

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria

**Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria:
Efectividad y Seguridad de las intervenciones para el manejo del Linfedema**

Autores: Silvia Clelia Chaves¹, Verónica Sanguine¹

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria - Ministerio de Salud de la Nación

Fecha de realización: 3 de julio de 2018

Contacto: dncssyrs@gmail.com



INDICE

Resumen ejecutivo.....	3
Introducción.....	5
Condición de Salud.....	6
Manejo habitual de la enfermedad.....	8
Preguntas de Investigación.....	9
Proceso de Búsqueda y Selección de la Evidencia Científica	12
Principales Características de los Estudios Incluidos, por intervención.....	13
Discusión de los resultados.....	23
Referencias.....	25
Anexos.....	27

Resumen ejecutivo:

Introducción:

Se recibe un pedido de evaluación del tratamiento del linfedema, en relación a su posible incorporación al Programa Médico Obligatorio (PMO).

El Linfedema se define como una acumulación anormal de líquido intersticial y tejido fibroadiposo que ocurre como consecuencia de lesiones, infecciones o anomalías congénitas del sistema de drenaje linfático. En los países desarrollados la mayoría de los casos corresponden a formas de Linfedema Secundario, principalmente asociadas a neoplasias o a sus tratamientos, y entre ellos el cáncer de mama es la causa más frecuente.

Tecnologías evaluadas:

Terapia descongectiva compleja (TDC), Drenaje linfático manual, Terapia de compresión, Ejercicios de reducción linfática, “Kinesio Taping”, Láser de baja intensidad, Cirugía (incluyendo procedimientos escisionales, Procedimientos de liposucción y Procedimientos de reconstrucción linfática)

El comparador utilizado fue el conjunto de tecnologías destinadas al manejo de esta condición que ya se encuentran incluidas en el PMO (ver anexo I)

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios secundarios (revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, informes de ETS). Se incluyeron Revisiones Sistemáticas cuya calidad metodológica fue valorada con la herramienta PRISMA.

Resultados y Comentarios:

Se incluyeron 10 revisiones sistemáticas cuya calidad metodológica fue en general buena. Sin embargo los estudios primarios en los que se basaron dichas revisiones presentan en su gran mayoría importantes deficiencias metodológicas y elevado riesgo de sesgos.

La evidencia en relación a las **intervenciones no invasivas** muestra un grado variable de efectividad de las mismas.

En el caso de la *terapia descongectiva compleja* el cuerpo de la evidencia mostró resultados variables en los distintos estudios. La mayoría de éstos reportaron diferencias no significativas.

El *drenaje linfático manual* combinado con diferentes intervenciones también tuvo resultados heterogéneos en distintos estudios y para diversos desenlaces clínicos. La mayoría fueron no significativos.

Para los desenlaces de calidad de vida, la *fisioterapia en combinación con el ejercicio* tuvo un beneficio estadísticamente significativos para sus componentes físico y mental en el período post tratamiento. El *ejercicio* mostró beneficios estadísticamente significativos también en cuanto a la reducción de volumen del miembro afectado.

En el caso de las *mangas y vendajes compresivos* el resultado fue no significativo desde el punto de vista estadístico en la primera fase del tratamiento, pero sí resultó efectivo en la fase de mantenimiento. En el caso de la *compresión neumática intermitente*, el beneficio del tratamiento compresivo resultó significativo estadísticamente. La intervención denominada *kinesio-taping* no mostró efectividad.

Los resultados del tratamiento con *láser* se mostraron favorables para el desenlace reducción del volumen del miembro afectado, sin consignarse la significación clínica de la intervención, y no significativos para la mejoría del dolor. Las intervenciones no invasivas mencionadas no se asociaron a efectos adversos significativos y fueron bien toleradas por los pacientes.

En cuanto a las distintas **intervenciones quirúrgicas**, se reportaron diferentes grados de efectividad con respecto a los desenlaces analizados. Sin embargo, la heterogeneidad con respecto principalmente a las poblaciones analizadas y severidad de la enfermedad, así como las importantes limitaciones metodológicas de los estudios, dificulta la interpretación de sus resultados.

Los *procedimientos escisionales* en los estudios relevados reportaron beneficios para reducir el volumen pero sólo se emplearon en pacientes con estadíos avanzados de la patología; lo que impide la evaluación de su efectividad o seguridad en otros grupos de pacientes. Se presentaron mayor número de complicaciones en relación a las demás estrategias quirúrgicas.

La evidencia en los *procedimientos de liposucción* muestra que estos fueron aplicados a pacientes con estadíos avanzados de la enfermedad en quienes no se reportaron complicaciones y se halló efectividad en cuanto a la reducción de volumen del miembro afectado como en mejoría en la calidad de vida (aunque el modo de valoración de este último desenlace resultó sumamente heterogéneo). Sin embargo el tiempo de seguimiento de la mayoría de los estudios incluidos impresiona demasiado breve para valorar la efectividad del tratamiento.

En cuanto a los *procedimientos de reconstrucción linfática*, tanto LVA como VLNT la evidencia encontrada mostró efectividad clínica para los desenlaces estudiados de manera más consistente con respecto al resto de las intervenciones; en el caso de las complicaciones, su frecuencia fue muy variable pero no se reportaron eventos adversos severos.

Es probable que los resultados heterogéneos de todas las intervenciones de manera global no justifiquen un cambio de conducta terapéutica en relación a la que se realiza de manera habitual. El beneficio de las intervenciones no invasivas está fuertemente relacionado a la adherencia a largo plazo por parte de los pacientes.

Introducción:

Se recibe el día 26 de Febrero de 2018 el EX-2017-33085460 en donde se solicita la inclusión al PMO de las intervenciones destinadas al tratamiento del linfedema. Se decide realizar una evaluación de las tecnologías solicitadas basada en evidencia científica con el fin de orientar a la toma de decisiones.

En el expediente se constata la existencia de dos informes previos, elaborados uno por la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS) y otro por el Instituto Nacional del Cáncer (INC), éste último con fecha 31 de Julio de 2017, que se adjuntan como anexos al presente informe. (Anexo I)

Se destaca que en la nota de la SSS se consignan como *ya incluídos* en el PMO las siguientes tecnologías sanitarias en relación al tratamiento del linfedema (cita textual- Ver Anexo I):

“. Linfodrenaje: Es el tratamiento principal para descomprimir el miembro afectado.

Dentro del PMO está contemplado como Terapias Fisio-kinésicas (Masoterapia)

. Cuidados de la piel: mantener una piel sana garantiza la no progresión de la enfermedad. El PMO incluye los tratamientos tendientes a cuidar la salud dermatológica.

. Prendas de Compresión y Vendajes, el uso de este tipo de aditamento está previsto en PMO como una ortesis.”

Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran no tener conflictos de interés. Ver Anexo II.

Condición de salud:

El flujo circulatorio del sistema linfático constituye un sistema de baja presión. La captación de fluidos excedentes desde el tejido intersticial comienza en los capilares linfáticos, los cuales confluyen hacia otros vasos de mayor calibre que terminan incorporando su contenido a la circulación sistémica, a través del sistema venoso. ⁽¹⁾

El Linfedema se define como una acumulación anormal de líquido intersticial y tejido fibroadiposo que ocurre como consecuencia de lesiones, infecciones o anomalías congénitas del sistema de drenaje linfático.

De acuerdo a su etiología y presentación, puede clasificarse en primario o secundario.

El Linfedema Primario, es decir el que ocurre sin un factor precipitante, es generalmente debido a condiciones congénitas o hereditarias asociadas con un desarrollo patológico de los vasos linfáticos. Este subtipo se presenta habitualmente durante la niñez pero puede hacerse clínicamente evidente también en adultos.

El Linfedema Secundario ocurre como resultado de otras patologías o tratamientos. Estos incluyen: cáncer y sus tratamientos, infecciones, trastornos inflamatorios, obesidad y formas crónicas de sobrecarga del sistema linfático (insuficiencia venosa crónica, trauma, quemaduras).

Epidemiología

A nivel mundial, la causa más común de linfedema es la filariasis (parasitosis causada por el nemátodo *Wuchereria bancrofti*). Sin embargo, en los países desarrollados la mayoría de los casos se deben a neoplasias o a sus tratamientos.

Ciertas condiciones tales como la edad avanzada y la obesidad incrementan la posibilidad de empeoramiento de los síntomas en los pacientes afectados.

Linfedema asociado al cáncer y a su tratamiento

Ocurre por diferentes mecanismos patogénicos tales como:

- Obstrucción de los vasos o nódulos linfáticos por compresión tumoral.
- Infiltración de los vasos linfáticos por células tumorales.
- Linfadenectomía o disección del sistema linfático durante el tratamiento quirúrgico. Este mecanismo constituye el principal predictor del desarrollo de linfedema en todos los tipos de cáncer.
- Irradiación regional de ganglios linfáticos (en general en combinación con cirugía).
- Fármacos.

La neoplasia más frecuentemente asociada a linfedema es el Cáncer de mama, estimándose que un 17% de las sobrevivientes desarrollarán algún grado de linfedema en el miembro superior, con una incidencia máxima durante los dos primeros años posteriores al diagnóstico.

Adicionalmente a la realización de linfadenectomía, la probabilidad de desarrollo de linfedema post quirúrgico está relacionada a otros factores tales como con el índice de masa corporal (BMI), extensión de la cirugía, localización tumoral, retraso en la cicatrización, infecciones, hematomas o seromas postoperatorios.

Otras neoplasias asociadas a ocurrencia de linfedema incluyen: sarcomas, melanomas de miembros inferiores, cáncer ginecológico, genitourinario y cánceres de cabeza y cuello.

La obesidad constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de linfedema, particularmente en los sobrevivientes al cáncer. ⁽²⁾

Estadificación de la Severidad del Linfedema

Estadio	Hallazgos según escala ISL	Hallazgos según escala Campisi
---------	----------------------------	--------------------------------



I	Acumulación tisular de fluidos con alto contenido proteico, el cual cede con la elevación del miembro.	Ia	Sin aumento evidente del volumen a pesar del deterioro del drenaje linfático.
		Ib	Aumento del volumen reversible mediante la elevación del miembro.
IIa	La elevación del miembro de manera aislada, raramente reduce el aumento de volumen y el signo de godet es evidente.	II	Persistencia leve del aumento de volumen a pesar de la elevación del miembro.
IIb	Consistencia duro-elástica. Puede o no haber godet, a medida que se instala la fibrosis.	III	Aumento de volumen persistente con linfangitis recurrente.
III	Elefantiasis linfostática: el tejido es fibrótico, no hay signo de godet. Desarrollo de cambios tróficos de la piel como engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación, incremento de los pliegues cutáneos, depósitos grasos y papilomatosis.	IV	Cambios fibróticos con pérdida de los reparos anatómicos.
		V	Elefantiasis con deformación del miembro incluyendo papilomatosis diseminada.

ISL: International Society of Lymphology . Modificado de Carl 2017 (3)

Manejo habitual de la enfermedad

A nivel internacional existe consenso sobre la implementación de la terapia descongestiva en dos fases (conocida también como terapia descongestiva compleja, CDT) como tratamiento del linfedema. ⁽⁴⁾ Ésta consiste en ejercicios de bajo nivel de resistencia o en el rango de movimiento activo, higiene meticulosa de piel y faneras, drenaje linfático manual, vendajes compresivos y mangas o medias de soporte. ⁽⁵⁾

A nivel local se plantea que el manejo de esta condición debe ser interdisciplinario. Según el 6to Consenso Latinoamericano para el tratamiento del linfedema, del año 2017, se definen los siguientes objetivos terapéuticos:

Reducción del volumen del linfedema, reducción de la fibrosis asociada, cuidado de piel y faneras, tratamiento precoz y/o prevención de factores agravantes, rehabilitación funcional del miembro afectado, control del dolor y de otras alteraciones neurológicas, reinserción social del paciente y mejoría de la calidad de vida.

Las alternativas terapéuticas propuestas son complementarias entre sí, e incluyen:

1) Tratamiento físico combinado (TFCL) o terapia descongestiva compleja: consta de los siguientes procedimientos:

- Curación de heridas y cuidado de piel y faneras.
- Drenaje linfático manual.
- Presoterapia secuencial.
- Vendaje multicapas (o manga-media elástica).
- Ejercicios miolinfoquinéticos (antes o después de estos procedimientos, cuidando siempre que el paciente se encuentre con el vendaje multicapas o las medias o mangas elásticas colocados).

Estas prácticas terapéuticas deben ser realizadas por un profesional capacitado en el TFCL y tratamiento multidisciplinario del linfedema (médicos, kinesiólogos, profesores de educación física).

Los esquemas terapéuticos se realizan en dos etapas:

a- Etapa intensiva o de ataque (de duración 2 a 4 semanas)

b- Etapa de mantenimiento o sostén

Es importante considerar que las medidas incluidas en la TDC pueden tener poca adherencia por parte de los pacientes, especialmente a largo plazo, lo cual contribuye a la variabilidad en cuanto a su impacto sobre los desenlaces clínicos. ⁽⁷⁾

2) Tratamiento quirúrgico de reducción o reconstructivo, en casos seleccionados.

3) Tratamiento farmacológico con flavonoides y/o cumarinas.

4) Tratamiento psicológico.

5) Tratamiento del dolor.

6) Tratamiento nutricional. ⁽⁶⁾

Pregunta/s de investigación:

Población: pacientes con linfedema secundario (cirugía oncológica previa, afecciones parasitarias) y primario (enfermedades congénitas).

Intervenciones valoradas:

Terapia descongestiva compleja (TDC). La TDC es la forma más común de tratamiento del linfedema. Se estructura en dos fases. La fase 1, que dura entre dos y cuatro semanas, tiene como objetivo la reducción del edema mediante drenaje linfático manual y vendajes compresivos. También en este período se instruye al paciente sobre el cuidado adecuado de la piel y la minimización del riesgo de infecciones, y se indican ejercicios que favorecen el drenaje linfático. Algunos esquemas modificados incluyen en esta etapa el vendaje compresivo o mangas compresivas.

En la fase 2 se coloca una manga compresiva. Es una etapa de mantenimiento de la reducción de volumen alcanzada en la fase 1. Incluye ejercicios, uso de vendaje compresivo o mangas y drenaje linfático auto administrado, y cuidado de la piel. En general en esta fase no se prescribe el drenaje linfático manual a menos que el profesional lo estime necesario. ⁽¹⁾

Drenaje linfático manual: El drenaje linfático manual (DLM) es una técnica manual específica diseñada para reducir el edema mediante el estímulo del drenaje linfático. En ocasiones esta técnica se utiliza sola, pero lo más común es que forme parte de un conjunto de intervenciones denominado Terapia Descongestiva Compleja (TDC). ⁽¹⁾

Terapia de compresión: Dispositivos para compresión (vendajes-"garments": mangas/medias elásticas; compresión neumática). La terapia de compresión ayuda a reducir el líquido intersticial mediante la prevención del reflujo de linfa al espacio intersticial. Esta terapia favorece el efecto natural de bomba que ejercen los músculos sobre la circulación. ⁽¹⁾

Ejercicios de reducción linfática: Los ejercicios de reducción linfática tienen como objetivo específico promover la circulación de la linfa y reducir el edema. Son ejercicios activos, repetitivos y de baja resistencia e impacto. Siempre se realizan con los vendajes de compresión o mangas colocados. Su efecto es el de favorecer el efecto de bomba de los músculos. ⁽¹⁾

"Kinesio Taping": se propone como agregado a la terapia descongestiva compleja. Característica: presión baja sobre la piel, lo que podría mejorar el flujo linfático, por estimular los mecanorreceptores de la piel (estímulo sensitivo y mecánico) y la acción directa del componente elástico sobre el sistema linfático. ⁽⁸⁾

Láser de baja intensidad (sinónimo: terapia de fotobiomodulación): Forma no invasiva de fototerapia que utiliza longitudes de onda de 650 a 1000 nanómetros, que irradian con baja intensidad el tejido blanco. Se propone para reducir procesos inflamatorios, estimular la regeneración vascular y la circulación linfática, y prevenir la fibrosis tisular. Los sitios de aplicación reportados en los estudios clínicos son la región axilar, en la fosa cubital, o en diferentes puntos del miembro afectado. La duración de los tratamientos con esta modalidad oscila entre las 4 y las 12 semanas en la literatura. ⁽⁷⁾

Cirugía:

Las intervenciones quirúrgicas involucradas en el manejo del linfedema incluyen:

- Procedimientos escisionales: consisten en la remoción quirúrgica de tejido adiposo, fibrótico y exceso de piel.
- Procedimientos de liposucción: consiste en la remoción del exceso de tejido graso proteináceo, resultando en reducción del volumen del miembro afectado.
- Procedimientos de reconstrucción linfática:
 - Anastomosis linfo venosa (LVA): apuntan a restaurar la circulación linfática mediante el bypass de la obstrucción y anastomosis de los canales linfáticos funcionantes a las vénulas subdérmicas, de modo de permitir el flujo linfático unidireccional hacia el sistema venoso.
 - Transferencia de ganglios linfáticos vascularizados (VLNT): esta técnica tiene como objetivo promover la linfangiogénesis mediante el trasplante de ganglios linfáticos funcionantes a la zona afectada. Se estima que dichos ganglios liberan factores de crecimiento y adicionalmente actúan como bomba mejorando la circulación linfática. La transferencia se realiza usualmente en bloque con el tejido blando circundante y se anastomosan los vasos linfáticos con los del sitio receptor. ^{(3) (9)}

Comparador:

Se decide tomar como comparador al conjunto de tecnologías sanitarias que se encuentran actualmente incluidas en el PMO para el tratamiento del linfedema acorde a lo informado por la Superintendencia en Servicios de Salud (ver anexo I):

- . Linfodrenaje: contemplado como Terapias Fisio-kinésicas (Masoterapia)
- . Cuidados de la piel: El PMO incluye los tratamientos tendientes a cuidar la salud dermatológica.
- . Prendas de Compresión y Vendajes, previsto en PMO como una Ortesis.

Desenlaces:

Exceso de volumen del miembro afectado: Diferencia entre el volumen del brazo afectado y el no afectado, luego del tratamiento. Esto toma en cuenta los cambios corporales tales como variaciones en el peso corporal. Puede reportarse como aumento o disminución del exceso de volumen. ⁽⁴⁾

Porcentaje de reducción de volumen: proporción de reducción de líquido en relación a la línea de base de exceso de líquido, calculado de la siguiente manera: reducción de volumen dividido por el volumen basal multiplicado por 100. ⁽¹⁾

Circunferencia absoluta del miembro afectado.

Reducción de la circunferencia del miembro afectado.

Resultados reportados por los pacientes: calidad de vida, funcionalidad del miembro, dolor.

Consideraciones sobre desenlaces clínicos:

En el manejo de esta condición, los resultados clínicos relevantes para los pacientes y los profesionales de la salud y las formas de medición de los mismos son aún controversiales. En una encuesta realizada a 421 pacientes australianos con distintos tipos de linfedema se observó que el 60% de los encuestados consideró que la reducción en la hinchazón, la pesadez y la tensión del miembro afectado, así como el aumento de la movilidad eran resultados muy importantes del tratamiento.

La cuantificación de estos resultados se basa fundamentalmente en la medición de los cambios de volumen del miembro afectado. Sin embargo no existe aún consenso sobre el modo de valorar dichos cambios de volumen, lo cual lleva a dificultades en las comparaciones entre publicaciones.
(4)

Consideraciones sobre el reporte de los resultados de ensayos clínicos controlados:

Durante la revisión de la bibliografía se encontraron dos formas distintas de reportar el efecto de las intervenciones para muchos puntos finales: los resultados que surgen de comparar las observaciones *antes y después* de la intervención *dentro de cada grupo* (“*within groups*”), y los provenientes de la comparación *entre grupos* (“*between groups*”). En los casos en que se reportaron ambas comparaciones, se consideraron en esta revisión sólo los resultados entre grupos. Se decidió no incluir las observaciones intra grupos, debido a que éstas no contemplan la comparación entre ramas ni el impacto de la aleatorización de participantes en cuanto a reducción de factores confundidores.

Proceso de Búsqueda y Selección de la Evidencia Científica

Se realizó una búsqueda amplia de bibliografía en Epistemonikos y Medline, utilizando términos de búsqueda y combinaciones que se detallan en la Tabla 1.

Criterios de inclusión: Revisiones sistemáticas, Guías de Práctica Clínica, Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, que incluyan intervenciones para el manejo del linfedema primario y secundario.

Criterios de exclusión: publicaciones con diseños diferentes a los mencionados, en modelos animales, con fecha de publicación anterior a Marzo de 2008. Publicaciones referidas a otros aspectos de la patología, tales como diagnóstico o prevención.

El detalle de la búsqueda de literatura científica realizada y sus resultados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1: Búsqueda y selección de artículos

Buscador/Base de consulta	Filtros Utilizados	Periodo incluido en la Búsqueda	Estrategia/s de Búsqueda	Tipo de Estudio (Diseño)	N°	N° sin Duplicados	Estrategia completa SIN Duplicados	Excluidos luego de evaluación por Título y Abstract	Seleccionados para evaluar texto completo
EPISTEMONIKOS	Revisiones Sistemáticas		ESTRATEGIA 1: lymphedema AND cancer AND treatment. En el buscador Full query: (title:(lymphedema AND cancer AND treatment) OR abstract:(lymphedema AND cancer AND treatment)) 1) (title:(lymphedema AND cancer AND treatment) OR abstract:(lymphedema AND cancer AND treatment))	RS	56	68	141	96	45
			ESTRATEGIA 2: lymphedema AND (children OR pediatric OR lymphangioma) En el buscador: (title:(lymphedema AND (children OR pediatric OR lymphangioma)) OR abstract:(lymphedema AND (children OR pediatric OR lymphangioma)))	RS	1				
			ESTRATEGIA 3: lymphedema treatment NOT cancer En el buscador: (title:(lymphedema treatment NOT cancer) OR abstract:(lymphedema treatment NOT cancer))	RS	21				
Pubmed	RS u otro tipo de estudios Secundarios como GPC. Búsqueda empleando términos Mesh	2008-2018	("Lymphedema/prevention and control"[Mesh] OR "Lymphedema/radiotherapy"[Mesh] OR "Lymphedema/rehabilitation"[Mesh] OR "Lymphedema/surgery"[Mesh] OR "Lymphedema/therapy"[Mesh]) AND ((Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2008/03/11"[PDat] : "2018/03/08"[PDat])		107	107			

Debido al elevado número de investigaciones secundarias recuperadas, el número de intervenciones incluidas en la solicitud y al tiempo y recursos disponibles; se decidió realizar una revisión rápida ("rapid review") y seleccionar los estudios, de acuerdo a la mayor pertinencia para este informe, calidad metodológica, número de estudios primarios incluidos y fecha más actualizada. Basado en este criterio de los 141 trabajos recuperados a través de las distintas estrategias de búsqueda, 45 trabajos fueron evaluados mediante abstract y/o texto completo y se incluyeron finalmente 10 revisiones sistemáticas en este informe.

Valoración de la calidad:

La calidad fue evaluada por dos investigadoras de manera independiente. Se recolectó la siguiente información: diseño del estudio, número de participantes, intervención, desenlaces y resultados.

Se utilizó la lista de cotejo de PRISMA para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas.

En el caso de discrepancias se consultó a un tercer revisor.

Principales Características de los Estudios Incluidos (por intervención)

Terapia desconggestiva compleja

Jeffs 2018: Revisión sistemática que incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados comparados y dos estudios descriptivos no controlados, con fecha de búsqueda hasta Julio de 2016 inclusive. La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se llevó a cabo mediante la herramienta JBI-SUMARI para ECCAs, ensayos cuasi-experimentales y estudios observacionales. Incluyeron estudios en mujeres que desarrollaron linfedema asociado a cáncer de mama. Se consideraron los estudios que incluyeran mujeres que comenzaron tratamiento para el linfedema dentro de los 12 meses de comienzo del edema, y que no se encontraran recibiendo tratamientos para el cáncer (radioterapia, quimioterapia) de manera concomitante. La duración del seguimiento en los estudios incluidos fue breve (post intervención) en la mayoría de los estudios. Solamente 3 realizaron un seguimiento a largo plazo: uno a 6 meses luego de finalizada la intervención, uno a 12 meses y uno a 24 meses luego de terminado el tratamiento. En cuanto a la *Calidad de vida* la evidencia proviene de un ensayo clínico (Dayes 2013).⁽⁴⁾

Drenaje linfático manual: Para esta intervención se incluyen datos de las revisiones sistemáticas de Ezzo (2016)⁽¹⁾ y de Jeffs (2018)⁽⁴⁾.

La revisión de Ezzo incluyó ensayos clínicos randomizados y cuasi-randomizados, cuyos participantes tuvieran linfedema relacionado con cáncer de mama. La fecha de búsqueda fue hasta Mayo de 2013. Se seleccionaron seis ensayos clínicos, con 208 pacientes en total. El período de seguimiento fue inmediatamente post intervención para cinco, y a 12 meses para uno. La revisión de Jeffs fue descripta previamente.

Existe una diversidad de combinaciones tanto en los grupos Intervención como en los comparadores. Se resumen a continuación:

Para drenaje linfático en conjunto con fisioterapia se incluyó 1 estudio que reporta el porcentaje de reducción de volumen, post intervención y a los 3 meses.

Para drenaje linfático manual en conjunto con vendaje compresivo se incluyeron 2 estudios con 83 pacientes en total.⁽¹⁾

Esta misma comparación fue evaluada en la revisión de Jeffs 2018, mediante un ensayo clínico de muy pocos pacientes (n=18) y no se informa la significancia estadística.⁽⁴⁾

Para drenaje linfático manual en conjunto con terapia compresiva en comparación con terapias compresivas con otros tratamientos diferentes del drenaje linfático manual, se evaluaron 3 estudios.⁽¹⁾

Para fisioterapia descongestiva compleja en conjunto con ejercicio de resistencia activo se evaluaron en Jeffs 2018 dos desenlaces, en un ensayo clínico con 40 pacientes: la calidad de vida en su componente físico y la calidad de vida en su componente mental.⁽⁴⁾

Mangas compresivas: su uso fue evaluado por Rogan (2016)⁽¹⁰⁾ en la fase inicial del tratamiento del linfedema. Esta revisión sistemática incluyó ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados (fecha de búsqueda hasta Enero de 2016) publicados en inglés o alemán. Se incluyeron 32 estudios en total, de los cuales 9 fueron ECCAs. La valoración de la calidad de los estudios fue llevada a cabo mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluación del riesgo de sesgos.

El subgrupo para la intervención de interés incluyó 3 ensayos clínicos aleatorizados 132 pacientes.

Compresión neumática intermitente: para esta intervención se tomaron los datos de la Revisión sistemática de Rogan (2016)⁽¹⁰⁾- descrita previamente.

Láser: Se usaron los resultados de las revisiones de Smoot (2014)⁽¹¹⁾ y Lima (2014)⁽¹²⁾

Smoot (2014)⁽¹¹⁾: esta revisión incluyó estudios de pacientes con linfedema secundario a cáncer de mama (fecha de búsqueda hasta Octubre de 2014). En total incluyeron 9 estudios, con 289 pacientes en total, que se valoraron desde el punto de vista de su calidad metodológica con la escala de PEDro (escala desarrollada por Verhagen y colaboradores en el Departamento de Epidemiología, Universidad de Maastricht (Verhagen AP et al (1998), que contiene 11 criterios para la valoración de ensayos clínicos aleatorios (ej. RCTs o CCTs) que se encuentren en la base de datos PEDro: Physiotherapy Evidence Database)

Para los desenlaces reducción del volumen y dolor. Reducción de volumen. Análisis *entre* grupos: Incluyeron 4 estudios con un total de 138 pacientes.

Lima (2014)⁽¹²⁾ Incluyeron 4 estudios con 149 pacientes. Los estudios fueron evaluados desde el punto de vista de su calidad metodológica mediante la escala de PEDro.

De los comparadores usados (láser simulado, ningún tratamiento, compresión neumática intermitente) *ninguno corresponde al tratamiento recomendado como habitual para el linfedema que es la Terapia Descongestiva Compleja.*

Ejercicio: se tomaron los resultados de la revisión de Rogan de 2016.⁽¹⁰⁾ (descrita previamente) Incluyeron 4 estudios con un total de 130 pacientes, evaluaron la Reducción de volumen.

Kinesio-taping: se tomaron los datos de la revisión sistemática de Kasawara 2017⁽⁸⁾.

Esta revisión incluyó 7 estudios con un total de 303 pacientes. La calidad de los estudios fue valorada mediante la escala de PEDro.

Se realizó un metaanálisis con 6 estudios, con un total de 259 pacientes y el desenlace evaluado fue Reducción del linfedema.

Procedimientos quirúrgicos:

Escisionales:

Carl 2017⁽³⁾: Revisión Sistemática de estudios Observacionales con período de búsqueda 2000-2016. Se incluyeron 5 estudios (n 76; 65 linfedema de MI, 11 MS) de alta calidad metodológica evaluada mediante la herramienta MINORS para estudios no aleatorizados, considerando como alta calidad un puntaje >12/16 o >19/24 para estudios no comparativos o comparativos respectivamente.

Se incluyeron Pacientes con linfedema en estadio avanzado. No se realizó síntesis de los resultados dado que reportaron desenlaces diferentes y emplearon distintas técnicas quirúrgicas. Todos los estudios incluídos recomiendan continuar con las co-intervenciones terapéuticas en el período postoperatorio.

Liposucción:

Carl 2017⁽³⁾: Revisión Sistemática de estudios Observacionales con período de búsqueda 2000-2016. Se incluyeron 4 estudios de alta calidad (n 105, miembro superior n 99, miembro inferior n 6). La población se conformó de pacientes con linfedema en estadio avanzado.

Si bien la heterogeneidad en los estudios fue muy baja, el número total de pacientes incluídos es relativamente pequeño. En el estudio con mayor peso relativo en el MA, el seguimiento medio fue de 38 meses, mientras que en el resto fue de 12 meses. Todos los estudios incluídos recomiendan continuar con el uso de prendas compresivas luego de la cirugía.

Procedimientos de Reconstrucción Linfática

- Anastomosis Venolinfática (LVA)

Carl 2017⁽³⁾: Revisión Sistemática de estudios Observacionales, período de búsqueda 2000-2016. Se incluyeron para este procedimiento 10 estudios de alta calidad (n 185) con linfedema de MI (n 74) o MS (n 111). Se realizó Metanálisis sobre los resultados. Los estudios incluyeron pacientes con distintos grados de severidad de la patología; desde leves hasta graves.

Es importante considerar que el tiempo de seguimiento fue muy variable en los distintos estudios, tomando un rango de 6 a 65 meses.

Para algunos desenlaces el número de pacientes incluidos en el MA fue demasiado reducido, lo cual dificulta la interpretación de sus resultados debido a la imprecisión en la estimación de la medida de efecto.

En 11 de los 12 estudios se utilizaron otras intervenciones adicionales como mangas compresivas y fisioterapia.

Basta 2014⁽¹³⁾: Estudios Observacionales. Series de casos, cohortes y 1 CC. El estudio incluyó en total 1619 pacientes con un rango de edad de 7 a 92 años, aunque la mayoría tenían entre 45-60 años. En la gran mayoría de los casos el linfedema era secundario a patología oncológica. Se incluyeron 27 estudios, 20 en los distintos MA.

Se reportó la severidad del linfedema de manera heterogénea. En los estudios que reportaron la severidad mediante la escala ISL, el 50% de los pacientes correspondía al Estadio II, 25% Estadio III y 25% en Estadio I o IV. El seguimiento promedio fue de 3,3 años (con un rango de 8 meses a 10 años). Los pacientes incluidos fueron tratados de manera conservadora previamente, sin éxito.

Limitaciones:

Largo período de tiempo considerado, durante el cual las técnicas pudieron variar en cuanto a su efectividad y seguridad.

El diseño de los estudios incluídos, observacionales, retrospectivos.

Para los desenlaces primarios el MA se realizó sin discriminar los 2 grupos de intervenciones, lo cual puede representar una fuente de importante heterogeneidad clínica.

- **Transferencia de ganglios linfáticos vascularizados (VLNT)**

Basta 2014⁽¹³⁾: Revisión Sistemática de Estudios Observacionales (series de casos, cohortes y 1 estudio de casos y controles). Las características de la RS se mencionan en el apartado de LVA.

Carl 2017⁽³⁾: Revisión Sistemática de estudios Observacionales, período de búsqueda 2000-2016. Se incluyeron para este procedimiento 10 estudios de alta calidad (n 185) con linfedema de MI (n 74) o MS (n 111). Los pacientes incluidos presentaban linfedema en estadios moderados o avanzados. Es importante considerar que el tiempo de seguimiento fue muy variable en los distintos estudios, tomando un rango de 15 a 120 meses.

En 8 de los estudios se realizaron intervenciones postoperatorias como mangas compresivas, TDC o fisioterapia.

Ozturk 2016⁽⁹⁾: Revisión Sistemática en la que se incluyeron 18 estudios observacionales en el análisis, con un total de 305 pacientes. Su calidad fue valorada utilizando la herramienta American Society of Plastic Surgeons (ASPS) guidelines for therapeutic studies que considera distintos niveles de evidencia de acuerdo al diseño del estudio y valora la existencia de riesgo de sesgos. El puntaje medio obtenido en la evaluación de la calidad fue 5,3 (rango 3 a 7) sobre un máximo posible de 8. No se realizó MA debido a la heterogeneidad clínica.

Población: n=305 pacientes con un rango de edad de 13 a 80, en gran parte de los estudios la media de edad fue cercana a los 50 años. En la mayoría de los casos el linfedema era secundario. La estadificación de la severidad fue inconsistente entre los estudios e incluyó varios sistemas de clasificación. La duración de la patología previo a la intervención quirúrgica tuvo un rango de 3 meses a 26 años, con la mitad de los estudios reportando un período mayor a 2 años. El seguimiento postquirúrgico reportado fue de 2 a 132 meses. Los cuidados post operatorios incluyeron drenaje manual, terapia compresiva y elevación de la extremidad; estos fueron mantenidos por 2 a 6 meses luego de la cirugía.

Población Pediátrica

Phillips 2014⁽¹⁴⁾

Revisión sistemática sobre el tratamiento no quirúrgico del linfedema en la población pediátrica. Se incluyeron 8 estudios observacionales de los cuales: 2 fueron reportes clínicos prospectivos (n 24), 2 retrospectivos (n=66) y 4 estudios de casos. Las intervenciones estudiadas incluyeron: drenaje linfático manual, vendaje y diferentes tipos de compresión neumática. Si bien la Revisión Sistemática resulta de buena calidad en cuanto a su elaboración metodológica, los 8 estudios que cumplieron los criterios de inclusión proporcionan un bajo nivel de confianza en sus hallazgos debido a la naturaleza de sus diseños, bajo número de pacientes incluidos y heterogeneidad en las poblaciones estudiadas. Esta evidencia limitada apoya la utilización de terapia compresiva incluyendo la compresión neumática, aunque los parámetros específicos para su aplicación no están definidos.

Tabla 2. Síntesis de Resultados Principales de la evidencia incluida

Intervención	Resultados	Estudio seleccionado (cita y diseño)
Terapia Descongestiva Compleja	Medidas de Efectividad: <i>Exceso de volumen:</i> 3 ECCAs n= 44, 25 y 32 Diferencia no significativa en 2 de los estudios, mientras que en 1 de los estudios no se reporta valor de p. <i>Porcentaje de reducción del exceso de volumen:</i> 3 ECAAs n 44, 25, y 60) post intervención la diferencia no resultó significativa en 1 trabajo, en otro fue significativa y en 1 no se consigna p. Ninguno de los estudios reporta valoración de la magnitud de la diferencia como medida de efecto. Al final del seguimiento ninguno de los tres estudios reporta el análisis de la comparación. <i>Calidad de vida:</i> - <i>componente físico:</i> 1 ECCA (n 31 y 24). Diferencia no significativa ($p>0.05$) post tratamiento. - <i>componente mental:</i> 1 ECCA (n 31 y 24). Diferencia no significativa ($p>0.05$) post tratamiento.	Jeffer 2018 ⁽⁴⁾ RS
Drenaje Linfático Manual (DLM)	1-DLM + fisioterapia vs fisioterapia: 1 estudio (n=86) Medida de efectividad <i>Porcentaje de reducción:</i> no resultó significativo entre grupos ($p=0.66$), seguimiento a 3 meses 2- DLM + vendaje compresivo vs vendaje compresivo: 2 estudios (n= 83) Medidas de Efectividad: <i>Volumen del linfedema:</i> Diferencia de medias: -60.7 ml (IC95% -194.43 a 72.96 ml) <i>Reducción del volumen del miembro:</i> tendencia en favor a la intervención: diferencia de medias: 26.21 ml (IC95% -1.04 a 53.45 ml) <i>Porcentaje de reducción de volumen:</i> diferencia de medias 7.11% (IC95% 1.75 a 12.47%) 3- DLM + terapia de compresión vs Tratamiento no DLM + terapia de compresión (resultados no combinados por heterogeneidad en los comparadores): 1 trabajo (n= 31) Intervención: DLM + manga de compresión vs drenaje linfático simple. Medidas de Efectividad: <i>Reducción de volumen del miembro:</i> resultó estadísticamente significativa en favor de la intervención: diferencia de medias: 47ml IC95% 15.25 a 78.75 ml- el porcentaje de reducción mostró un valor no significativo estadísticamente ($p=0.07$).	Ezzo 2016 ⁽¹⁾ RS

	La intervención fue reportada como segura y bien tolerada en todos los estudios	
Drenaje Linfático Manual + vendaje compresivo	Medida de Efectividad: <i>Porcentaje de reducción del exceso de volumen:</i> 1 ECCA (n= 8 y 10) que no reporta valor de p.	Jefts 2018 ⁽⁴⁾ RS
Fisioterapia descongestiva compleja + ejercicio de resistencia activo	Medida de Efectividad: <i>Calidad de vida -componente físico:</i> 1 ECCA (n=40) p<0.05 post tratamiento <i>Calidad de vida- componente mental:</i> 1 ECCA. (n=40) p<0.05 post tratamiento	Jefts 2018 ⁽⁴⁾ RS
Mangas de Compresión	Medida de Efectividad: <i>Reducción del edema en el miembro afectado:</i> 3 ensayos clínicos (n=132). Se realizó MA de la diferencia de medias estandarizada resultando No significativo desde el punto de vista estadístico: -0.15 (IC95% -0.44 a 0.14) p=0.314, I ² =0%	Rogan 2016 ⁽¹⁰⁾ RS
	Medida de efectividad <i>Mantenimiento de la reducción de volumen del linfedema:</i> se reporta como significativo al año de seguimiento pero sin aportar otros datos.	Ezzo 2016 ⁽¹⁾ RS
Compresión Neumática Intermitente	Medida de efectividad: <i>Reducción del edema en el miembro afectado:</i> se realizó MA que incluyó 2 ECCAs (n 135), diferencia de medias estandarizada: -0.54 IC95% -1.01 a - 0.064. p=0.026, I ² 26.3%; esto corresponde a una reducción de 400 cm ³ .	Rogan 2016 ⁽¹⁰⁾ RS
Láser (fotobiomodulación)	Medida de efectividad: <i>Reducción del volumen:</i> análisis entre grupos: se realizó MA a partir de los datos de 4 estudios (n=69 en cada grupo), diferencia de medias estandarizada -0.62 (-0.97 a -0.28), resultado estadísticamente significativo, equivalente a 90,9 ml de diferencia de reducción en el grupo que recibió láser en comparación con el grupo control. No se menciona la significancia clínica de estos resultados. <i>Reducción del Dolor (evaluado mediante escala analógica visual o escalas numéricas):</i> resultado del MA (3 estudios, n 70) -1.21, IC95% de -4.51 a 2.10 (diferencia en la puntuación de la escala analógica visual), No significativo desde el punto de vista	Smoot (2014) ⁽¹¹⁾ RS

	estadístico, cuando se comparó el láser con otros tratamientos.	
	Medida de efectividad: <i>Reducción del volumen del miembro afectado:</i> 4 estudios controlados (n 149). El efecto en cada estudio fue significativo en favor de láser. No se realizó MA debido a la heterogeneidad en las formas de medición del desenlace. En cuanto a los síntomas (dolor) no hubo diferencias significativas. Limitación: Si bien el efecto en cada estudio resultó significativo en favor de laser, los comparadores empleados (láser simulado, ningún tratamiento, compresión neumática intermitente aislada) no corresponden al tratamiento recomendado como habitual para el linfedema (TDC)	Lima (2014) ⁽¹²⁾ RS
Cirugía Procedimientos Escisionales	Medidas de efectividad: 1. <i>Circunferencia del miembro</i> (1 estudio, n 11): reducción de 21% 2. <i>Reducción del exceso en la circunferencia del miembro</i> (1 estudio, n 15): 52% 3. <i>Reducción del volumen:</i> (1 estudio, n 20) 16% 4. <i>Calidad de vida:</i> reportada en 2 estudios (n 30), ambos comunican mejoría: 93% (seguimiento medio 48 meses) y 45% (seguimiento medio 27.3 meses), respectivamente. Complicaciones: Fueron reportadas en 4 de los 5 estudios, las más frecuentes fueron entumecimiento prolongado, celulitis, dehiscencia de la herida y necesidad de re-injertos. Cuando fue reportada, la frecuencia de complicaciones fue del 39%.	Carl 2017 ⁽³⁾ RS
Cirugía Procedimientos de liposucción	Medida de efectividad: 1. <i>Reducción en el exceso de volumen de la extremidad afectada</i> medido como porcentaje. Se realizó MA (n 105) arrojando una reducción promedio de 96.6% (IC 95% 86.2-107), I2 0%. 2. <i>Calidad de vida:</i> reportada en 3 de los estudios (n 68), los cuales mostraron mejoría en la sensación de bienestar general y disminución de la depresión y ansiedad luego de la cirugía. No se reportaron complicaciones.	
Cirugía Procedimientos de Reconstrucción Linfática	Medida de efectividad: 1. <i>Reducción absoluta de la circunferencia del miembro:</i> 5.8% (IC 95% 0.07-11.5%, I2 62.3%); n 33, 3 estudios. Reducción no significativa Con respecto a este desenlace, el estudio de Weiss	Carl 2017 ⁽³⁾ RS

(Anastomosis Venolinfática, LVA)	(2015), n 177, que no fue incluido en el MA por presentar diferencias en cuanto a la técnica quirúrgica empleada, reportó una reducción de 62.8% 2. <i>Reducción del exceso de circunferencia:</i> 16.1% (95% CI: 2.59–29.6%, I2: 0.0%); n 81, 3 estudios 3. <i>Reducción del exceso de volumen:</i> 33.1% (95% CI: 14.4–51.9%, I2: 40.6%); n 152, 3 estudios 4. <i>Calidad de vida:</i> En 5 de los estudios se reportaron medidas de calidad de vida. 2 estudios (n 52) reportaron elevados niveles de satisfacción (91-95%), 1 estudio (n 20) reportó mejoría en la calidad de vida en el 90% de los pacientes y otro (n 100) mostró una mejoría de los síntomas en 57% de los casos en linfedema de miembro inferior y 96% en miembro superior, un 5º estudio (n 10) reportó un alivio subjetivo en 50% Complicaciones: Se estudió su ocurrencia en 9 estudios, reportándose sólo 2 eventos (dehiscencia de la herida y ulceración parcial de la piel).	
Cirugía LVA	Medidas de efectividad: 1. <i>Reducción del exceso de circunferencia:</i> 48,9% (IC 95% 40,7-57,2), 7 estudios, n 70 2. <i>Reducción absoluta de la circunferencia:</i> 3,31 cm (2.58–4.04). I2 0%, 11 estudios, n 138 3. <i>Reducción absoluta de volumen:</i> 23.6% (21.5–25.7). I2 42%, 2 estudios, n 60. 4. <i>Reducción del exceso de volumen:</i> 56.6% (47.5–65.6). I2 78%, 4 estudios, n 165. <i>Para los desenlaces 2, 3 y 4, las estimaciones sumarias se efectuaron considerando ambas técnicas quirúrgicas en conjunto.</i> Como desenlaces secundarios se registraron: <i>Posibilidad de discontinuar el tratamiento compresivo:</i> 78% <i>Mejoría subjetiva de los síntomas:</i> 100% Complicaciones: se reportaron infección (3,9%, 11 estudios, n 207), linforrea (4,1%, 9 estudios, n 145), necesidad de procedimientos adicionales (10%, 7 estudios, n 80)	Basta 2014 ⁽¹³⁾ RS
Cirugía Transferencia de ganglios linfáticos vascularizados (VLNT)	Medidas de efectividad: 1. <i>Reducción del exceso de circunferencia:</i> 39.5% (95% IC: 36.0–43.0%, I2: 0.0%); n 69, 4 estudios 2. <i>Reducción absoluta de volumen:</i> -4.04% (95% IC: - 23.6 to 15.5%, I2: 74.2%). No significativa, n 32, 2 estudios) 3. <i>Reducción del exceso de volumen:</i> 26.4% (95% IC: - 7.98 a 60.8%, I2: 79.2%); n 77, 4	Carl 2017 ⁽¹³⁾ RS

	estudios 4. <i>Calidad de vida:</i> 4 de los estudios informaron mejoría pero mediante reportes heterogéneos, no se realizó síntesis cuantitativa de este desenlace. Complicaciones: Fueron reportadas en 7 de los estudios incluídos y ocurrieron en aproximadamente el 30% de los casos. Las más frecuentes consistieron en celulitis, linfocele dolor, seroma y linfedema en el sitio donante.	
	Medidas de efectividad: 1. <i>Reducción del exceso de circunferencia:</i> 48,5% (IC95% 35,3-61,6), 4 estudios, n 51) 2. <i>Reducción absoluta de la circunferencia:</i> 3,31 cm (2.58–4.04). I² 0%, 11 estudios, n 138 3. <i>Reducción absoluta de volumen:</i> 23.6% (21.5–25.7). I² 42%, 2 estudios, n 60. 4. <i>Reducción del exceso de volumen:</i> 56.6% (47.5–65.6). I² 78%, 4 estudios, n 165. <i>Para los desenlaces 2, 3 y 4, las estimaciones sumarias se efectuaron considerando ambas técnicas quirúrgicas en conjunto.</i> Como desenlaces secundarios se registraron: <i>Posibilidad de discontinuar el tratamiento compresivo:</i> 56.3% <i>Mejoría subjetiva de los síntomas:</i> 89,2% Se comparó la efectividad entre las dos técnicas quirúrgicas (LVA vs VLNT) para los desenlaces secundarios encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en favor de VLNT (p 0.04) Complicaciones: Infección (7,8%, 4 estudios, n 51), linforrea (7,7%, 14 estudios, n 220), necesidad de procedimientos adicionales (22,6%, 12 estudios, n 155)	Basta 2014 ⁽¹³⁾ RS
	Medidas de efectividad: 1. <i>Cambios en la medida de la circunferencia del miembro afectado o de su volumen:</i> fue la forma de evaluar efectividad en la mayoría de los estudios. Sin embargo, debido a la gran disparidad en la manera de reportar estos desenlaces entre los estudios, no fue posible el análisis mediante medidas sumarias. Todos los trabajos reportaron mejoría del linfedema. Sobre 182 pacientes evaluados a través de circunferencia del miembro, sólo 17 no mostraron cambios. Sobre 114 pacientes evaluados a través de cambios de volumen, 16 no tuvieron resultados favorables. 2. <i>Calidad de vida:</i> 7 estudios reportaron este	Ozturk 2016 ⁽⁹⁾ RS

	desenlace, 2 emplearon encuestas de calidad de vida validadas y 5 utilizaron cuestionarios propios o no informaron el modo de relevar esta información. Sobre 105 pacientes, 98 reportaron elevada satisfacción de los pacientes, con alivio de los síntomas; 7 pacientes no reportaron cambios. 3. <i>Discontinuación de las medidas compresivas</i> (luego de los 6 meses postoperatorios): se informó este desenlace en 81 pacientes, de los cuales el 53% redujeron o discontinuaron el tratamiento compresivo. 4. <i>Reducción episodios infecciosos</i>: Si bien en 7 trabajos se reportó este desenlace, mostrando en el 90% de los casos algún grado de reducción, el reporte se realizó de manera heterogénea por lo que no es posible presentar una estimación sumaria de la magnitud del impacto. Complicaciones principales (sobre 198 pacientes) - En el sitio donante: Retraso en la cicatrización: 4%, seroma/hematoma: 3%, infección 1.6%. - En el sitio receptor: congestión venosa 3%, retraso en la cicatrización 2.5%, seroma 2%, celulitis/infección 1.5%	
Ejercicio	Medidas de efectividad: <i>Reducción de volumen del miembro afectado</i>: se realizó MA incluyendo 4 ECCAs, n130). Diferencia de Medias Estandarizada: - 0.49 (IC95% -0.86 a -0.11. $p=0.01$, $I^2=0\%$), lo cual representa una reducción del edema de 200 cm³. No se menciona la significancia clínica de estos valores.	Rogan 2016 ⁽¹⁰⁾
Kinesio taping	Medidas de efectividad: <i>Reducción del linfedema</i>: (para su medición se utilizó perímetro o volumetría) se realizó MA incluyendo 6 estudios, n 259. No se encontraron diferencias significativas en favor de la intervención. Diferencia de medias estandarizada: 0.12 (IC95% -0.16 a 0.41, I^2 3.5%)	Kasawara 2017 ⁽⁸⁾ RS

Discusión de los resultados

Si bien la calidad metodológica de los estudios secundarios incluidos (revisiones sistemáticas) fue en general buena; los estudios primarios en los que se basaron dichas revisiones presentan en su gran mayoría importantes deficiencias metodológicas y elevado riesgo de sesgos. Este riesgo se explica por varios motivos, entre ellos estudios con escaso número de pacientes, comparadores distintos del manejo habitual, heterogeneidad en las intervenciones, los tiempos acotados de seguimiento.

La evidencia en relación a las **intervenciones no invasivas** muestra un grado variable de efectividad. En el caso de la terapia descongestiva compleja el cuerpo de la evidencia mostró resultados variables en los distintos estudios. La mayoría de éstos fueron no significativos.

El *drenaje linfático manual* combinado con diferentes intervenciones también tuvo resultados variables en distintos estudios y para diversos desenlaces clínicos. La mayoría fueron no significativos.

Para los desenlaces de calidad de vida, la *fisioterapia en combinación con el ejercicio* tuvo resultados estadísticamente significativos para sus componentes físico y mental en el período post tratamiento. El *ejercicio* mostró beneficios estadísticamente significativos también en cuanto a la reducción de volumen del miembro afectado.

En el caso de las *mangas y vendajes compresivos* el resultado fue no significativo desde el punto de vista estadístico en la primera fase del tratamiento, pero sí en la fase de mantenimiento. En la revisión de Ezzo 2016 se reporta que una vez que se consiguió reducción del linfedema, a un año el uso de mangas mantiene la reducción.⁽¹⁾ El beneficio del tratamiento compresivo sí resultó significativo estadísticamente en el caso de la *compresión neumática intermitente*. El metaanálisis de 2 ensayos clínicos aleatorizados tuvo como resultado una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Expresado en volumen, esta reducción del edema corresponde a 400 cm³, no se menciona la significancia clínica de este hallazgo.

La intervención denominada *kinesio-taping* por su parte no mostró resultados que fueran significativos.

Los resultados del tratamiento con *láser* mostró resultados estadísticamente favorables para el desenlace reducción del volumen del miembro afectado, sin consignarse la significación clínica de la intervención, y no significativos para la mejoría del dolor. Se destaca que los comparadores usados en los diferentes ensayos clínicos no incluyeron el manejo habitual.

Las intervenciones no invasivas mencionadas no se asociaron a efectos adversos significativos y fueron bien toleradas por las pacientes. Es probable que los resultados variables de todas las intervenciones de manera global no justifiquen un cambio de conducta terapéutica en relación a la que se realiza de manera habitual.

En cuanto a las distintas **intervenciones quirúrgicas**, los estudios relevados en las revisiones sistemáticas incluyeron casi en su totalidad pacientes con linfedema secundario, con amplios rangos etáreos y distintos estadios de severidad de la patología. Si bien se reportaron diferentes grados de efectividad con respecto a los desenlaces analizados, la heterogeneidad con respecto a los puntos mencionados dificulta la interpretación de sus resultados.

Los *procedimientos escisionales* en los estudios relevados sólo se emplearon en pacientes con estadios avanzados de la patología lo que impide la evaluación de su efectividad o seguridad en

otros grupos de pacientes. Se presentaron mayor número de complicaciones en relación a las demás estrategias quirúrgicas.

La evidencia recuperada en cuanto a *procedimientos de liposucción* muestra que estos fueron aplicados a pacientes con estadios avanzados de la enfermedad en quienes no se reportaron complicaciones y se halló efectividad en cuanto a la reducción de volumen del miembro afectado y mejoría en la calidad de vida (aunque el modo de valoración de este último desenlace resultó sumamente heterogénea). Sin embargo el tiempo de seguimiento de la mayoría de los estudios incluidos impresiona demasiado breve para valorar la efectividad del tratamiento.

En cuanto a los *procedimientos de reconstrucción linfática*, tanto LVA como VLNT la evidencia encontrada mostró efectividad clínica para los desenlaces estudiados de manera más consistente con respecto al resto de las intervenciones; en el caso de las complicaciones, su frecuencia fue muy variable pero no se reportaron eventos adversos severos. Los trabajos analizados estudiaron poblaciones heterogéneas tanto en cuanto a la severidad del linfedema (desde estadio II a IV) como en el tiempo de evolución de la patología previo al tratamiento lo que dificulta la interpretación de la verdadera magnitud de la efectividad lograda.

El presente informe constituye una síntesis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de las intervenciones destinadas al manejo del linfedema. Es necesario considerar que no contempla costos ni recursos necesarios u otros aspectos que pudieran tener impacto sobre el sistema de salud al incorporar o no las intervenciones evaluadas.

Referencias:

1. Ezzo J, Manheimer E, Mc Neely M, Howell D, Weiss R, Johansson K: Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. Cochrane Database Syst Rev. (5) Art. No.: CD003475. DOI: 10.1002/14651858.CD003475.pub2. 2015.
2. Mehrara B, Eidt J, Mills J, Burstein H: Clinical features and diagnosis of peripheral lymphedema. Feb 2018. Post TW ed. UpToDate. Waltham, MA: Uptodate inc. Disponible en <http://www.uptodate.com> (Último acceso 15/06/18).
3. Carl H, Walia G, Bello R, Clarke-Pearson E, Hassanein A y cols: Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. J Reconstr Microsurg. 33(6):412-425. 2017.
4. Jeffs E, Ream E, Talyor C, Bick: Clinical effectiveness of decongestive treatments on excess arm volume and patient-centered outcomes in women with early breast cancer-related arm lymphedema: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep 16(2):453–506. 2018.
5. Romersberg M, Tucker A, Kunsminksi K, Tremback-Ball A: The Effects of Resistance Exercises on Secondary Lymphedema Due to Treatment of Breast Cancer: A Review of Current Literature. Journal of Women's Health Physical Therapy. (41): 91-99. 2017.
6. Ciucci, JL: 6° Consenso Latinoamericano para el Tratamiento del Linfedema: Guía de tratamiento / José Luis Ciucci y cols; Coordinación general de Enrique Angel Peralta. - 1a ed.- Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Nayarit, 2017.
7. Baxter G, Liu L, Petrich S, Gisselman A, Chapple C, Anders J y cols: Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. BMC Cancer (17):833-846, 2017.
8. Kasawara K, Mapa J, Ferreira V, Added M, Shiwa S, y cols: Effects of Kinesio Taping on breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis in clinical trials, Physiotherapy Theory and Practice. 2018.
9. Ozturk CN, Ozturk C, Glasgow M, Platek M, Ashary Z y cols: Free vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: A systematic evidence based review, British Journal of Plastic Surgery (2016), doi: 10.1016/j.bjps.2016.06.022.
10. Rogan S, Taeymans J, Lughinbuel H, Aebi M, Mahnig S y cols: Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat: DOI 10.1007/s10549-016-3919-4. 2016.

11. Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen D: Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. DOI 10.1007/s11764-014-0411-1. 2014.
12. Lima M, Lima J, Andrade M, Bergmann A: Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer: systematic review. *Lasers Med Sci*. 2014. 29(3):1289-95.
13. Basta MN, Gao LL, Wu LC. Operative treatment of peripheral lymphedema: a systematic meta-analysis of the efficacy and safety of lymphovenous microsurgery and tissue transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2014. Apr;133(4):905-13.
14. Phillips JJ, Gordon SJ. Conservative management of lymphoedema in children: a systematic review. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7(4):361-72.

ANEXOS:

ANEXO I - Informes previos (Superintendencia de Servicios de Salud e Instituto Nacional del Cáncer)

Superintendencia de Servicios de Salud:

REF: SOLICITUD DEL LINFEDEMA AL PMO

Visto el proyecto de Ley para la incorporación al PMO de la cobertura integral del “LINFEDEMA” como enfermedad se informa: El Linfedema es una enfermedad crónica, que necesita ser tratada siempre sin excepción, para prevenir posteriores complicaciones irreversibles.

El Linfedema (Linfedema) es el resultado de una falta básica de la función linfática. Su completa curación rara vez es alcanzada. Los tratamientos solo mejoran o enlentecen su progresión.

El Linfedema que no se trata, gradualmente empeora, y no sólo por el aumento del miembro edematizado y hasta doloroso, sino que es proclive al desarrollo de infecciones crónicas, tanto micóticas como bacterianas. La mejor manera de prevenir complicaciones es la información a los pacientes. Estos deben comprender que padecen una enfermedad crónica, y que por el resto de su vida deben adherir al tratamiento indicado.

Respecto a los tipos de Linfedema, fundamentalmente existen dos, el congénitos (1 cada 40.000 nacimientos) y el adquirido, por traumatismos, infecciones y cirugías, siendo este último el de mayor incidencia. (cirugía oncológica mamaria).

Siendo el Linfedema una enfermedad, los estudios diagnósticos y tratamientos, se hayan contemplado dentro de las prestaciones del PMO.

Tratamientos

- . Linfodrenaje Es el tratamiento principal para descomprimir el miembro afectado. Dentro del PMO está contemplado como Terapias Físio-kinesicas (Masoterapia)
- . Cuidados de la piel, mantener una piel sana garantiza la no progresión de la enfermedad. El PMO incluye los tratamientos tendientes a cuidar la salud dermatológica.
- . Prendas de Compresión y Vendajes, el uso de este tipo de aditamento está previsto en PMO como una Ortesis.

Utilizados en combinación estos elementos han demostrado un mejor resultado, para evitar o demorar la progresión de los edemas, evitar las infecciones y prolongar en el tiempo la progresión de la enfermedad. Es vital la información temprana, que el profesional pueda acercar al paciente respecto a hábitos de vida saludable, los cuales ayudaran a mantener los logros generados por los tratamientos instituidos.

No se ha encontrado hasta el momento tratamientos farmacológicos basados en evidencia médica, científicamente demostrable.

Instituto Nacional del Cáncer:

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2017 - Año de las Energías Renovables

Nota Número: NO-2017-15868007-APN-INC#MS

BUENOS AIRES, Lunes 17 de Julio de 2017.

Referencia: EX-2016-04255185-APN-DDMYA#SGP s/Proyecto de Ley s/LINFEDEMA

A: Enrique Hector Rodriguez Chiantore (JGA#MS),

Con Copia A: Luciana Castillo Socol (JGA#MS),

De mi mayor consideración:

JEFE DE GABINETE DE ASESORES

Dr. Enrique RODRÍGUEZ CHIANTORE

S / D.-

Tengo el agrado de dirigirme a Usted, en relación al asunto de la referencia, a efectos de remitirle el informe de este Instituto en relación al LINFEDEMA relacionado al CÁNCER a fin de enriquecer el debate a la luz de la evidencia disponible al momento de discutir el presente proyecto de ley.

INFORME LINFEDEMA RELACIONADO AL CÁNCER

Introducción:

El Linfedema es definido como una acumulación anormal de fluido intersticial y de tejido adiposo debido a una injuria, infección o anomalía congénita del sistema linfático. Desde su fisiopatología, ocurre cuando la sobrecarga en el sistema linfático excede la capacidad de transporte del mismo, resultando en la acumulación de fluido intersticial crónica asociado a la proliferación de células adiposas y depósitos de fibras de colágeno en el tejido adyacente.

Puede clasificarse en primario o secundario dependiendo de su etiología y presentación clínica:

Primario: es aquel debido a condiciones congénitas o adquiridas asociadas a un desarrollo patológico de los vasos linfáticos. Puede manifestarse en recién nacidos hasta 2 años (Linfedema congénito), en la pubertad hasta 35 años (Linfedema precoz) y luego de los 35 años (Linfedema tardío).

Secundario: es aquel relacionado a otras patologías o tratamientos. Incluye el cáncer o su tratamiento, infecciones, enfermedades inflamatorias, obesidad, sobrecarga venosa crónica (insuficiencia venosa, trauma, quemaduras).

Este subtipo es el más frecuente. A nivel mundial, la principal causa es la filariasis o elefantiasis (enfermedad tropical ocasionada por el parásito filarias, transmitida por insectos al humano). En países de mayor desarrollo la causa más frecuente es la relacionada al cáncer y su tratamiento.

Definición del problema:

El Linfedema en relación a patología oncológica o su tratamiento puede deberse a las siguientes causas:

- . Obstrucción de los conductos o ganglios linfáticos debido a compresión tumoral;
- . Infiltración de los conductos linfáticos (linfangitis carcinomatosa);
- . Linfadenectomía (disección nodal linfática): resección quirúrgica de ganglios linfáticos;
- . Radioterapia: irradiación puede ocasionar destrucción de conductos linfáticos.

La causa más común de Linfedema es el relacionado a la linfadenectomía en el cáncer de mama. De acuerdo a una revisión sistemática que incluyó 29.612 mujeres la incidencia fue 17%, principalmente dentro de los dos primeros años luego del diagnóstico oncológico (Di Sipio 2013).

En un metaanálisis de 47 estudios (7779 pacientes), la incidencia de Linfedema en cáncer no mamario fue de 16%. De acuerdo a la patología específica se reportó un 30% en sarcomas, 28% en melanoma de miembros inferiores, 20% en cáncer de origen ginecológico, 10% cáncer genitourinario, 3% en cáncer de cabeza y cuello (Cormier 2010).

La linfadenectomía es el predictor más importante para el desarrollo de Linfedema independientemente del subtipo tumoral. Con respecto al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama específicamente, se enumeran

los factores que aumentan el riesgo basado en los resultados de la revisión sistemática de Di Sipio, 2013:

Disección nodal axilar;

Cantidad de ganglios linfáticos removidos;

Mastectomía en lugar de cirugía conservadora;

Índice de masa corporal alto: la obesidad es considerada un factor de riesgo independiente (Índice de masa corporal >30 vs. 25 tiene un riesgo incrementado 3 veces mayor).

En diferentes guías de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de mama (ASCO, ESMO, NCCN, Consenso St. Gallen), se reconoce la técnica de ganglio centinela como el estándar de cuidado en pacientes axila clínicamente negativa (sin ganglios palpables) por sobre la linfadenectomía axilar.

De acuerdo a estadísticas internacionales, cerca del 60% de los casos se diagnostica en estadio localizado, por lo cual más de la mitad de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama serán candidatas a realizarse este procedimiento en lugar de vaciamiento axilar.

Los resultados de la revisión sistemática de Bromham 2017, que incluye 4 trabajos con 1714 pacientes, afirman que el riesgo de Linfedema disminuye significativamente con la técnica de ganglio centinela vs. linfadenectomía axilar (OR 0.31). Sin embargo la calidad de la evidencia es baja dada la heterogeneidad entre los estudios incluidos.

La incidencia reportada de Linfedema asociada a ganglio centinela es 5,6% vs. 20% luego de linfadenectomía axilar (Di Sipio 2013).

Con respecto a la radioterapia, también incrementa el riesgo de Linfedema y se reconoce como un factor de riesgo adicional luego de una disección nodal. En pacientes con cáncer de mama, se reporta un 38% de incidencia de Linfedema en pacientes irradiadas luego de linfadenectomía axilar.

El Linfedema es una patología relevante entre los sobrevivientes de cáncer, pudiendo afectar su calidad de vida relacionada a la salud (constructo multidimensional que incluye dominios emocional, social, funcional y físico). El impacto en los parámetros de calidad de vida fue reportado en distintos ensayos clínicos, principalmente en pacientes con cáncer de mama. La calidad de estos resultados es cuestionable ya que hay gran variabilidad en los instrumentos utilizados.

El bienestar funcional se ve mayormente afectado en Linfedema de miembros inferiores con respecto al de miembros superiores. En un estudio con 789 pacientes con cáncer ginecológico, 616 completaron el cuestionario sobre bienestar funcional y un 36% desarrolló Linfedema. Estas pacientes tuvieron peor calidad de vida, con un riesgo relativo de 1,2 pero menos del 30% requirió seguimiento médico para el manejo de los síntomas (Dunberger 2013).

Diagnóstico:

El diagnóstico de esta entidad es clínico, basado en los datos de la historia clínica y el examen físico:

hallazgo de edema progresivo sin fóvea (en ausencia de otras causas de edema, por ej. cardiovascular o renal), con engrosamiento del tejido celular subcutáneo (en casos de estadios más avanzados), generalmente unilateral (en relación al antecedente de linfadenectomía). El método que se usa más ampliamente para diagnosticar el Linfedema de las extremidades es la medición de la circunferencia de la extremidad superior mediante el uso de puntos anatómicos específicos.

Los principales diagnósticos diferenciales son la insuficiencia venosa crónica y la trombosis venosa profunda, para lo cual se requiere de una ecografía doppler generalmente para excluirlos.

Los estudios por imágenes se reservan en casos en donde el diagnóstico clínico no es concluyente, por lo cual usualmente no son necesarios. Incluyen la linfogammagrafía, tomografía computada (TC) y resonancia magnética. De éstos, la linfogammagrafía es la menos utilizada ya que el protocolo de su uso no está estandarizado, pero puede aportar información cualitativa del árbol linfático, pudiendo distinguir entre Linfedema primario o secundario. La TC tiene una sensibilidad de 93% y especificidad de 100% (los hallazgos topográficos observados con mayor frecuencia son engrosamiento cutáneo, acumulación de edema subcutáneo y patrón en panal de abejas).

Clasificación clínica: se utiliza el sistema de estadificación de la Sociedad Internacional de Linfología (ILS, siglas en inglés) para caracterizar la severidad del Linfedema. Se combinan dos

criterios clínicos, el endurecimiento del miembro afectado y los cambios observados luego de la elevación del mismo. El estadio I es espontáneamente reversible y normalmente se caracteriza por edema con fovea, aumento en la circunferencia de la extremidad superior y sensación de pesadez. El estadio II se caracteriza por una

consistencia esponjosa del tejido, sin signos de edema con fovea. La fibrosis tisular puede causar luego el endurecimiento de las extremidades y un aumento de tamaño. El estadio III, también llamado elefantiasis linfostática, es el estadio más avanzado, pero se observa con poca frecuencia luego del tratamiento del cáncer de mama.

La severidad basada en la diferencia de volumen se clasifica en: leve (<20% incremento), moderado (20- 40% incremento) y severo (>40% incremento).

Otra clasificación utilizada es la basada en la circunferencia del miembro afectado medido con respecto al no afectado (Sociedad Americana de Terapia Física –APTA-): leve (diferencia <3 cm), moderado (3-5 cm de diferencia) y severo (diferencia >5 cm).

Tratamiento:

El Linfedema es una condición crónica que puede tratarse pero generalmente no es curable. Se considera una entidad frecuentemente difícil de tratar, requiriendo un abordaje multimodal y estrategias de cuidado continuo. La base del tratamiento es la combinación de medidas conservadoras.

No hay evidencia suficiente para recomendar tratamiento preventivo (drenaje linfático manual), basados en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado con 156 pacientes (Devoogdt y col 2011). A 12 meses la tasa de incidencia acumulada no fue estadísticamente diferente entre la intervención vs. el grupo control (24% vs 19%).

Medidas generales de tratamiento: no existe evidencia científica que apoye la eficacia de estas medidas, pero existe consenso en su recomendación, de acuerdo a las guías de la ILS. Incluyen: Automonitoreo, que conlleva la consulta oportuna al médico tratante ante la aparición de cambios de tamaño, en la piel (textura, color, temperatura);

Elevación del miembro afectado y evitar posiciones dependientes de la gravedad por tiempo prolongado (por ej. Piernas cruzadas, posición sentado o de pie);

Dieta y ejercicio: mantener un peso ideal (IMC <30), ya que el sobrepeso es uno de los principales factores predisponentes al desarrollo del Linfedema. El ejercicio físico está recomendado para restaurar el rango de movimiento del miembro luego de una linfadenectomía y puede realizarse de manera segura. Una revisión sistemática (Stuiver, 2015) afirma que no existe evidencia de que el ejercicio de resistencia incremente el riesgo de la aparición o empeore la progresión del Linfedema;

Evitar traumatismos e infecciones de la piel (incluye una higiene adecuada, cuidado de las uñas, uso de cremas, protección y guantes, evitar picaduras de insectos, venopunturas y cualquier tipo de traumatismo);

Evitar la constricción del miembro afectado (por ej. ropas ajustadas).

Fisioterapia: el tipo e intensidad de la fisioterapia (que incluye drenaje linfático manual, terapia descongestiva) y de la terapia compresiva (vendajes, compresión neumática intermitente, fajas compresivas) dependerá del estadio de la enfermedad.

Linfedema leve (estadio 1 ISL), se sugiere fisioterapia (drenaje manual simple, comúnmente autoadministrado) y fajas compresivas. Recomendación grado 2B (condicional, con calidad de evidencia moderada);

Linfedema moderado a severo (estadios 2-3 ISL), se sugiere fisioterapia intensiva en forma de terapia descongestiva completa (que combina drenaje linfático manual más fajas compresivas, empleados en una fase inicial y una fase de mantenimiento). Recomendación grado 2B (condicional, con calidad de evidencia moderada);

Linfedema severo (estadio 3 ISL), podrían beneficiarse además de la compresión neumática intermitente. La evidencia proveniente de un metaanálisis que incluyó 7 ensayos clínicos aleatorizados (287 pacientes) con cáncer de mama, afirma que el Linfedema podría aliviarse con esta terapia pero no hubo diferencias estadísticas significativas con el agregado de la compresión neumática intermitente al drenaje linfático en términos de porcentaje del volumen de reducción del miembro afectado, síntomas subjetivos y movilidad articular (Yi y col, 2014).

Cirugía:

Los pacientes deben ser derivados a consulta quirúrgica ante el fallo del tratamiento conservador. Puede tratarse con procedimientos diseñados para restaurar la circulación linfática como:

Transferencia de ganglios linfáticos: ganglios linfáticos sanos son recolectados de un área donante y posteriormente trasplantados con técnica microquirúrgica al sitio afectado. Es una técnica nueva y con resultados promisorios según una revisión sistemática de 18 estudios (305 pacientes tratados), en donde más del 85% de los pacientes tuvieron mejoría en la circunferencia del miembro o reducción de su volumen (Ozturk 2016);

By pass linfo-venoso: en un estudio prospectivo con 100 pacientes, un 96% tuvieron resultados favorables sintomáticos y un 74% una reducción en su volumen significativa.

En relación a las distintas técnicas (transferencia de ganglios linfáticos, bypass linfo-venoso), se necesita efectuar estudios controlados con un largo seguimiento para establecer una recomendación especialmente en Linfedema en estadio temprano.

Pueden ser necesarios procedimientos para remover el tejido fibroadiposo en algunos pacientes con estadios avanzados de Linfedema, generalmente objetivos estéticos. No existe evidencia que apoye estas intervenciones de forma prospectiva y controlada.

Otros tratamientos:

Fármacos: no existen fármacos recomendados para el tratamiento del Linfedema. Los diuréticos deben ser evitados. Existen resultados contradictorios sobre el uso de los dicumarínicos, por lo cual tampoco están recomendados;

Terapias experimentales: terapia láser “low-level” o láser frío, existe evidencia inconsistente sobre sus beneficios.

Tratamiento de las complicaciones:

Incluye las infecciones cutáneas (celulitis, erisipela, linfangitis), las cuales requieren terapia antibiótica endovenosa en la mayoría de los casos. En aquellos pacientes que presentan 3 o más episodios infecciosos anuales, se sugiere extender el periodo de terapia antibiótica vía oral.

CONCLUSIONES:

El Linfedema secundario a patología tumoral se considera una condición crónica de difícil curación, que afecta la calidad de vida de los portadores sobrevivientes de cáncer.

El factor predictor más importante para su desarrollo es el antecedente de linfadenectomía, independientemente del subtipo tumoral. La mayor incidencia reportada es en el cáncer de mama (17%). Con respecto al cáncer de mama, cerca de la mitad de las pacientes diagnosticadas tendrán estadio localizado con axila clínicamente negativa y serán candidatas a realizarse técnica de ganglio centinela (por lo cual no será necesaria la realización de una linfadenectomía axilar en la mayoría de los casos). La incidencia de Linfedema en las pacientes en las que se realiza la técnica de ganglio centinela es de 5,6%. Por lo tanto, con el estándar de tratamiento actual (tendiente a ser conservador en la estadificación quirúrgica de la axila), así como la incorporación de nuevas técnicas de radioterapia, la incidencia del Linfedema es baja actualmente.

Por último, el diagnóstico de esta entidad es clínico, no requiriendo estudios de complejidad. La base de su tratamiento son las medidas conservadoras y la fisioterapia. En casos de Linfedema sin respuesta al tratamiento, las técnicas quirúrgicas posibles requieren de estandarización y validación de sus resultados en estudios prospectivos con mayor nivel de evidencia.

Bibliografía

Mohler, Mehrara. Clinical features and diagnosis of peripheral lymphedema. UpToDate 2017

Mohler, Mehrara. Clinical staging and conservative management of peripheral lymphedema. UpToDate 2017

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; 14:500.

Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*. 2010; 116:5138– 5149. [PubMed: 20665892]

Ozturk CN, Ozturk C, Glasgow M, et al. Free vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: A systematic evidence based review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69:1234.

Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132:1305

Bromham N1, Schmidt-Hansen M1, Astin M2, Hasler E1, Reed MW3. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 4;1:CD004561. doi: 10.1002/14651858.CD004561.pub3.

Dunberger G, Lindquist H, Waldenstrom AC, Nyberg T, Steineck G, Avall-Lundqvist E. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors--effect on daily life functioning. *Support Care Cancer*. 2013; 21:3063–3070. [PubMed: 23812496]

Consenso Sociedad Internacional de Linfología sobre diagnóstico y tratamiento (2013) Disponible en <http://www.u.arizona.edu/~witte/ISL.htm>

Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, et al. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD009765.

Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, 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.

Yi Shaoa Kang Qib Qing-Hua Zhoua Dian-Sheng Zhonga Intermittent Pneumatic Compression Pump for Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat* 2014;37:170–174

Guías de Práctica Clínica:

ESMO 2015: <http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Primary-Breast-Cancer>

ASCO-2016: <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer/#/9801>

NCCN 2017: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf

Consenso St. Gallen 2017: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406222/>

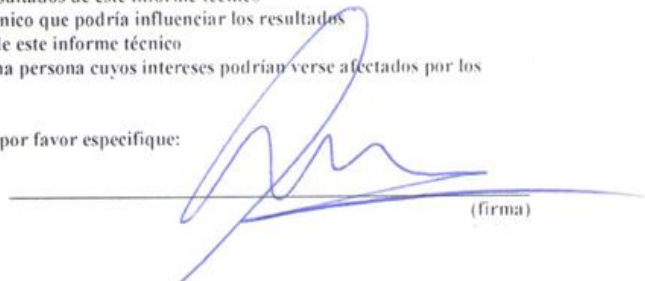
Sin otro particular saluda atte.

ANEXO II- Declaración de conflictos de interés

Yo, _____ Clelia Chaves _____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



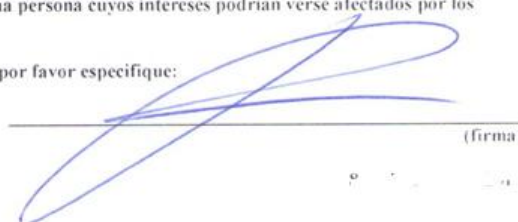
(firma)

03/07/18

Yo, _____ Verónica Sanguine _____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)

03/07/18