesgo e incluso las medidas de prevención y recomendaciones en el tratamiento una vez instaurada la enfermedad.

Consecuentemente, es lícito continuar en la comprensión y el estudio para mejorar la calidad de vida de estas pacientes una vez no se ha podido prevenir el LE. Únicamente existe una escala validada en el año 2015 referente a la calidad de vida, la ULL-27e [166]. Futuros estudios podrían validar esta escala en una muestra de nuestro ámbito y poder ratificar el impacto que ejerce el linfedema en mujeres que han sido intervenidas de la tumoración de mama. Poder dar opciones a estas pacientes es el camino que nos debe guiar. La prevención y/o tratamiento del LE en todas sus vertientes, desde la prevención vía circuitos de rehabilitación, pasando por el asesoramiento psicológico y terminando por las alternativas quirúrgicas para la curación.

En la actualidad se está trabajando para que unidades multidisciplinares colaboren en el tratamiento integral del LE. En mi lugar de trabajo, Clínica Planas, estamos trabajando para elaborar dicha unidad, La Unidad Tratamiento Integral del Linfedema (UTIL), donde todos los profesionales especializados, nos reuniremos con un propósito en común: la prevención y tratamiento del LE.

Además, este año se organiza en Barcelona la reunión más importante en el mundo sobre linfedema, el 26th World Congress of Lymphology, organizada por el Profesor Jaume Masià, referente en nuestro equipo de trabajo. Aprovechando esta irrepetible ocasión, queremos consensuar la definición de linfedema mediante Método Delphi.

Y por último y no menos importante, quiero hacer hincapié en lo que ha significado la continua lluvia de ideas provocada por la consecución del actual proyecto y la brillante idea de mi directora de trabajo la Dra. Cristina Monforte. Esta idea se trata de publicar en la prestigiosa sociedad científica de referencia en el diagnóstico enfermero, NANDA (North American Nursing Diagnosis Association), el diagnóstico enfermero de Riesgo de Linfedema, el cual ya se ha iniciado el primer contacto con dicha sociedad (anexo 4). Una oportunidad para contribuir a nivel mundial en la dicha consciencia social y

sobretudo profesional, tan necesaria, y continuar progresando en la práctica diaria enfermera tan importante y con tanta falta de protagonismo en el mundo de la linfología. Disponer de esta etiqueta diagnóstica será útil para determinar los factores causales además de objetivar los factores relacionados y consecuentemente, posibles tratamientos y/o prevención de la enfermedad.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Society of Lymphedema. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 consensus document of the international society of lymphology. *Lymphology*. 2013; 46(1): 1–11.
2. Greene AK. Epidemiology and Morbidity of Lymphedema. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer; 2013. p. 32-44.
3. Olszewski W. The enigma of lymphedema-a search for answers. *Lymphology*. 1991;24(3):100–1.
4. Földi E, Földi M, Clodius L. The lymphedema chaos: a lancet. *Ann Plast Surg*. 1989; 22(6): 505–15.
5. World Health Organization. More than 556 million people receive treatment for lymphatic filariasis in 2015. Geneva: WHO; 2016.
6. Mupfasoni D, Montresor A, Mikhailov A, King J. The Impact of Lymphatic Filariasis Mass Drug Administration Scaling Down on Soil-Transmitted Helminth Control in School-Age Children. Present Situation and Expected Impact from 2016 to 2020. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(12): e0005202
7. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema. *Ann Plast Surg*. 2007; 59(4): 464–72.
8. Moffat CJ, Franks PJ, Doherty DC. Linfedema: Un problema de salud subestimado. *QJM*. 2003; 96: 731–8.
9. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1131: 147–54.
10. Brayton KM, Hirsch AT, O'Brien PJ, Cheville A, Karaca-Mandic P, Rockson SG. Lymphedema prevalence and treatment benefits in cancer: Impact of a therapeutic intervention on health outcomes and costs. *PLoS One*. 2014; 9(12): 1–16.
11. Földi M. The neglected vascular system-4,5 million Germans suffer from lymphedema. *MMW Fortschr Med*. 2004; 146(3–4): 23–4.
12. Petlund CF. Prevalence and incidence of chronic lymphoedema in a western European country. *Prog Lymphology*. 1990;12:391–4.
13. Robles JI. Linfedema: una patología olvidada. *Psicooncología*. 2006;3(1):71-89.
14. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics*. 1985;76(2): 206-218.
15. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer. *Cancer* ; 116(22): 5138–49.
16. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J, Neuhouser ML, Imayama I, Baumgartner KB, et al. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*; 16(4): 414.
17. Kamali P, Lin SJ. Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(5):1654–5.
18. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):500–15.
19. Göker M, Devoogdt N, Van de Putte G, Schobbens JC, Vlasselaer J, Van den

- Broecke R, et al. Systematic review of breast cancer related lymphoedema: making a balanced decision to perform an axillary clearance. *Facts, views Vis ObGyn*. 2013;5(2):106–15.
20. Shah C, Arthur D, Riutta J, Whitworth P, Vicini FA. Breast-cancer related lymphedema: a review of procedure-specific incidence rates, clinical assessment AIDS, treatment paradigms, and risk reduction. *Breast J*. 2012;18(4):357–61.
 21. Fu MR, Rosedale M. Breast Cancer Survivors' Experiences of Lymphedema-Related Symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38(6):849–59.
 22. Fu MR, Axelrod D, Haber J. Breast-Cancer-Related Lymphedema: Information, Symptoms, and Risk-Reduction Behaviors. *J Nurs Scholarsh*. 2008; 40(4):341–8.
 23. Chevillat AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Thiadens SRJ, Taylor ME. The grading of lymphedema in oncology clinical trials. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):214–25.
 24. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir MA. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg*. 2006 ;192(5):636–9.
 25. Armer J, Fu M, Wainstock J, Zagar E, Jacobs L. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node. *Lymphology*. 2013;37(2):73–91.
 26. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol*. 2005;92(1):23–31.
 27. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, et al. Morbidity of Sentinel Lymph Node Biopsy (SLN) Alone Versus SLN and Completion Axillary Lymph Node Dissection After Breast Cancer Surgery. *Ann Surg*. 2007;245(3):452–61.
 28. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM*. 2005;98(5):343–8.
 29. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546–53.
 30. Haid A, Köberle-Wührer R, Knauer M, Burtscher J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Morbidity of Breast Cancer Patients Following Complete Axillary Dissection or Sentinel Node Biopsy Only: A Comparative Evaluation. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 May;73(1):31–6.
 31. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187(1):69-72.
 32. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001;92(6):1368–77.
 33. Powell SN, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2003;55(5):1209–15.
 34. Zhu Y-Q, Xie Y-H, Liu F-H, Guo Q, Shen P-P, Tian Y. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. 2014;15(16):6535–41.
 35. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE, LaMorte WW, Kavanah MT. Lymphedema and

- quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137(11):1253–7.
36. Bulley C, Gaal S, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, et al. Comparison of breast cancer-related lymphedema (upper limb swelling) prevalence estimated using objective and subjective criteria and relationship with quality of life. *Biomed Res Int.* 2013;2013:807569.
 37. Fu MR, Kang Y. Psychosocial Impact of Living With Cancer-Related Lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(1):50–60.
 38. Heiney S, McWayne J, Cunningham J, Hazlett L, Parrish R, Bryant L, et al. Quality of life and lymphedema following breast cancer. *Lymphology*. 2007; 40(4): 177–84.
 39. O'Toole JA, Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Brunelle CL, et al. The impact of breast cancer-related lymphedema on the ability to perform upper extremity activities of daily living. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):381–8.
 40. Pinto M, Gimigliano F, Tatangelo F, Megna M, Izzo F, Gimigliano R, et al. Upper limb function and quality of life in breast cancer related lymphedema: a cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(5):665–73.
 41. Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, Klassen A, Cano S, Sulimanoff I, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv.* 2013;7(1):83–92.
 42. Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O'Toole J SM. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;92(3):227–34.
 43. Pyszel A, Malyszczak K, Pyszel K, Andrzejak R, Szuba A. Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema. *Lymphology.* 2006;39(4):185–92.
 44. Burckhardt M, Belzner M, Berg A, Fleischer S. Living with breast cancer-related lymphedema: a synthesis of qualitative research. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(4):220–37.
 45. Andree C, Farhadi J, Goossens D, Masia J, Sarfati I, Germann G, et al. A position statement on optimizing the role of oncoplastic breast surgery. *Eplasty.* 2012;12:40.
 46. Masia J, Pons G, Nardulli ML. Combined Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(1):16–27.
 47. Bernas M. Assessment and Risk Reduction in Lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(1):12–9.
 48. Chang CJ. Lymphedema Interventions: Exercise, Surgery, and Compression Devices. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(1):28–40.
 49. Jammallo LS, Miller CL, Horick NK, Skolny MN, O'Toole J, Specht MC, et al. Factors associated with fear of lymphedema after treatment for breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(5):473–83.
 50. Lester JL, Wessels AL, Jung Y. Oncology nurses' knowledge of survivorship care planning: the need for education. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(2):35–43.
 51. Wanchai A, Beck M. Management of Lymphedema for Cancer Patients With Complex Needs. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(1):61–5.
 52. Lester J. Advocacy for Survivors With or At Risk for Lymphedema. *Semin Oncol*

- Nurs. 2013;29(1):66–70.
53. Haley-Emery M, Schmitz-Johnson W. Prospective protocol for lymphedema education and surveillance in a breast health center. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18 (suppl 5):27–31.
 54. Ferrandez JC. El sistema linfático: historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
 55. Samaniego E. Angiología: medicina y sociedad en la historia. Servicio de Documentación Científica; 2000.
 56. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, Ferraiola J, Yadav A, Shoja MM, et al. The lymphatic system: a historical perspective. *Clin Anat*. 2011;24(7):807–16.
 57. Tischendorf F. The lymphatic system and its history. *Biochem Exp Biol*. 1978;14(1):86–97.
 58. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of lymphatic system in the seventeenth century. Part I: the early history. *Acta Chir Belg*. 2016; 116(4), 260-6.
 59. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of the lymphatic system in the seventeenth century. Part II: the discovery of Chyle vessels. *Acta Chir Belg*. 2016;116(5):329-35.
 60. Leeds SE. Three centuries of history of the lymphatic system. *Surg Gynecol Obstet* . 1977;144(6):927–34.
 61. Sokolowska-Pituchowa J. History of studies on the lymphatic system. *Folia Morphol (Warsz)*. 1969;28(2):161–71.
 62. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
 63. Swartz MA. The physiology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;50(1):3–20.
 64. Greene AK, Slavin SA, Brorson H. Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment. Switzerland: Springer; 2013.
 65. Thibodeau GA, Thibodeau KT, Patton KT. Estructura y función del cuerpo humano. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
 66. Greene AK, Schook CC. Primary Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129(1):221–2.
 67. Slavin SA. Secondary Lymphedema. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer; 2013. p. 79–95.
 68. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol*. 2012 ;30(30):3726–33.
 69. Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, Meijer-Jorna LB, Telinius N, Gallagher PJ, et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health and disease. *Virchows Arch*. 2016;469(1):3–17.
 70. Hesse GE, Nitti MD, Mehrara BJ. Pathophysiology of Lymphedema. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer; 2013.p. 9–18.
 71. Greene AK. Primary Lymphedema. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer;

- 2013.p. 59–77.
72. Arias-Cuadrado A, Lvarez-Vzquez MJ, Martn-Mourelle R, Villarino-Daz Jimnez C. Clínica, clasificacin y estadiaje del linfedema. *Rehabilitacion*. 2010;44 (suppl.1):29–34.
 73. Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Grant FD, Zurakowski D, Greene AK. Primary Lymphedema: Clinical Features and Management in 138 Pediatric Patients. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2419–31.
 74. Ferlay J, Soerjomataram II, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2014;136(5):359–86.
 75. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. Incidència del càncer a Catalunya. Disponible en: <http://cancer.gencat.cat/ca/professionals/estadistiques/incidencia/>
 76. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the Eurocar-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15)2191–205.
 77. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone AS. Lymphedema: A primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *Cancer J Clin*. 2009;59(1):8–24.
 78. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(1):9–17.
 79. Göker M, Devoogdt N, Van de Putte G, Schobbens JC, Vlasselaer J, Van den Broecke R, et al. Systematic review of breast cancer related lymphoedema: making a balanced decision to perform an axillary clearance. *Facts, views Vis ObGyn*. 2013 ;5(2):106–15.
 80. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127(4):392–9.
 81. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335–9.
 82. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown A, Harlow SP, Costantino JP, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010 ;28(suppl 18):LBA505.
 83. Cserni G. Evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology*. 2005;46(6):697–702.
 84. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Española Patol*. 2013; 47(1), 22-32.
 85. Asociación española de Cirujanos. Sociedad Española de Medicina Nuclear, Sociedad Española de Anatomía Patológica. Reunión Nacional Consenso sobre Ganglio Centinela y Cáncer de Mama. Salamanca. 5 de Octubre de 2001.
 86. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al.

- American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30):7703–20.
87. Kataria K, Srivastava A, Qaiser D. What Is a False Negative Sentinel Node Biopsy: Definition, Reasons and Ways to Minimize It? *Indian J Surg*. 2016; 78(5):396–401.
 88. Kim MK, Park HS, Kim JY, Kim S, Nam S, Park S, et al. The clinical implication of the number of lymph nodes harvested during sentinel lymph node biopsy and its effects on survival outcome in patients with node-negative breast cancer. *Am J Surg* [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2017 Jan 2]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961016309540>
 89. Coufal O. The possibility of eliminating axillary dissection in breast cancer patients using neoadjuvant treatment. *Rozhl Chir*. 2016;95(11):381–5.
 90. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology*. 1994;27(2):56–70.
 91. Cuello-Villaverde E, Forner-Cordero I, Forner-Cordero A. Linfedema: métodos de medición y criterios diagnósticos. *Rehabilitación*. 2010; 44: 21-8.
 92. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, Folsom AR. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):981–91.
 93. Coriddi M, Khansa I, Stephens J, Miller M, Boehmler J, Tiwari P. Analysis of factors contributing to severity of breast cancer-related lymphedema. *Ann Plast Surg*. 2015;74(1):22–5.
 94. Hua-Ping H, Jian-Rong Z, Zeng Q. Risk Factors Associated with Lymphedema among Postmenopausal Breast Cancer Survivors after Radical Mastectomy and Axillary Dissection in China. *Breast Care*. 2012;7(6):461–4.
 95. Kocak Z, Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2000;39(3):389–92.
 96. Kwan ML. Risk Factors for Lymphedema in a Prospective Breast Cancer Survivorship Study. *Arch Surg*. 2010;145(11):1055-63.
 97. Rebegea L, Firescu D, Dumitru M, Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2015;110(1):33–7.
 98. Romero Cullerés G, Almendáriz Juárez A. Linfedema después de la cirugía por cáncer de mama. Estudio de la incidencia y factores de riesgo en 113 pacientes. *Rehabilitación*. 2004;38(2):72–7.
 99. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm Edema in Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(2), 96-111.
 100. Chang DW, Masia J, Garza R, Skoracki R, Neligan PC. Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138:209S–218S.
 101. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599–609.
 102. Soran A, Menekse E, Girgis M, DeGore L, Johnson R. Breast cancer-related lymphedema after axillary lymph node dissection: does early postoperative prediction model work? *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1413–9.

103. Ugur S, Arıcı C, Yaprak M, Mesci A. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res.* 2013; 11(2):72-5.
104. Treves N. An evaluation of the etiological factors of lymphedema following radical mastectomy. An analysis of 1,007 cases. *Cancer.* 1957;10(3):444–59.
105. Werner RS, McCormick B, Petrek J, Cox L, Cirrincione C, Gray JR, et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology.* 1991;180(1):177–84.
106. McClure MK, McClure RJ, Day R, Brufsky AM. Randomized controlled trial of the Breast Cancer Recovery Program for women with breast cancer-related lymphedema. *Am J Occup Ther.* 2010;64(1):59–72.
107. Geoffrey EH , Matthew DN, Babak JM. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema : presentation, diagnosis, and treatment.* Switzerland: Springer; 2013. p. 9-31.
108. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a Risk Factor for Developing Postoperative Lymphedema in Breast Cancer Patients. *Breast J.* 2010;16(1):48–54.
109. Ridner SH, Dietrich MS, Kidd N. Breast cancer treatment-related lymphedema self-care: Education, practices, symptoms, and quality of life. *Support Care Cancer.* 2011;19(5):631–7.
110. Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-Extremity Lymphedema and Elevated Body-Mass Index. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2136–7.
111. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The Epidemiology of Arm and Hand Swelling in Premenopausal Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(4):775–82.
112. Lee SH, Min Y-S, Park HY, Jung T-D, Warren A, Brorson H, et al. Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients with Lymphedema Who Survived More than One Year after Surgery. *J Breast Cancer.* 2012;15(4):449.
113. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GKD, Scott-Conner C. The Risk of Developing Arm Lymphedema Among Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis of Treatment Factors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1959–72.
114. Zhu W, Li D, Li X, Ren J, Chen W, Gu H, et al. Association between adjuvant docetaxel-based chemotherapy and breast cancer-related lymphedema. *Anticancer Drugs.* 2017;28(3):350-5.
115. Jung S-Y, Shin KH, Kim M, Chung SH, Lee S, Kang H-S, et al. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(1):91–8.
116. Villanueva T. Radiotherapy: Avoiding lymphedema. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(3):121.
117. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. The Impact of Radiation Therapy on the Risk of Lymphedema After Treatment for Breast Cancer: A Prospective Cohort Study. *Int J Radiat Oncol.* 2014;88(3):565–71.
118. Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncol.* 2007;46(8):1138-42
119. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, Scribner D. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2001 Aug;82(2):329-32.

120. Finegold DN, Baty CJ, Knickelbein KZ, Perschke S, Noon SE, Campbell D, et al. Connexin 47 Mutations Increase Risk for Secondary Lymphedema Following Breast Cancer Treatment. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2382-90.
121. Newman B, Lose F, Kedda M-A, Francois M, Ferguson K, Janda M, et al. Possible Genetic Predisposition to Lymphedema after Breast Cancer. *Lymphat Res Biol.* 2012 Mar;10(1):2-13.
122. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5213-9.
123. Hinrichs CS, Watroba NL, Rezaishiraz H, Giese W, Hurd T, Fassl KA, et al. Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(6):573-80.
124. Böhler FK, Rhomberg W, Doring W. Hypertension as risk factor for increased rate of side effects in the framework of breast carcinoma irradiation. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Rontgengesellschaft.* 1992;168(6):344-9.
125. Overgaard Zafer Kocak J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol (Madr).* 2000;39(3):389-92.
126. Wang L, Li H-P, Liu A-N, Wang D-B, Yang Y-J, Duan Y-Q, et al. A Scoring System to Predict Arm Lymphedema Risk for Individual Chinese Breast Cancer Patients. *Breast Care.* 2016;11(1):52-6.
127. Basta MN, Wu LC, Kanchwala SK, Serletti JM, Tchou JC, Kovach SJ, et al. Reliable prediction of postmastectomy lymphedema: the Risk Assessment Tool Evaluating Lymphedema. *Am J Surg [Internet].* 2016 Sep 7 [cited 2016 Nov 11]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961016305153>
128. Guia per a la prevenció de Linfedema secundari en el tractament de càncer de mama Pla director d'oncologia. Servei Català de la Salut, Generalitat de Catalunya. Junio 2012. Pàgines 1-40.
129. Federación Española de Cáncer de Mama. Linfedema: prevención y calidad de vida. Madrid: Pfizer;2008.
130. Asociación Española Contra el Cáncer [sede web]. Ejercicios para la prevención del linfedema. Asociación Española Contra el Cáncer. Octubre 2014. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/secuelaslinfedema/prevencioncontrolytratamiento/Paginas/ejercicios.aspx>
131. Nadal MJ. Prevención del linfedema tras el vaciamiento axilar ganglionar en cáncer de mama [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultat de Medicina; 2015.
132. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijten S, Smeets A, Leunen K, et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d5326. doi:10.1136/bmj.d5326.
133. Maclellan RA, Couto RA, Sullivan JE, Grant FD, Slavin SA, Greene AK. Management of Primary and Secondary Lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2015;75(2):197-200.
134. Partsch H. Practical Aspects of Indirect Lymphography and Lymphoscintigraphy. *Lymphat Res Biol.* 2003;1(1):71-4.
135. Maki JH, Neligan PC, Briller N, Mitsumori LM, Wilson GJ. Dark Blood Magnetic Resonance Lymphangiography Using Dual-Agent Relaxivity Contrast (DARC-MRL):

- A Novel Method Combining Gadolinium and Iron Contrast Agents. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2016;45(3):174–9.
136. Neligan P, Masia J, Piller NB. *Lymphedema: complete medical and surgical management.* Boca Raton: CRC Press; 2016.
 137. Javid SH, Anderson BO. Mounting evidence against complex decongestive therapy as a first-line treatment for early lymphedema. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3737–8.
 138. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative Treatment of Lymphoedema of the Limbs. *Angiology.* 1985;36(3):171–80.
 139. Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, Belgrado J-P. The physical treatment of upper limb edema. *Cancer.* 1998;83(S12B):2835–9.
 140. Wittlinger H, Wittlinger D. *Dr. Vodder's Manual Lymph Drainage: A Practical Guide.* Austria: Thieme; 2010.
 141. Godoy JM, Godoy MF. Godoy technique in the treatment of lymphedema for under-privileged populations. *Int J Med Sci.* 2010; 7(2): 68-71.
 142. Godoy JM, Pinto RL, Godoy AC, Godoy MF. Synergistic Effect of Elastic Stockings to Maintain Volume Losses after Mechanical Lymphatic Therapy. *Int J Vasc Med.* 2014: 640189.
 143. Cemal Y, Pusic A, Mehrara BJ. Preventative Measures for Lymphedema: Separating Fact from Fiction. *J Am Coll Surg.* 2011;213(4):543–51.
 144. McNeely M, Magee D, Lees A, Bagnall K. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast cancer Res Treat.* 2004; 86(2):96-106.
 145. Mondry T, Riffenburgh R. Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. *Cancer J.* 2004; 10(1):42-8.
 146. Dayes I, Whelan T, Julian J, Parpia S. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3758-63.
 147. Buragadda S, Alhusaini A, Melam G. Effect of complete decongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. *J Phys Ther Sci.* 2015; 27(9): 2743-48.
 148. Zhang L, Fan A, Yan J, He Y, Zhang H. Combining Manual Lymph Drainage with Physical Exercise after Modified Radical Mastectomy Effectively Prevents Upper Limb Lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2016; 14(2):104-8.
 149. Loprinzi C, Kugler J, Sloan J. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340 (5): 346-50.
 150. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3283–90.
 151. Delanian S, Lefaix JL. 161The association of pentoxifylline and tocopherol is useful in the treatment of human superficial radiation-induced fibrosis (RIF): Preliminary results. *Radiother Oncol.* 1996;40:S43.
 152. Gothard L, Cornes P, Earl J, Hall E, MacLaren J. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy. *Radiother.* 2004

153. Becker C, Vasile J V, Levine JL, Batista BN, Studinger RM, Chen CM, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. *Clin Plast Surg.* 2012 Oct;39(4):385–98.
154. Becker C. Autologous Lymph Node Transfers. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(1):28–33.
155. Blum K, Hadamitzky C, Gratz K, Pabst R. Effects of autotransplanted lymph node fragments on the lymphatic system in the pig model. *Breast cancer Res.* 2010;
156. Hadamitzky C, Blum K, Pabst R. Regeneration of autotransplanted avascular lymph nodes in the rat is improved by platelet-rich plasma. *J Vasc Res.* 2009
157. Miranda MG, Pons G, Mirapeix R, Masià J. Intratissue lymphovenous communications in the mechanism of action of vascularized lymph node transfer. *J Surg Oncol.* 2017; 115(1): 27-31.
158. Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M, Harris SR, Hugi MR, et al. Complications of Autologous Lymph-node Transplantation for Limb Lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(5):516–20.
159. Massey M, Gupta D. The incidence of donor-site morbidity after transverse cervical artery vascularized lymph node transfers: The need for a lymphatic surgery national registry. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135(5): 939e-940e.
160. Charles RH. The surgical technique and operative treatment of elephantiasis of the generative organs based on a series of 140 consecutive successful cases. *Ind Med Gaz.* 1901;36(84):205–12.
161. Brorson H. Complete Reduction of Arm Lymphedema Following Breast Cancer—A Prospective Twenty-One Years’ Study. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136 (suppl 4): 134-5.
162. Brorson H. Liposuction Normalizes Lymphedema Induced Adipose Tissue Hypertrophy in Elephantiasis of the Leg—A Prospective Study with a Ten-Year Follow-Up. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136 (suppl 4): 133-4.
163. Masià J, Pons G, Rodríguez-Bauzá E. Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(5):329–35.
164. Yélamos C, Montesinos F, Eguino A, Fernández B, González A. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. *Psiconcología.* 2007; 4(1): 143-63.
165. Penha T, Botter B, Heuts E, Voogd A, von Meyenfeldt M, van der Hulst R. Quality of Life in Patients with Breast Cancer–Related Lymphedema and Reconstructive Breast Surgery. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(6):484–90.
166. Alonso BA. Cuestionario de calidad de vida ULL-27: un instrumento específico para pacientes con linfedema de miembro superior tras cáncer de mama. Adaptación transcultural y validación de su versión española [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2016.
167. Hagrass SAA, Allah ESA, Hassan SAA, Sawy WHE. Improving quality of life for women with arm lymphedema post mastectomy in Zagazig City. *Aust J Basic Appl Sci.* 2012;6:428–42.
168. Ridner SH. Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2005;13(11):904–11.
169. Stout NL, Pfalzer LA, Springer B, Levy E, McGarvey CL, Danoff J V, et al. Breast

- cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Phys Ther*. 2012;92(1):152–63.
170. Chirikos TN, Russell-Jacobs A, Jacobsen PB. Functional Impairment and the Economic Consequences of Female Breast Cancer. *Women Health*. 2002;36(1):1–20.
 171. Gordon L, Scuffham P, Hayes S. Exploring the economic impact of breast cancers during the 18 months following diagnosis. *Psychooncology*. 2007; 16(12): 1130-9.
 172. Shih Y, Xu Y, Cormier J, Giordano S. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(12): 2007-14.
 173. Pérez MA. Portada: Modigliani. [hospitalclinic.org](http://www.hospitalclinic.org/files/EIClinic/ciudadalimfedema/limfed_interior.pdf) [Internet]. Available from: http://www.hospitalclinic.org/files/EIClinic/ciudadalimfedema/limfed_interior.pdf
 174. Greene AK, Slavin SA, Brorson H. The Lymphedema Center and Multidisciplinary Management. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema: presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer; 2013 p. 51–55.
 175. Coward DD. Lymphedema prevention and management knowledge in women treated for breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1999;26(6):1047–53.
 176. Gebruers N, Tjalma W. Clinical feasibility of Axillary Reverse Mapping and its influence on breast cancer related lymphedema: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol*. 2016; 27(4): 287-8.
 177. Paukshto MV, Hadamitzky C, Zaitseva TZ. Best New Investigator Award: Development Update: A Promising Surgical Procedure for Treating Secondary Lymphedema. National Lymphedema Network [Internet]. 2014 [cited 2017 Jan 16];28(1). Available from: <http://www.lymphnet.org/resources/vol-28-no-1-2014-best-new-investigator-award-development-update-a-promising-surgical>.
 178. Huang NF, Okogbaa J, Lee JC, Jha A, Zaitseva TS, Paukshto M V, et al. The modulation of endothelial cell morphology, function, and survival using anisotropic nanofibrillar collagen scaffolds. *Biomaterials*. 2013;34(16):4038–47.
 179. Zhu H, Peng Z, Dai M, Zou Y, Qin F, Chen J, et al. Efficacy and safety of Wuling San for treatment of breast-cancer-related upper extremity lymphoedema: study protocol for a pilot trial. *BMJ Open*. 2016; 6(12): e012515.
 180. Townsend AB, Valle-Ortiz M, Sansweet T. A Successful ED Fall Risk Program Using the KINDER 1 Fall RiskAssessment Tool. *J Emerg Nurs*. 2016;42(6):492–7.
 181. Manuel DG, Tuna M, Perez R, Tanuseputro P, Hennessy D, Bennett C, et al. Predicting Stroke Risk Based on Health Behaviours: Development of the Stroke Population Risk Tool (SPoRT). Obukhov AG, editor. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143342.
 182. Bevilacqua JLB, Kattan MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, et al. Nomograms for Predicting the Risk of Arm Lymphedema after Axillary Dissection in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2580–9.
 183. Ocagne M. *Le calcul simplifié: graphical and mechanical methods for simplifying calculation*. 3rd ed. Los Angeles: MIT Press; 1986.
 184. Kim M, Kim SW, Lee SU, Lee NK, Jung S-Y, Kim TH, et al. A Model to Estimate the Risk of Breast Cancer-Related Lymphedema: Combinations of Treatment-Related Factors of the Number of Dissected Axillary Nodes, Adjuvant Chemotherapy, and Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2013;86(3):498–503.

185. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Minist Sanid y Política Soc. 2010;1-172.
186. Leeuwen M Van, Opmeer B, Zweers E. External validation of a clinical scoring system for the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 85(1): 96-101.
187. Blatchford O, Murray W, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000; 356(9238): 1318-21.
188. Vreeburg E, Terwee C, Snel P, Rauws E. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut.* 1999; 44(3): 331-335.
189. Carvajal A, Centeno C, Watson R. ¿ Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An del Sist.* 2011; 34(1): 1-10.
190. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología clínica: aspectos fundamentales.* 2ªed. Barcelona: Elsevier; 2007.
191. Halkin A, Reichman J, Schwaber M, Paltiel O, Brezis M. Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective. *QJM.* 1998; 91(4): 247-58.
192. Zabalegui Yárnoz A. El rol del profesional en enfermería. *Aquichán.* 2003;3(1):16-20.

ANEXOS

ANEXO 1

Mail de aceptación de trabajar con los creadores del instrumento WMCSS

21/1/2017

Correu de Universitat Internacional de Catalunya Agreement prior to sending info

Agreement prior to sending info

wangling665459 <wangling665459@163.com>

7:26

Per a: Patricia Martínez Jaimez <ptari15@uic.es>

19 de gener de 2017 a les

OK, I agree to cooperation with you

发自我的iPhone

原始邮件发件人: Patricia Martínez Jaimez <ptari15@uic.es>

发送时间: 2017年01月19日 03:10

收件人: 王老师 <wangling665459@163.com>

主题: Re: Agreement prior to sending info

[Text citat amagat]

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=eaaccf95&view=pt&search=inbox&msg=159b5680f3bfb20c&siml=159b5680f3bfb20c>

ANEXO 2

Wannan Medical College Scoring System

Wannan Medical College Scoring System

Predictor variable	Points
Hypertension	
No	0
Yes	1
Surgery on dominant arm	
No	0
Yes	1
Level of ALND	
I	0
II	1
III	2
Radiotherapy	
No	0
Yes (breast/chest wall or lymph node basins)	2
Surgical infection/seroma/early edema	
No	0
Yes	2

ALND = axillary lymph node dissection

ANEXO 3

Datos socio-demográficos y clínicos

CUESTIONARIO DATOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

- NHC:

- Peso:kg

- Servicio de referencia:

- Altura:cm

Unidad Funcional de Mama

- Hipertensión:

Servicio de Cirugía Plástica

Si

- Edad:

No

- Estado civil:

- Características del tumor:

Soltera

- Tamaño tumoral:

Vive en pareja

.....

Casada

- Tipo de tumor:

Separada/Divorciada

Carcinoma ductal infiltrante

Viuda

Carcinoma in situ

- Nivel de estudios:

Carcinoma lobulillar infiltrante

Básicos

Carcinoma tubular

Grado medio

Carcinoma inflamatorio

Grado superior

- Estadío tumoral:

Universitarios

0 I II III IV

Doctorado

- Localización del tumor:

.....

- Tipo de trabajo:

- Estado ganglios:

.....

Positivo

.....

Negativo

.....

- Tipo de cirugía:

Conservadora

Mastectomía

- Complicación postcirugía:

No Sí ¿Cuál?:

.....
.....

- Nº ganglios extraídos:

- Nivel disección axilar:

I

II

III

- Radioterapia:

Sí

No

- Quimioterapia:

Sí

No

- Tratamiento hormonal:

Sí

No

ANEXO 4

Mail solicitud trabajo a NANDA

Dear Sir/Madam,

I am a nurse specialized in lymphedema treatment, also I have a Master Degree in Health Research by International University of Catalonia (Barcelona).

I am writing you because we are working on risk diagnostic for lymphedema (lymphedema risk). We realized that there is no NANDA definition for that diagnosis and we would like to work on it.

I would be very grateful if you could confirm that at the moment there is not any other research group working on it.

Looking forward to hearing from you,

Best regards,

Ms Patricia Martinez

Lymphedema nurse navigator

Clínica Planas (Barcelona, Spain)