Rev Col Med Fis Rehab 2024;34(Supl. 1):e453 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.453

Revisión

Actualización sobre los factores de riesgo en linfedema secundario a cáncer: transformando mitos

Update on risk factors for cancer-related lymphedema: changing the myths

Yudi Milena Rodríguez Mojica[1], **Ángela Suárez Moya**[2]

[1] Especialista en medicina física y rehabilitación. Subespecialista en rehabilitación oncológica. Hospital Central de la Policía Nacional de Colombia, Servicio de Fisiatría, Bogotá D.C., Colombia.
[2] Especialista en medicina física y rehabilitación. Subespecialista en rehabilitación oncológica. Colsanitas, Servicio de Dolor y Cuidado Paliativo, Programa de Soporte Oncológico Bogotá D.C., Colombia.

Resumen

El linfedema relacionado con el cáncer (LRC) se define como la acumulación de linfa a consecuencia de un daño en el sistema linfático. Esta condición tiene una incidencia variable, probablemente debido, por un lado, a su latencia prolongada que requiere un seguimiento minucioso a largo plazo y, por el otro, a la falta de definiciones uniformes utilizadas por los médicos para su diagnóstico. Sin embargo, se ha establecido que existen algunos factores de riesgo prevalentes, tales como la presencia de obesidad, la radioterapia y los tratamientos quirúrgicos que involucran la disección o extirpación de ganglios linfáticos, los cuales tienen una asociación directa con el desarrollo del linfedema. En oposición, la extracción de sangre ipsilateral, las inyecciones, las lecturas de la presión arterial, la movilidad de la extremidad y los viajes en avión no están asociados con aumento del linfedema.

La evidencia expresada en este artículo puede ayudar a educar a los médicos y pacientes sobre los factores de riesgo para el desarrollo de LRC, lo cual promueve que se abandonen recomendaciones sobrevaloradas que pueden llevar a conductas con mayor riesgo.

Palabras clave. Linfedema, cáncer de mama, ganglios linfáticos, rehabilitación, supervivientes de cáncer.

Abstract

Cancer-related lymphedema (CRL) is defined as the accumulation of lymph as a consequence of damage to the lymphatic system. This condition has a variable incidence, probably due, on the one hand, to its prolonged latency that requires careful long-term follow-up and, on the other, to the lack of uniform definitions used by doctors for its diagnosis. However, it has been established that there are some prevalent risk factors, such as the presence of obesity, radiotherapy and surgical treatments involving the dissection or removal of lymph nodes, which have a direct association with the development of lymphedema. In contrast, ipsilateral blood draws, injections, blood pressure readings, limb mobility, and air travel are not associated with increased lymphedema.

The evidence expressed in this article can help educate doctors and patients about the risk factors for the development of CRL, which promotes the abandonment of overvalued recommendations that can lead to higher risk behaviors.

Keywords. Lymphedema, breast cancer, lymph nodes, rehabilitation, cancer survivors.

Citación. Rodríguez Mojica YM, Suárez Moya A. Actualización sobre los factores de riesgo en linfedema secundario a cáncer: transformando mitos. Rev Col Med Fis Rehab. 2024;34(Supl.1):e453. http://doi.org/10.28957/rcmfr.453.

Correspondencia. Yudi Milena Rodríguez Mojica. Correo electrónico: ymrodriguezm@unbosque.edu.co
Recibido. 20.08.24. **Aceptado.** 28.10.24. **Publicado.** 28.11.24.
ISSN impreso. 0121-0041. **ISSN electrónico.** 2256-5655.

http://doi.org/10.28957/rcmfr.453

Introducción

El linfedema relacionado con el cáncer (LRC) es una condición frecuente definida como una afección inflamatoria que es causada por la acumulación de líquido linfático debido a un daño en el sistema linfático[1]. Sin embargo, esta no es una definición estandarizada y la fata de una hace difícil establecer su prevalencia; de este modo, las estimaciones pueden variar entre el 5% y el 83% con diferentes neoplasias malignas. Debido a su alta prevalencia, el cáncer de mama es la causa más común de LRC, y se presume que en Estados Unidos aproximadamente 1 millón de sobrevivientes de cáncer de mama tienen linfedema secundario[2]. Además, el LRC se presenta en aproximadamente 1 de cada 6 pacientes con antecedente de melanoma, sarcoma o cáncer ginecológico o genitourinario[3].

Clásicamente, los factores de riesgo para el desarrollo de LRC se han clasificado en dos grupos: los relacionados con el paciente y los relacionados con el tratamiento; sin embargo, la evidencia actual sugiere que la aparición de esta condición es multifactorial[3,4] y, por tanto, comprender la interacción entre las múltiples variables relacionadas es fundamental para brindar recomendaciones de tratamiento individualizado.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente artículo fue detallar la evidencia actual sobre los factores de riesgo relacionados con la aparición de LRC, centrándose en los mitos desarrollados alrededor del linfedema que pueden limitar los tratamientos.

Definición y diagnóstico

El linfedema es una condición en la cual se acumula un exceso de líquido linfático en los tejidos debido a una disfunción del sistema linfático; este depósito desencadena un proceso de inflamación, fibrosis y cúmulo de tejido adiposo que causa una gran cantidad de síntomas clínicos y, en consecuencia, afecta la calidad de vida de los pacientes[5].

Se han descrito cinco estadios del linfedema: estadio I o fase edematosa, estadio II o fase edematosofibrosa, estadio III o fase fibroesclerosa, estadio IV o fase esclerosa y estadio V o fase elefantiásica[6].

Una historia clínica y un examen físico exhaustivos son suficientes para fundamentar una sospecha clínica de linfedema; sin embargo, las imágenes funcionales del sistema linfático se utilizan cada vez más para establecer un diagnóstico específico, determinar la gravedad de la condición y establecer un enfoque terapéutico, especialmente técnicas de microcirugía que restablecen el drenaje linfático. Para este propósito, en los últimos años se han desarrollado y validado técnicas como la linfografía por resonancia magnética y la linfografía de fluorescencia, así como exámenes de ultrasonidos de ultra alta frecuencia[7].

Factores de riesgo inherentes al paciente

Obesidad

El efecto de la obesidad en el sistema linfático se reconoció inicialmente en 2010 a partir de un estudio desarrollado por Helyer *et al.*[8], quienes demostraron que la probabilidad de LCR en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30 es 2,93 veces (IC95%: 1,03-8,31) mayor que en aquellos con un IMC<25; asimismo, evidenciaron que las pacientes que experimentan grandes fluctuaciones de peso durante y después del tratamiento del cáncer de mama tienen mayor riesgo de LRC[9,10].

La obesidad tiene un impacto negativo en la densidad linfática en el tejido subcutáneo, la proliferación de células endoteliales linfáticas, la permeabilidad linfática, la capacidad de bombeo de los vasos colectores y la eliminación de macromoléculas, lo cual induce a una acumulación de linfa[11]. Se han encontrado cambios patológicos en la estructura y la función linfáticas relacionados con alteraciones en la expresión génica linfática específica (receptor de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos 1 (LYVE-1), Prospero Homeobox 1 (PROX-1), podoplanina y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR3)), la cual está disminuida en ratones obesos[12].

De igual forma, estudios recientes han sugerido que las intervenciones que inhiben las respuestas

Rev Col Med Fis Rehab 2024-34(Supl. 1):e453 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.453

inflamatorias, ya sea farmacológicamente o mediante modificaciones del estilo de vida como el ejercicio aeróbico y la pérdida de peso, mejoran la función linfática y los parámetros metabólicos en ratones obesos[12].

Edad

La edad sigue siendo un factor controvertido, pues algunos investigadores sugieren que los pacientes más jóvenes suelen presentar un cáncer más avanzado y requerir tratamientos más invasivos, lo que conduce a una mayor incidencia de linfedema, mientras que otros creen que el envejecimiento puede causar la disminución de la anastomosis linfático-venosa y reducir la capacidad compensatoria del drenaje linfático[13].

En una revisión sistemática de 26 estudios que incluía 19.396 pacientes, Guliyeva *et al.*[14] encontraron que aunque los estudios presentaron diferentes hallazgos, la mayoría no identificó la edad como un factor de riesgo para el desarrollo de LRC.

Otros factores

Algunos pacientes están genéticamente predispuestos para desarrollar linfedema; de este modo, se han identificado mutaciones en el gen HGF (que codifica el factor de crecimiento de los hepatocitos) y en el gen MET (que codifica su receptor), los cuales son responsables, en parte, del control molecular de la vasculogénesis y la linfangiogénesis linfáticas. Otras mutaciones en el gen GJC2 (que codifica a la conexina 47 conocida como proteína γ2 de unión estrecha) se han asociado a un mayor riesgo de daño al sistema linfático[1].

También se han identificado variantes comunes en la interleucina-4, la interleucina-10 y NFKB2 asociadas significativamente con LRC en mujeres después de una cirugía de cáncer de mama[15].

A pesar de que se han identificado genes candidatos a LRC, los cuales son objeto de análisis para futuras opciones terapéuticas, este campo aún está en perfeccionamiento y requiere mayores estudios.

Factores de riesgo relacionados con el tratamiento para el cáncer

Extirpación de ganglios linfáticos

El vaciamiento de los ganglios axilares (VGA) produce una mayor alteración linfática que la biopsia del ganglio linfático centinela (BGC) y puede cuadriplicar la tasa de LRC[16]; de este modo, se ha establecido que, en general, el riesgo de linfedema después de una BGC es de 3% a 8% según algunos ensayos prospectivos aleatorizados[16,17]. Con respecto al VGA, varios estudios multicéntricos con largos seguimientos (promedio 60 meses) han documentado que el riesgo de LRC varía entre 13% y 60% con este procedimiento[16].

En general, el riesgo de linfedema alcanza su punto máximo entre 12 y 30 meses después de las intervenciones quirúrgicas; sin embargo, el curso temporal varía en función del tratamiento recibido y factores propios de cada paciente. En un estudio de cohorte prospectiva a cinco años, Mcduff *et al.*[18] reportaron que el LRC de aparición temprana (<12 meses después de la intervención) se asoció con VGA (HR: 4,75; p<0,0001) pero no con BGC (HR: 1,21; p=0,55), y que, por el contrario, el linfedema de aparición tardía (>12 meses después de la intervención) se asoció con BGC (HR: 3,86; p=0,0001) y en menor medida con VGA (HR: 1,86; p=0,029). Según estos autores, el riesgo de LRC alcanza su punto máximo entre los seis y los 12 meses en el grupo de VGA sin radioterapia, entre los 18 a 24 meses en el grupo de VGA con radioterapia y entre los 36 y 48 meses en el grupo que recibió una BGC con radioterapia[18]. A largo plazo se ha informado un aumento en el volumen del brazo en el grupo de VGA a los siete años de seguimiento, mientras que el grupo de BGC se mantuvo estable en el tiempo[19].

Actualmente se están investigando activamente técnicas de prevención que se puedan combinar con la cirugía axilar convencional para disminuir el riesgo de LRC. Una de esas estrategias es el mapeo axilar inverso (MAI), el cual busca preservar los ganglios linfáticos identificando por separado los que drenan desde la mama para así mitigar

la incidencia de linfedema. Al respecto, en una revisión sistemática, Ahmed *et al.*[20] encontraron que el linfedema estuvo presente entre el 0% y el 6% de los pacientes sometidos a MAI más BGC y entre el 5,9% y el 24% de los pacientes sometidos a MAI más VGA.

Otra técnica que se ha venido utilizando es el método preventivo de curación microquirúrgica linfática o LYMPHA (por su sigla en inglés); este es un procedimiento quirúrgico que se realiza en el momento de la disección de los ganglios linfáticos con el objetivo de prevenir el linfedema en pacientes de alto riesgo y que, esencialmente, se puede considerar como un bypass profiláctico de uno o más vasos linfáticos seccionados en el momento de la disección del ganglio linfático, con anastomosis al flujo venoso cercano[21]. En un análisis agrupado de 19 estudios con un total de 3.035 pacientes, Johnson *et al.*[22] informaron que la incidencia de linfedema después de VGA más LYMPHA fue de 2,1%, un porcentaje considerablemente menor en comparación con el registrado para VGA solo, que fue del 14,1% (p=0,029). Asimismo, estos autores notificaron una incidencia acumulada agrupada de linfedema del 33,4% en los pacientes sometidos a VGA y radioterapia y del 10,3% en los sometidos a VGA, radioterapia y LYMPHA (p=0,004)[22].

Reconstrucción mamaria

La evidencia disponible muestra que la reconstrucción mamaria tiene impacto sobre el riesgo de LRC. Miller *et al.*[23] analizaron 616 pacientes que recibieron reconstrucción con implantes mamarios y encontraron una reducción en el riesgo de LRC (HR: 0,35; p=0,001). Por su parte, Lee *et al.*[24,] en un estudio en el que revisaron los resultados de mujeres con cáncer de mama que se sometieron a mastectomía y reconstrucción inmediata utilizando un colgajo autólogo o un expansor/implante de tejido entre 2008 y 2013, mostraron que la incidencia de LRC era del 4,2% después de la reconstrucción autóloga y del 9,3% después de la reconstrucción con implantes (HR: 0,39; IC95%: 0,19-0,82; p=0,012)[24]. Por su parte, en un metaanálisis que incluyó 19 estudios con un total de 7.501 pacientes, Siotos *et al.*[25] demostraron que la reconstrucción mamaria se asoció significativamente con menores probabilidades de linfedema (OR: 0,66; IC95%: 0,55-0,79; p<0,001), en comparación con la mastectomía sola o la cirugía conservadora de mama; de igual manera, según estos investigadores, las tasas de linfedema no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes sometidas a reconstrucción mamaria con implantes o autóloga[25].

Estos resultados respaldan la idea de que la reconstrucción mamaria es segura y no tiene un impacto negativo en el riesgo de LRC[16].

Radioterapia

La radioterapia provoca oclusión venosa y destrucción de los vasos linfáticos, por lo cual se ha asociado al desarrollo de linfedema secundario. Se ha demostrado que la radioterapia axilar (RTA) tiene un riego significativo para el desarrollo de LRC, con un OR que varía de 2,7 a 4,4[26]; sin embargo, esta asociación es más baja que la encontrada con las intervenciones quirúrgicas ganglionares.

En el ensayo AMAROS de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer publicado por Bartels *et al.*[27], 1.425 pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos y un ganglio centinela positivo fueron asignados aleatoriamente a VGA o RTA y se encontró que la tasa de LRC a los 5 años fue mayor después del VGA que después de la RTA, ya sea medida por signos clínicos de edema (23% vs. 11%; p<0,0001) o por un aumento de la circunferencia del brazo ≥10% (13% vs. 6%; p=0,0009). En general, según estos autores, el 44,2% de los pacientes informaron linfedema en cualquier punto de tiempo después del VGA en comparación con el 28,6% de los pacientes después de la RTA[27].

La combinación de cirugía de extirpación de ganglios linfáticos y de radioterapia ganglionar puede actuar sinérgicamente para casi duplicar el riesgo de linfedema; además, existen factores que aumentan este riesgo, tales como la extirpación de más ganglios, la extensión extracapsular, el estado ganglionar avanzado, la enfermedad de grado 3 o la recepción de terapia sistémica adyuvante (todos con p<0,02)[28].

El manejo radioterapéutico de pacientes con cáncer de mama incluye varios campos: la radiación

Rev Col Med Fis Rehab 2024-34(Supl. 1):e453 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.453

de mama (RM), la radiación ganglionar regional (RGR), el refuerzo fosa supraclavicular (RSC) y el refuerzo anteroposterior (RAP). Estudios recientes han sugerido que el volumen y la distribución de la irradiación axilar pueden ser los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de linfedema[29]. Mediante un estudio aleatorizado de mujeres tratadas con cirugía conservadora de mama y quimioterapia adyuvante, Donahue *et al.*[30] encontraron que las pacientes tratadas con RGR tenían una tasa más alta de linfedema a los 9,5 años que las pacientes que no la recibieron (8,4% vs. 4,5%; p=0,001)30. En otro estudio, Coen *et al.*[31] demostraron que el riesgo de linfedema a 10 años en pacientes que recibieron RM es de 1,8%, mientras que para las que recibieron RGR es de 8,9% (p=0,001), con lo cual se demuestra el mayor riesgo de LRC cuando se irradian los ganglios axilares.

En cuanto a la RAP, los estudios no han evidenciado un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de linfedema en comparación con la radioterapia RSC sola[29]. Para mitigar el riesgo de la RGR, algunos autores recomiendan que se puede modificar el volumen de tejido irradiado; es decir, evitar la axila disecada, que corresponde con la ubicación de los vasos linfáticos que drenan la extremidad superior[32].

En pacientes con cáncer temprano se utiliza radioterapia intraoperatoria (RIO), una técnica de una sola sesión con irradiación de alta presión de la que se han informado varios beneficios, entre ellos menos dolor y menor disfunción en el brazo[33]. En el estudio TARGIT-A, McEvoy & Feldman[34] reportaron frecuencias de linfedema en brazo o mano del 8% y 4%, respectivamente, cuando la intervención se hizo con RIO y del 9% y 7%, respectivamente, cuando se hizo con RGR.

Quimioterapia

La relación de la quimioterapia con el desarrollo de LRC es todavía controversial. Aunque se ha relacionado la quimioterapia con retención de líquidos en las extremidades, no se han vislumbrado del todo los mecanismos por los cuales pueda generar el LRC. Al respecto, Swaroop *et al.*[35] han reportado un aumento en la incidencia acumulada de linfedema en dos años al 22,76% en pacientes manejados con taxanos. Por su parte, Hidding *et al.*[36] demostraron que las pacientes con cáncer de mama que completaron terapia adyuvante con docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida desarrollaron LRC, el cual impactó de forma significativa su función física; estos resultados también fueron reportados por Swaroop *et al.*[35] en pacientes que recibieron paclitaxel.

La quimioterapia actúa a través de la inducción de muerte celular, la cual activa la inflamación tisular del tejido adyacente como respuesta a la liberación de materiales intracelulares denominados patrones moleculares asociados al daño. Estos materiales, junto a las citocinas proinflamatorias, las quimiocinas y las moléculas de adhesión, generan un desequilibrio en la respuesta inmunitaria, desviándose hacia la ruta de los Th2, y esto desencadena un cambio fenotípico de macrófagos a macrófagos M2 que afectan la vía de regulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) disminuyendo la activación del receptor VEGFR-3 y alterando así la función linfática y la linfangiogénesis[37].

Creencias sobre factores de riesgo asociados al linfedema relacionado con cáncer

¿Puede el ejercicio aumentar el linfedema?

Una práctica frecuente del personal sanitario que atiende pacientes que fueron sometidos a cirugías de extirpación de ganglios linfáticos o mastectomías es aconsejarles a estas personas la restricción de la movilidad del brazo y la limitación de la actividad, especialmente de ejercicios que impliquen fuerza; esto sucede debido a la creencia de que el ejercicio aumenta el riesgo de desarrollar LRC.

En el año 2000, Harris & Niesen-Vertommen[38] fueron los primeros en desafiar públicamente el paradigma prevaleciente de que la carga física del brazo afectado podría exacerbar un LRC existente o desencadenar el desarrollo de uno

nuevo en pacientes que sufren de cáncer de mama. Posteriormente, Schmitz *et al.*[39] llevaron a cabo el estudio "Physical Activity and Lymphedema", un ensayo controlado aleatorizado en el que compararon una intervención de 12 meses de entrenamiento de levantamiento de pesas dos veces por semana frente a la atención convencional y en el cual encontraron que un programa supervisado de levantamiento de pesas de progresión lenta redujo el LRC en un 35%; adicionalmente, estos autores observaron que los pacientes con linfedema que tenían intervención de entrenamiento en fuerza tuvieron menos episodios de agudización de LRC y redujeron los síntomas en comparación con el grupo control; de este modo, concluyeron que un programa de ejercicios aeróbicos y de resistencia prescrito individualmente, inicialmente supervisado y de progresión lenta no estimula ni empeora el LRC.

El estudio WISER[40], el cual fue desarrollado en 2019 e incluyó 351 sobrevivientes de cáncer de mama con sobrepeso y LRC, evaluó un programa de ejercicio aeróbico y resistencia que incluía un programa nutricional para pérdida de peso y una intervención combinada; en esta investigación no se encontraron diferencias significativas en el aumento de LRC entre los grupos a los 12 meses.

Se ha demostrado que el ejercicio físico aumenta el flujo sanguíneo, el gasto cardíaco y la presión arterial, promoviendo así la filtración capilar y la entrada de líquidos y proteínas a los capilares linfáticos; adicionalmente, el ejercicio aumenta la propulsión de la linfa a través de los vasos linfáticos mediante mecanismos intrínsecos y extrínsecos, como el bombeo del músculo esquelético y el bombeo respiratorio, lo cual facilita el retorno de la linfa[41].

Recientemente, algunas revisiones sistemáticas han demostrado que el ejercicio no empeora o estimula el desarrollo de linfedema[42-44]; por tanto, en la práctica actual, para el manejo de LRC se recomienda la actividad física y el retorno a un estilo de vida activo y saludable, y no la inactividad ni evitar el uso de la extremidad.

¿No se puede viajar en avión cuándo se tiene linfedema?

Varios documentos informativos para pacientes con cáncer de mama promueven adaptaciones del estilo de vida que pretenden minimizar el riesgo de linfedema; un factor que se menciona a menudo es el desarrollo de esta condición debido a los viajes en avión. Aunque una altitud de cabina de 8.000 pies no supone un riesgo importante para la salud, la menor presión de la cabina sí puede dar lugar a un LRC como resultado de la diferencia de presión. Los posibles mecanismos incluyen una mayor retención de líquidos en el tejido conectivo, una mayor producción de líquidos en los tejidos blandos y una reducción del retorno de líquidos al sistema linfático a baja presión de cabina a nivel de crucero[45]; no obstante, hay evidencia que contradice esta hipótesis.

En una serie de casos que evaluó la prevalencia de linfedema (medido por bioimpedancia de frecuencia única) antes y después de un viaje aéreo entre Canadá y Australia, Co *et al.*[46] reportaron que este no tuvo efecto significativo en los cambios de volumen en la extremidad superior. Por su parte, Fergunson *et al.*[47] evaluaron más de 3.000 sujetos y llegaron a la conclusión de que los viajes en avión no están asociados con la aparición o el agravamiento del linfedema de las extremidades superiores en pacientes que se han sometido a una cirugía de cáncer de mama, independientemente del número y la duración de los vuelos. La mejor evidencia en la literatura sobre esta tema proviene de una revisión sistemática de 12 estudios publicada en 2018 por Co *et al.*[45], quienes determinaron que el 14,5% de las pacientes que se han sometido a una cirugía de cáncer de mama desarrollan linfedema después de viajar en avión; sin embargo, estos autores no encontraron una correlación estadísticamente significativa entre los viajes en avión y el linfedema.

En teoría, el uso de prendas de compresión puede prevenir el empeoramiento del linfedema preexistente, por lo cual la National Lymphedema Network recomendó en 2011 su uso durante los viajes aéreos para quienes padecen esta condición[48].

Rev Col Med Fis Rehab 2024-34(Supl. 1):e453 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.453

Sin embargo, el uso de prendas de compresión durante los viajes aéreos no está bien estudiado en la literatura, pues la única investigación disponible fue realizada por Graham[49] en 2002 y en esta se reportó que el uso profiláctico de prendas de compresión estaba asociado con el empeoramiento del linfedema, aunque todavía se desconoce la razón subyacente; adicionalmente, el autor concluyó que los viajes aéreos nacionales (<4,5 horas) son de bajo riesgo para el desarrollo de LRC[49].

¿En pacientes sometidos a cirugía de extirpación de ganglios linfáticos, la toma de tensión arterial en la extremidad afectada incrementa el riesgo de linfedema?

Aunque no hay evidencia nivel 1 o 2 que sugiera relación entre mediciones de presión arterial y aumento del volumen de la extremidad y solo se ha descrito en series de casos que indican que la compresión de la extremidad por torniquetes o para medición de la presión arterial favorece el aumento de volumen de la extremidad comprometida[50,51], la advertencia de que durante la toma de signos vitales se evite la compresión de la extremidad en riesgo o con LRC es ampliamente difundida entre los pacientes con historia de disección ganglionar axilar, ya sea por ganglio centinela o vaciamiento. La National Lymphedema Network está en contra de esta recomendación en su discusión de la evidencia, en la cual incluye estudios en los que la presión se considera como parte del tratamiento y el transporte linfático no parece afectarse con aumentos transitorios de la presión, esto reportado en escenarios de investigación de presiones terapéuticas[52]. Además, estudios como el de Showalter *et al.*[53] y Ferguson *et al.*[47] no encontraron que la medición de la presión arterial provocara o empeorara el LRC.

Del mismo modo, pocos estudios acerca del uso de torniquetes en entornos quirúrgicos y LRC han demostrado relación, e incluso estudios retrospectivos que evalúan el uso de torniquetes neumáticos durante cirugía electiva de la mano no han demostrado desarrollo o aumento del LRC al año de seguimiento. A pesar de esto, las opiniones difieren entre profesionales de la salud como mastólogos, enfermeras de oncología y cirujanos de mano, siendo contraindicado su uso para los dos primeros y estando a favor y siendo de uso rutinario para los últimos[50,51].

Las recomendaciones acerca de compresión y LRC de las diversas guías internacionales que consideran que la medición de la presión arterial requiere mayor presión en menor área generando un potencial daño sobre los vasos linfáticos indican que es mejor medir la presión arterial en el lado no afectado mientras sea posible o realizar mediciones aisladas en el brazo en riesgo; sin embargo, estas recomendaciones se basan en reportes o estudios con bajo nivel de evidencia[50,51,54], por tanto, en revisiones de su pertinencia se ha concluido que es preciso no seguir estas recomendaciones, pues pueden generar más inconvenientes y conductas perjudiciales en el seguimiento de estos pacientes[54].

¿La realización de venopunciones o aplicación de inyecciones en una extremidad con linfedema es perjudicial?

Uno de los mayores temores de los pacientes con riesgo o presencia de LRC es la necesidad de punciones cutáneas sobre la extremidad afectada, ya sea para muestras de sangre, infusiones o estudios diagnósticos, que deriven en aumento o desarrollo de LRC[50,51,55].

La fuente histórica de esta recomendación probablemente se remonta a Halstead[56], quien en 1921 planteó la hipótesis de que la infección o infección posquirúrgica era la causa subyacente del edema del brazo después de la cirugía de cáncer de mama, por lo cual se deberían evitar las punciones en la extremidad. Esta precaución se perpetuó gracias a estudios retrospectivos en los que se establecieron relaciones entre mastectomía radical, linfedema, venopunción y episodios de celulitis recurrente por lesiones de la piel, y en los cuales se concluyó que se debía evitar cualquier punción en la piel que resultase en infección[50,51]. Cabe aclarar que estos estudios no establecían relación causal o temporal entre venopunción e infección, y que el único estudio prospectivo que encontró relación entre punción cutánea hospitalaria y linfedema es el de Clark *et al.*[57], quienes midieron la circunferencia del brazo de 188 mujeres con disección axilar en nivel II por un período de 3 años y encontraron que el RR para linfedema fue 2,44 (IC95%: 1,33-4,47) para mujeres que recibieron una punción cutánea intrahospitalaria; sin embargo, se identificó sesgo de recuerdo y no se estableció la relación temporal entre el momento de la punción y el desarrollo de LRC[57].

Algunos investigadores están en contra de considerar las punciones como perjudiciales, por ejemplo Showalter *et al.*[53], quienes en su estudio incluyeron varias formas de punción cutánea como toma de muestras de sangre y cirugía, establecieron que no hay riesgo en diferentes niveles de disección ganglionar; sin embargo, los resultados no fueron significativos. Además, el estudio de Ferguson *et al.*[47] también concluyó que no había evidencia de relación entre las extracciones de sangre y el riesgo de linfedema.

La guía de la National Lymphedema Network[52], al igual que otras guías de equipos clínicos, resalta la importancia de evitar la punción o los traumatismos de la piel de la extremidad en riesgo o con LRC siempre que sea posible, indicando que procedimientos médicos o quirúrgicos aislados no aumentan el riesgo de linfedema de la extremidad. Para pacientes con cirugía bilateral, en este documento se sugiere usar el brazo con menos riesgo; sin embargo, no hay evidencia que indique de manera directa que la punción en presencia de materiales estériles favorezca la presencia de linfedema, como lo reportado en estudios sobre cirugía electiva de mano[51,52] y como sucede con la electromiografía, en donde la principal recomendación es reducir el riesgo de infección optimizando la asepsia y valorando el riesgo-beneficio del estudio, aclarando que la neuroconducción no se ha asociado al desarrollo o aumento de LRC, pero que ante cambios cutáneos crónicos sí puede requerirse un mayor nivel de estímulo, siendo más molesto para el paciente[51,55,58].

Conclusiones

La falta de consenso y de evidencia acerca de los riegos para el desarrollo de LRC genera en los equipos de salud y entre los profesionales de las diferentes disciplinas encargadas del tratamiento y seguimiento de los pacientes propensos a desarrollar esta condición controversias que se trasladan al paciente, ocasionando así temores que están basados en información con bajo nivel de evidencia.

En este sentido, es preciso actualizar las guías internacionales disponibles y valorar, a la luz del nivel de evidencia, el origen y la pertinencia de las recomendaciones con el fin de favorecer la toma de decisiones clínicas por parte de los equipos y disminuir la carga de temor que acompaña al paciente que ha recibido algunas de las modalidades de tratamiento oncológico que se asocian al desarrollo de LRC.

Es importante tener presente que perpetuar recomendaciones sobrevaloradas puede llevar a conductas con mayor riesgo, como acudir a accesos venosos más invasivos o dolorosos, favorecer el inmovilismo de la extremidad, evitar estudios diagnósticos de pertinencia e importancia clínica en el contexto de complicaciones neuromusculares de esta población, limitar el seguimiento de comorbilidades o toxicidades como la hipertensión o restringir la participación del paciente, por lo cual se deben realizar estudios que permitan establecer recomendaciones certeras basadas en la evidencia.

Consideraciones éticas

El presente artículo es una revisión narrativa en la cual la información fue adquirida en fuentes secundarias. En este sentido, las autoras declaran que para esta investigación no se realizaron intervenciones en seres humanos o animales y que, de igual manera, no se exhiben datos que puedan identificar a los pacientes.

Contribución de los autores

Las autoras del presente artículo declaran que participaron en conjunto en la revisión de literatura, la síntesis de la información y la redacción y corrección del manuscrito.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por las autoras.

Financiación

Ninguna declarada las autoras.

Agradecimientos

Ninguno declarado por las autoras.

Referencias

1. Rockson SG, Keeley V, Kilbreath S, Szuba A, Towers A. Cancer-associated secondary lymphoedema. Nat Rev Dis Prim. 2019;5(1):22. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0072-5.

2. Brown S, Campbell AC, Kuonqui K, Sarker A, Park HJ, Shin J, *et al.* The Future of Lymphedema: Potential Therapeutic Targets for Treatment. Curr Breast Cancer Rep. 2023;15(3):233-41. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12609-023-00491-5.

3. Chaput G, Ibrahim M. Cancer-related lymphedema. Can Fam Physician. 2023;69(10):691-5. Disponible en: https://doi.org/10.46747/cfp.6910691.

4. Shen A, Qiang W, Zhang L, Bian J, Zhu F, Zhang Z, *et al.* Risk Factors for Breast Cancer-Related Lymphedema: An Umbrella Review. Ann Surg Oncol. 2024;31(1):284-302. Disponible en: https://doi.org/10.1245/s10434-023-14277-7.

5. Carroll BJ, Singhal D. Advances in lymphedema: An under-recognized disease with a hopeful future for patients. Vasc Med (United Kingdom). 2024;29(1):70-84. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1358863X231215329.

6. Ciucci JL. 6° Consenso latinoamericano para el tratamiento del linfedema: guia de tratamiento. Ciudad Autónima de Buenos Aires: Editorial Nayarit; 2017 [citado octubre 29 de 2024]. Disponible en: http://www.centrociucci.com.ar/descargas/6-Consenso-2017-nuevo3.pdf.

7. Will P, Dragu A, Zuther J, Heil J, Chang DH, Traber J, *et al.* [Evidence of modern diagnostic, conservative, and surgical therapy of secondary lymphoedema]. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2024;56(4):291-300. Disponible en: https://doi.org/10.1055/a-2322-1325.

8. 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. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00855.x.

9. Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC, *et al.* Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;142(1):59-67. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10549-013-2715-7.

10. Pereira de Godoy JM, Pereira de Godoy LM, Guerreiro Godoy MdF. Prevalence of Subclinical Systemic Lymphedema in Patients Following Treatment for Breast Cancer and Association with Body Mass Index. Cureus. 2020;12(3):e7291. Disponible en: https://doi.org/10.7759/cureus.7291.

11. Sudduth CL, Greene AK. Lymphedema and Obesity. Cold Spring Harb Perspect Med. 2022;12(5):a041176. Disponible en: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041176.

12. Kataru RP, Park HJ, Baik JE, Li C, Shin J, Mehrara BJ. Regulation of Lymphatic Function in Obesity. Front Physiol. 2020;11:459. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00459.

13. Shen A, Lu Q, Fu X, Wei X, Zhang L, Bian J, *et al.* Risk factors of unilateral breast cancer-related lymphedema: an updated systematic review and meta-analysis of 84 cohort studies. Support Care Cancer. 2023;31(1):18. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00520-022-07508-2.

14. Guliyeva G, Huayllani MT, Boczar D, Avila FR, Lu X, Forte AJ. Age as a risk factor for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. J Cancer Surviv. 2023;17(1):246-53. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11764-021-00994-z.

15. Leung G, Baggott C, West C, Elboim C, Paul SM, Cooper BA, *et al.* Cytokine candidate genes predict the development of secondary lymphedema following breast cancer surgery. Lymphat Res Biol. 2014;12(1):10-22. Disponible en: https://doi.org/10.1089/lrb.2013.0024.

16. McLaughlin SA, Brunelle CL, Taghian A. Breast cancer-related lymphedema: Risk factors, screening, management, and the impact of locoregional treatment. J Clin Oncol. 2020;38(20):2341-50. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.19.02896.

17. Belmonte R, Messaggi-Sartor M, Ferrer M, Pont A, Escalada F. Prospective study of shoulder strength, shoulder range of motion, and lymphedema in breast cancer patients from pre-surgery to 5 years after ALND or SLNB. Support Care Cancer. 2018;26(9):3277-87. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00520-018-4186-1.

18. Mcduff SGR, Mina AI, Brunelle CL, Salama L, Warren LEG, Abouegylah M, *et al.* Timing of Lymphedema After Treatment for Breast Cancer: When Are Patients Most At Risk? Int J Oncol Biol Phys. 2019;103(1):62-70. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.08.036..

19. Kootstra JJ, Dijkstra PU, Rietman H, de Vries J, Baas P, Geertzen JHB, *et al.* A longitudinal study of shoulder and arm morbidity in breast cancer survivors 7 years after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. Breast Cancer Res Treat. 2013;139(1):125-34. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10549-013-2509-y.

20. Ahmed M, Rubio IT, Kovacs T, Klimberg VS, Douek M. Systematic review of axillary reverse mapping in breast cancer. Br J Surg. 2016;103(3):170-8. Disponible en: https://doi.org/10.1002/bjs.10041.

21. Agarwal S, Garza RM, Chang DW. Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach (LYMPHA) for the prevention of secondary lymphedema. Breast J. 2020;26(4):721-4. Disponible en: https://doi.org/10.1111/tbj.13667.

22. Johnson AR, Kimball S, Epstein S, Recht A, Lin SJ, Lee BT, *et al.* Lymphedema Incidence After Axillary Lymph Node Dissection : Quantifying the Impact of Radiation and the Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach. Ann Plast Surg. 2019;82(4S Suppl 3):S234-41. Disponible en: https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001864.

23. Miller CL, Colwell AS, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Toole JAO, *et al.* Immediate implant reconstruction is associated with a reduced risk of lymphedema compared to mastectomy alone: a prospective cohort study. Ann Surg. 2016;263(2):399-405. Disponible en: https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001128.

24. Lee KT, Bang SI, Pyon JK, Hwang JH, Mun GH. Method of breast reconstruction and the development of lymphoedema. Br J Surg. 2017;104(3):230-7. Disponible en: https://doi.org/10.1002/bjs.10397.

25. Siotos C, Sebai ME, Wan EL, Bello RJ, Habibi M, Cooney DS, *et al.* Breast reconstruction and risk of arm lymphedema development: A meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2018;71(6):807-18. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.01.012.

26. Torgbenu E, Luckett T, Buhagiar MA, Chang S, Phillips JL. Prevalence and incidence of cancer related lymphedema in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2020;20(1):604. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12885-020-07079-7.

27. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, *et al.* Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. J Clin Oncol. 2023;41(12):2159-65. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.01565.

28. McLaughlin SA, Stout NL, Schaverien MV. Avoiding the Swell: Advances in Lymphedema Prevention, Detection, and Management. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020;40:e17-26. Disponible en: https://doi.org/10.1200/EDBK_280471.

29. Ardekani MA, Ghaffari H, Mardi A, Refahi S. A historical literature review on the role of posterior axillary boost field in the axillary lymph node coverage and development of lymphedema following regional nodal irradiation in breast cancer. Reports Pract Oncol Radiother. 2021;26(4):635-46. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5603/RPOR.a2021.0064.

30. Donahue PMC, MacKenzie A, Filipovic A, Koelmeyer L. Advances in the prevention and treatment of breast cancer-related lymphedema. Breast Cancer Res Treat. 2023;200(1):1-14. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10549-023-06947-7.

31. Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, Assaad SI, Powell SN. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(5):1209-15. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04273-6.

32. Strauss JB, Jordan SW, Naoum GE, Fracol ME, Bai J, Flores AM. Breast Cancer-Related Lymphedema: causes, detection, prevention, and treatmemnt. Adv Oncol. 2022;2(1):13-24. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.yao.2022.01.002.

33. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, *et al.* Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. BMJ. 2020;370:m2836. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.m2836.

34. McEvoy MP, Feldman S. Prevention and Treatment of Lymphedema in Breast Cancer. Adv Surg. 2024;58(1):65-77. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.yasu.2024.04.005.

35. Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, *et al.* Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. Breast Cancer Res Treat. 2015;151(2):393-403. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10549-015-3408-1.

36. Hidding JT, Beurskens CHG, van der Wees PJ, Bos WCAM, Nijhuis-van der Sanden MWG, van Laarhoven HWM. Changes in volume and incidence of lymphedema during and after treatment with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in patients with breast cancer. Support Care Cancer. 2018;26(5):1383-92. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00520-017-3907-1.

37. Nurlaila I, Roh K, Yeom CH, Kang H, Lee S. Acquired lymphedema: Molecular contributors and future directions for developing intervention strategies. Front Pharmacol. 2022;13:873650. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.873650.

38. Harris SR, Niesen-Vertommen SL. Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: A series of case reports. J Surg Oncol. 2000;74(2):95-8. Disponible en: https://doi.org/10.1002/1096-9098(200006)74:2%3C95::AID-JSO3%3E3.0.CO;2-Q.

39. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB, Cheville A, Lewis-Grant L, Smith R, *et al.* Weight Lifting for Women at Risk for Breast Cancer-Related Lymphedema : a randomized trial. JAMA. 2010;304(24):2699-705. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2010.1837.

40. Schmitz KH, Troxel AB, Dean LT, DeMichele A, Brown JC, Sturgeon K, *et al.* Effect of Home-Based Exercise and Weight Loss Programs on Breast Cancer-Related Lymphedema Outcomes Among Overweight Breast Cancer Survivors: The WISER Survivor Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(11):1605-13. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2109.

41. Aguilera-Eguía RA, Gutiérrez-Arias R, Zaror C, Seron P. Effectiveness of physical exercise programmes in reducing complications associated with secondary lymphoedema to breast cancer: a protocol for an overview of systematic reviews. BMJ Open. 2023;13(7):e071630. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-071630.

42. Manrique OJ, Bustos SS, Ciudad P, Adabi K, Chen WF, Forte AJ, *et al.* Overview of Lymphedema for Physicians and Other Clinicians: A Review of Fundamental Concepts. Mayo Clin Proc. 2022;97(10):1920-35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.006.

43. Hasenoehrl T, Palma S, Ramazanova D, Kölbl H, Dorner TE, Keilani M, *et al*. Resistance exercise and breast cancer-related lymphedema—a systematic review update and meta-analysis. Support Care Cancer. 2020;28(8):3593-603. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00520-020-05521-x.

44. Wang L, Shi YX, Wang TT, Chen KX, Shang SM. Breast cancer-related lymphoedema and resistance exercise: An evidence-based review of guidelines, consensus statements and systematic reviews. J Clin Nurs. 2023;32(9-10):2208-27. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jocn.16437.

45. Co M, Ng J, Kwong A. Air Travel and Postoperative Lymphedema—A Systematic Review. Clin Breast Cancer. 2018;18(1):e151-5. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.011.

46. Co M, Ng J, Kwong A. Air Travel Safety in Postoperative Breast Cancer Patients: A Systematic Review. Clin Breast Cancer. 2008;18(5):e813-7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.05.003.

47. Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, *et al*. Impact of Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(7):691-8. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5948.

48. National Lymphedema Network (NLN). Air Travel. New York: NLN Medical Advisory Committee; 2011 [citado octubre 30 dde 2024]. Disponible en: https://nlnmembership.com/wp-content/uploads/2022/02/Air.Travel.pdf.

49. Graham PH. Compression prophylaxis may increase the potential for flight-associated lymphoedema after breast cancer treatment. Breast. 2002;11(1):66-71. Disponible en: https://doi.org/10.1054/brst.2001.0370.

50. Cemal Y, Pusic A, Mehrara BJ. Preventative Measures for Lymphedema: Separating Fact from Fiction. J Am Coll Surg. 2011;213(4):543-51.Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.001.

51. Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, Seward CE, Salama L, Taghian AG. Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. Lancet Oncol. 2016;17(9):e392-405. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30204-2.

52. National Lymphedema Network (NLN). Position statement of the National Lymphedema Network: lymphedema risk reduction practices. NLN Medical Advisory Committee; [citado octubre 30 de 2024]. Disponible en: https://lymphnet.org/position-papers.

53. Showalter SL, Brown JC, Cheville AL, Fisher CS, Sataloff D, Schmitz KH. Lifestyle Risk Factors Associated with Arm Swelling Among Women with Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2013;20(3):842-9. Disponible en: https://doi.org/10.1245/s10434-012-2631-9.

54. Bryant JR, Hajjar RT, Lumley C, Chaiyasate K. Clinical Inquiry-In women who have undergone breast cancer surgery, including lymph node removal, do blood pressure measurements taken in the ipsilateral arm increase the risk of lymphedema? J Okla State Med Assoc. 2016 [citado octubre 30 de 2024];109(11):529-31. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29283547.

55. Custodio CM. Electrodiagnosis in Cancer Rehabilitation. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017;28(1):193-203. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.08.010.

56. Halsted WS. Swelling of arm after operations for cancer of breast: elephantiasis chirurgica: its cause and prevention. Bull Johns Hopkins Hosp. 1921;32:309-13.

57. 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. Disponible en: https://doi.org/:10.1093/qjmed/hci053.

58. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Needle EMG in certain uncommon clinical contexts. Muscle Nerve. 2005;31(3):398-9. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mus.20238.