



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Ciencias de la Salud

TESIS DOCTORAL

Drenaje Linfático Manual en la Prevención del
Linfedema en mujeres intervenidas mediante cirugía
con linfadenectomía por cáncer de mama.
Seguimiento a largo plazo.

Helena María Romay Barrero


Directora: Dra. María Teresa Labajos Manzanares
Codirectora: Dra. Inés Martínez Galán

2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Helena María Romay Barrero

 <http://orcid.org/0000-0003-2388-2213>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

**“Drenaje Linfático Manual en la Prevención del
Linfedema en mujeres intervenidas mediante
cirugía con linfadenectomía por cáncer de mama.
Seguimiento a largo plazo”**

Helena María Romay Barrero

Directora: Dra. María Teresa Labajos Manzanares

Codirectora: Dra. Inés Martínez Galán

Málaga, 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D^a María Teresa Labajos Manzanares, Catedrática de Fisioterapia y Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Málaga

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “Drenaje Linfático Manual en la Prevención del Linfedema en mujeres intervenidas mediante cirugía con linfadenectomía por cáncer de mama. Seguimiento a largo plazo” ha sido realizado bajo mi dirección por D^a Helena Romay Barrero y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Málaga a 9 de enero de dos mil diecisiete.

Fdo. Profa. Dra. María Teresa Labajos Manzanares



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



**E.U. de Enfermería y
Fisioterapia de Toledo**

D^a Inés Martínez Galán, Catedrática de Escuela Universitaria del área de Fisioterapia
de la Universidad de Castilla La Mancha

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “Drenaje Linfático Manual en la Prevención del Linfedema en mujeres intervenidas mediante cirugía con linfadenectomía por cáncer de mama. Seguimiento a largo plazo” ha sido realizado bajo mi dirección por D^a Helena Romay Barrero y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Toledo a 9 de enero de dos mil diecisiete.

Fdo. Profa. Dra. Inés Martínez Galán

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Universidad de Castilla-La Mancha

E.U. de Enfermería y Fisioterapia | Avda. Carlos III, s/n | 45071 Toledo
Sitio web: <http://www.uclm.es/to/EUEF/> | Tel.: (+34) 925 268 800 | Fax: (+34) 925 268 811



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A Javi, Pablo y Marcos





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Por fin llega tan ansiado momento, el final de una etapa que ha sido muy enriquecedora, pero también muy larga y dura. Y precisamente si me encuentro en este punto es gracias a un montón de personas que me han ido acompañando y ayudando todos estos años. En estas pocas líneas quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han ayudado y acompañado y que sin ellos la realización de esta tesis no hubiera sido posible.

Con algunos sigo compartiendo momentos, trabajo, inquietudes, juegos, en definitiva vida... y otros me acompañaron un tiempo y todavía los llevo en mi mente y en mi corazón.

En primer lugar, quiero dedicar unas palabras, aunque nunca serán suficientes, a mi familia. Mis padres, Abelardo y Teresa, por su amor sin condiciones, siempre dispuestos a dar todo por sus hijos. Sé que estarás cuidándome siempre papá, te llevo conmigo en el corazón, gracias por enseñarme que la fuerza de voluntad y el trabajo todo lo puede. Mamá, siempre eres ejemplo para mí, sin tu apoyo esto no hubiera salido adelante, de mayor quiero ser como tú. A mi hermana “Kuby” siempre está ahí para sacarme de apuros, por su apoyo. De Raúl no me olvido, calma, sosiego.

Gracias infinitas también a los chicos de mi casa y de mi vida, a Javi la persona que más apoyo me ha brindado durante el proceso de realización de esta Tesis Doctoral, nos conocimos justo cuando todo esto comenzaba. Por su paciencia, su “arte”, comprensión, empeño y ánimo. Por su amor. Gracias. A mis hijos Pablo y Marcos, porque vosotros me habéis estimulado para concluir este trabajo, todo lo hacéis posible, perdón por todo el tiempo que no os he podido dedicar.

Quiero también expresar mi agradecimiento a María Teresa Labajos, directora de esta tesis, por confiar en mí y acogerme, por su paciencia y siempre darme facilidades para poder llegar a buen puerto.

Infinitas gracias a Inés, codirectora en esta tesis, largo camino hemos recorrido juntas hasta llegar hoy aquí, duro esfuerzo. Por su tiempo, mañanas, tardes y noches, siempre disponible. Por su manera de simplificar las cosas, por su intuición, generosidad, por

introducirme en el mundo del razonamiento clínico en mis comienzos como fisioterapeuta, por enseñarme muchas cosas sobre la universidad, por nuestras tertulias eternas, siempre me ayudas a organizar las ideas. Se me hacen pocas las palabras para agradecerle todo su trabajo, amistad y apoyo.

Quiero también expresar un especial agradecimiento a María, quien me introdujo en el mundo del drenaje linfático manual y educó mis manos y pensamiento como fisioterapeuta en mis comienzos, referente, guía y mentora. Por su generosidad, por introducirme también en el mundo de la docencia, dejarme aprender a su lado fue un regalo, compartir viajes, amistad, muy buenos momentos. Por su implicación y entusiasmo en favor de la Fisioterapia, también gracias. A pesar de lo años, espero seguir dentro de su “zona de dolor referido”, me encanta.

A Manolo, por su desinteresada e inestimable ayuda en el ámbito de la estadística. Por tu enorme paciencia después de tantos años, por tus explicaciones con humor, por compartirme a Inés; quedas liberado.

A todos los compañeros que coincidimos en el Hospital Provincial de Toledo durante todos estos años. A Orlando por abrirnos todas las puertas del hospital, no podíamos haber tenido mejor anfitrión, porque fue un honor poder estar a su lado, y siempre estuvo dispuesto a ayudarme, gracias. A Stella, a Miriam, a M^a José, porque sin su participación esto no hubiera sido posible. Al equipo de cirujanos, en especial a Vicente Muñoz Madero, por su interés en el tratamiento del cáncer de mama, por estar dispuesto a participar en estos proyectos e implicar a todos.

A Isabel del Cura por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado, todo lo haces fácil.

No puedo olvidar en esta última etapa a mis compañeros de “equipo” en la Escuela Universitaria de Enfermería y Fisioterapia de Toledo, que me han facilitado todo, así da gusto. Y al resto de miembros que la componen, en especial a mis compañeros de Fisioterapia con los que he compartido pasillo, muchas horas de trabajo, por el interés y el ánimo que me habéis dado. Gracias por los buenos momentos.

Y por supuesto un millón de gracias a todas las mujeres que participaron en el estudio, mujeres valientes, luchadoras, siempre un ejemplo, admirables. Espero que les hayamos servido de ayuda.

Y a todas aquellas personas que han contribuido de alguna manera a la culminación de esta tesis, mi más sincero agradecimiento.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Índice



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
RESUMEN.....	xi
1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 ONCOLOGÍA Y FISIOTERAPIA	1
1.2 MORBILIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	4
1.3 EL LINFEDEMA RELACIONADO CON CÁNCER DE MAMA	6
1.3.1 CONCEPTO.....	6
1.3.2 FISIOPATOLOGÍA.....	7
1.3.3 INCIDENCIA.....	8
1.3.4 FACTORES DE RIESGO.....	9
1.3.5 CLÍNICA Y EVOLUCIÓN	10
1.3.6 DIAGNÓSTICO.....	12
1.3.7 TRATAMIENTO	14
1.4 PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA RELACIONADO CON CÁNCER DE MAMA	18
1.5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	22
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	27
2.1 HIPÓTESIS	27

2.1.1	HIPÓTESIS CONCEPTUAL.....	27
2.1.2	HIPÓTESIS OPERATIVA	27
2.2	OBJETIVOS.....	28
2.2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	28
2.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	28
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	31
3.2	EMPLAZAMIENTO	31
3.3	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	31
3.3.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	32
3.3.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	32
3.4	MUESTRA.....	34
3.4.1	TAMAÑO MUESTRAL	34
3.4.2	MÉTODO DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS. FORMACIÓN DE LOS GRUPOS	35
3.5	DEFINICIONES Y MÉTODOS DE MEDIDA DE LAS VARIABLES.....	35
3.6	INTERVENCIÓN	38
3.7	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO	40
3.8	ESTRATEGIA DE ANÁLISIS.....	43
3.9	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	45
3.10	FINANCIACIÓN.....	45

4	RESULTADOS	49
4.1	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	49
4.2	COMPARABILIDAD DE LOS GRUPOS.....	55
4.3	ANÁLISIS DE EFICACIA DEL DLM PARA PREVENIR EL LMS	58
4.3.1	EFICACIA A LOS 12 MESES.....	60
4.3.2	EFICACIA A LOS 18 MESES	68
4.3.3	EFICACIA A LOS 60 MESES.....	75
4.4	SECUENCIA TEMPORAL DE APARICIÓN DEL LMS.....	77
4.5	EFICACIA DE LAS PAUTAS DE APLICACIÓN DE DLM	79
5	DISCUSIÓN	83
5.1	METODOLOGÍA.....	83
5.2	CARACTERÍSTICAS DE LAS PARTICIPANTES	88
5.3	RELEVANCIA CLÍNICA DEL ESTUDIO	88
5.3.1	EFICACIA DEL DLM PARA PREVENIR EL LMS.....	89
5.3.2	PAUTA ÓPTIMA DE APLICACIÓN DEL DLM PARA PREVENIR EL LMS	93
5.3.3	FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DEL LMS.....	95
5.3.4	SECUENCIA DE APARICIÓN DEL LMS EN AMBOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	97
5.4	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	98
5.5	APLICABILIDAD CLÍNICA E INVESTIGADORA.....	100
5.5.1	APLICABILIDAD CLÍNICA	100

5.5.2 APLICABILIDAD INVESTIGADORA.....	101
6 CONCLUSIONES	105
7 BIBLIOGRAFÍA.....	109
8 ANEXOS	143
8.1 ANEXO 1: INFORMACIÓN ESCRITA SOBRE EL LINFEDEMA Y LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN.....	143
8.2 ANEXO 2: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	145
8.3 ANEXO 3: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	151
8.4 ANEXO 4: CONCESIÓN DE AYUDAS PARA LA FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO. CONSEJERÍA DE SANIDAD. JUNTA DE COMUNIDADES DE CASTILLA – LA MANCHA	155

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Las abreviaturas de los convenios internacionales de unidades de medida y las principales abreviaturas estadísticas no se incluyen en esta relación al existir normas internacionales aceptadas sobre su uso.

CIF: Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y la Salud.

DLM: Drenaje Linfático Manual.

DOCM: Diario Oficial de Castilla - La Mancha.

ES: Educación Sanitaria.

ECAs: Ensayos Clínicos Aleatorios.

FCD: Fisioterapia Descongestiva Compleja.

FNP: Facilitación Neuromuscular Propioceptiva.

GC: Grupo Control.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IT: Incapacidad Temporal.

LMS: Linfedema de Miembro Superior.

MMSS: Miembros Superiores.

NNT: Número de pacientes necesario a tratar.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

YPPLL: *Years of Potential Productive Life Lost.*



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comparación de las características de las participantes del Estudio 1 y Estudio 2.

Tabla 2: Variables y métodos de medida incluidos en el estudio.

Tabla 3: Esquema de los procedimientos y evaluaciones realizadas durante el estudio.

Tabla 4: Características basales del total de participantes incluidas en el estudio.

Tabla 5: Comparación de variables cuantitativas entre los grupos del estudio.

Tabla 6: Comparación de variables cualitativas entre los grupos del estudio.

Tabla 7: Comparación de las incidencias acumuladas de LMS entre los grupos, de 0 a 60 meses.

Tabla 8: Comparación de la incidencia de LMS entre los grupos a los 12 meses.

Tabla 9: Resultados del análisis univariado a los 12 meses para las variables cuantitativas.

Tabla 10: Resultados del análisis univariado a los 12 meses para las variables cualitativas.

Tabla 11: Resultados del análisis univariado a los 12 meses.

Tabla 12: Modelo final del análisis multivariado a los 12 meses mediante Regresión de Cox.

Tabla 13: Riesgo de desarrollar LMS entre ambos grupos a los 12 meses.

Tabla 14: Resultado del análisis univariado a los 18 meses para las variables cuantitativas.

Tabla 15: Resultado del análisis univariado a los 18 meses para las variables cualitativas.

Tabla 16: Resultados del análisis univariado a los 18 meses.

Tabla 17: Modelo final del análisis multivariado a los 18 meses mediante Regresión de Cox.

Tabla 18: Riesgo de desarrollar LMS entre ambos grupos a los 60 meses.

Tabla 19: Modelo final del análisis multivariado a los 60 meses mediante Regresión de Cox.

Tabla 20: Incidencia acumulada de LMS según pauta de aplicación del DLM.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Linfedema global de miembro superior izquierdo (Estadio II) secundario a linfadenectomía axilar en paciente con cáncer de mama.

Figura 2: Linfedema global de miembro superior izquierdo (Estadio II tardío) secundario a linfadenectomía axilar en paciente con cáncer de mama.

Figura 3: Maniobra de DLM en el brazo de una paciente con linfedema de miembro superior.

Figura 4: Vendaje tras tratamiento de DLM en una paciente con un linfedema de miembro superior.

Figura 5: Manguito confeccionado a medida en una paciente con linfedema de miembro superior izquierdo secundario a linfadenectomía axilar por cáncer de mama tras finalizar el tratamiento de fisioterapia.

Figura 6: Medición cirtométrica de miembro superior.

Figura 7: Flujo de participantes a lo largo del estudio.

Figura 8: Diagrama de caja sobre el IMC de las participantes incluidas en el estudio.

Figura 9: Distribución por estratos del IMC según la clasificación de la OMS, de las participantes incluidas en el estudio.

Figura 10: Distribución de las participantes incluidas en el estudio atendiendo a la positividad de los ganglios resecaados.

Figura 11: Comparación mediante diagramas de cajas de las variables cuantitativas entre los grupos.

Figura 12: Función de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo del LMS por grupos, a lo largo de los 60 meses.

Figura 13: Función de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo del LMS por grupos, a los 12 meses.

Figura 14: Condiciones de aplicabilidad del modelo de riesgos proporcionales de Cox, a los 12 meses.

Figura 15: Función de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo del LMS por grupos, a los 18 meses.

Figura 16: Condiciones de aplicabilidad del modelo de riesgos proporcionales de Cox, a los 18 meses.

Figura 17: Curvas de impacto a los 60 meses.

Figura 18: Secuencia de aparición del LMS a lo largo de los 60 meses.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es el tumor que más frecuentemente padecen las mujeres en los países desarrollados. La alta supervivencia global actual (82,8% a los cinco años en España) hace que todas las complicaciones del cáncer y/o sus tratamientos tengan cada vez más importancia. El linfedema de miembro superior es una de las complicaciones más importantes y frecuentes que provoca un gran impacto en la funcionalidad y calidad de vida en las mujeres tratadas de cáncer de mama. Además, una vez instaurado es un problema crónico, sin tratamiento curativo, por lo que resulta de especial interés prevenir su aparición. Se han estudiado distintas intervenciones fisioterapéuticas, entre las que se incluye el drenaje linfático manual, sin que hasta el momento se haya precisado su papel en la prevención del LMS relacionado con el cáncer de mama.

OBJETIVOS:

Evaluar la eficacia del Drenaje Linfático Manual aplicado precozmente en la prevención del linfedema de miembro superior, en mujeres con cáncer de mama tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía axilar, durante los 5 años siguientes tras la intervención quirúrgica. Además se pretende describir la secuencia temporal de aparición del LMS, analizar los factores asociados a la aparición del LMS y comparar la eficacia entre dos pautas de aplicación de drenaje linfático manual.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Ensayo clínico aleatorio de grupos paralelos con evaluación ciega de la variable respuesta. Ciento cincuenta mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, tratadas mediante cirugía que incluyera linfadenectomía axilar en el Hospital Provincial de la Misericordia de Toledo, fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos entre abril de 1999 y noviembre de 2004. La muestra se obtuvo a partir de las participantes en dos estudios previos realizados en el mismo hospital.

En el grupo de intervención se aplicaron 14 sesiones de drenaje linfático manual en los tres meses siguientes a la cirugía y recibieron educación sanitaria sobre la prevención

del LMS. El grupo control sólo recibió la educación sanitaria. Se realizó una valoración prequirúrgica y después a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía y una vez al año hasta completar un seguimiento de 60 meses. El criterio diagnóstico del LMS elegido fue una diferencia de 2 cm o más en dos perímetros consecutivos del miembro superior comparando con el miembro contralateral y con las medidas prequirúrgicas.

RESULTADOS:

De las 150 mujeres incluidas en el estudio, 122 (81,3%) completaron el seguimiento. Las curvas de supervivencia de Kaplan Meier muestran que la aparición de LMS se produce antes en el grupo control. A los 18 meses, la incidencia de LMS en el grupo control (33,3%) fue superior a la del grupo de DLM (15,8%), siendo la diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariado (RR= 0,474; IC 95%: 0,244 a 0,921) y en el multivariado (HR= 0,440; IC 95%: 0,200 a 0,967). A los 12 meses, la incidencia de LMS en el grupo control (24,7%) también fue superior a la del grupo de DLM (10,5%), pero esta significación no se alcanzó al ajustar el modelo en el análisis multivariado (RR= 0,426; IC 95%: 0,185 a 0,982 en el análisis univariado y HR=0,495; IC 95%: 0,729 a 5,180 en el análisis multivariado).

De los factores analizados en el modelo multivariado mediante regresión de Cox, solo tener un IMC ≥ 30 Kg/m² (obesidad) previo a la cirugía se asoció con el desarrollo de LMS en los 3 periodos analizados. A los 12 meses [(HR= 6,811; IC 95%: 2,104 - 22,053) (p=0,001)], a los 18 meses [(HR = 5,814; IC 95%: 2,215 - 15,265) (p<0,001)] y a los 60 meses [(HR= 2,900; (IC 95%: 1,396 - 6,023) (p=0,004)].

En ningún periodo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos pautas de aplicación de drenaje linfático manual (14 sesiones a lo largo de 2 meses o durante 3 semanas).

CONCLUSIONES:

La principal conclusión que se puede extraer de los resultados del estudio es que el Drenaje Linfático Manual aplicado precozmente, en los tres meses siguientes a la cirugía, podría ser una medida eficaz en la prevención del linfedema de miembro superior en

mujeres con cáncer de mama tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía axilar, manteniéndose el efecto hasta los 18 meses de la intervención quirúrgica.

Secundariamente, el único factor de riesgo asociado con el desarrollo de linfedema de miembro superior secundario al tratamiento del cáncer de mama en los 5 años, es presentar un IMC ≥ 30 Kg/m² previo a la intervención quirúrgica. Las dos pautas de aplicación de Drenaje Linfático Manual utilizadas, administradas dentro de los tres meses siguientes a la cirugía mamaria, han sido igualmente eficaces, por lo que la periodicidad de las sesiones se podría variar en función de las circunstancias de las pacientes.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Introducción

1



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ONCOLOGÍA Y FISIOTERAPIA

El trabajo planteado en esta Tesis doctoral se encuadra dentro de la rehabilitación oncológica, y más concretamente dentro de la fisioterapia oncológica.

La rehabilitación oncológica según la definición de Cromes (1) trata de ayudar a la persona con cáncer a ayudarse a sí misma para obtener el máximo funcionamiento físico, social, psicológico y profesional, dentro de los límites impuestos por la enfermedad y su tratamiento.

Actualmente es un área con una producción científica en alza y el interés suscitado en los últimos años se debe, en parte, al envejecimiento de la población, a la mejora en la supervivencia de los pacientes con cáncer y a la creciente necesidad de recursos una vez finalizado el tratamiento (2).

Según lo establecido en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y la Salud (CIF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3) y teniendo en cuenta un enfoque integral de la rehabilitación (4, 5), la rehabilitación oncológica comprende esfuerzos multidisciplinares que incluyen, entre otros, el tratamiento médico, quirúrgico, psicológico, enfermero, fisioterapéutico, así como terapia ocupacional, dependiendo del estado funcional del paciente (5-10). Para cumplir con este modelo de atención, la rehabilitación oncológica se debe centrar en el manejo efectivo de los síntomas, la prevención de la morbilidad a corto y a largo plazo, y la promoción de la salud (10, 11).

El cáncer es una de las enfermedades más relevantes en todo el mundo, no sólo por su incidencia, prevalencia y mortalidad (12, 13), sino también por su alta morbilidad y las consecuencias económicas que ello supone (14, 15). Según datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en el informe GLOBOCAN 2012 (12), en ese año había 32,5 millones de personas con cáncer en todo el mundo y las estimaciones mundiales que se prevén siguen un camino ascendente.

En España, al igual que en el resto de países más desarrollados, el cáncer es en la actualidad uno de los principales problemas en términos de salud pública (16) situándose según los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) hasta el año 2014, como la segunda causa de muerte en las últimas décadas y la primera en los hombres (17).

De entre todos los tumores, el cáncer de mama es el que más frecuentemente padecen las mujeres en los países desarrollados (6,3 millones en 2012) y una de las primeras causas de muerte. Concretamente, en España, de todos los cánceres diagnosticados en mujeres durante el año 2012, el 29% correspondían a cáncer de mama, y de todas las muertes producidas por cáncer en las mujeres, el 15,5% se debieron al mismo (12, 18, 19).

El coste social del cáncer es importante, ya que un enorme potencial humano se pierde y el impacto económico del tratamiento y cuidado de los pacientes con cáncer es cada vez mayor (14, 15, 20, 21). Los recursos sanitarios dedicados al tratamiento del cáncer confirman la importancia social de esta enfermedad y ayudan a comprender la relevancia de las intervenciones sanitarias (22). En este sentido, encontramos que los costes sanitarios totales para el cáncer en los 19 países europeos cubiertos por la OCDE se calculan en 54.000 millones de euros, entre costes económicos directos (fundamentalmente asistencia hospitalaria y costes farmacológicos), e indirectos (producción perdida por ausencia temporal del trabajo, discapacidad permanente y muerte antes de los 65 años de edad) (23).

Además, las pérdidas de productividad laboral ayudan a remarcar el impacto social de la enfermedad (22). En el único análisis disponible, realizado en España por Oliva y colaboradores con datos del 2005, se estimaba que las cargas significativas de cáncer de mama en las mujeres son responsables de un 9,2% de años de vida potenciales productivos perdidos o YPPLL (*Years of Potential Productive Life Lost*) y del 8,9% de la pérdida de productividad laboral entre las mujeres (24). Y si nos fijamos en el gasto en días de incapacidad temporal (IT) por cáncer de mama en España durante 2010, se considera que las cifras pueden ir desde 9.956.817€ a 14.767.860€ (25).

En las últimas décadas se ha producido un gran avance en la supervivencia de los pacientes con cáncer, posiblemente debido a las mejoras existentes en el cribado, diagnóstico precoz y a la aparición de nuevos tratamientos (5, 11, 26-28). De tal manera que, actualmente, la supervivencia global a 5 años del cáncer de mama es de un 81,8% para Europa (18) y un 89% para Estados Unidos (29, 30). España se encuentra entre la media de los países europeos, con cifras de supervivencia global a 5 años por cáncer de mama de un 82,8% (18).

Por otra parte, el cáncer o su tratamiento pueden producir un gran número de efectos a corto y largo plazo, lo que provoca que los supervivientes del cáncer experimenten con mucha frecuencia síntomas físicos, cognitivos y emocionales que limitan la funcionalidad, la relación con el entorno y repercuten en su calidad de vida (6, 10, 26, 28, 31-42).

En los últimos años, dado el aumento de los supervivientes por cáncer y las limitaciones relacionadas con los efectos crónicos o tardíos de su tratamiento, los esfuerzos de la rehabilitación oncológica se dirigen a múltiples frentes. Por un lado, a realizar los ajustes institucionales necesarios para el establecimiento real de los equipos interdisciplinarios y por otro, a establecer un enfoque conjunto basado en optimizar el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes, formando de esta manera la rehabilitación parte no sólo integral, sino continua a lo largo de toda la atención del cáncer (5, 6, 10, 32, 43-45).

Dentro de este contexto de aumento de la supervivencia, encontramos que muchos de los problemas de salud derivados del cáncer y su tratamiento son susceptibles de intervenciones de rehabilitación, y más concretamente de intervenciones fisioterapéuticas. En función del órgano implicado los problemas físicos y funcionales se concretan y los más comunes incluyen desacondicionamiento, fatiga, linfedema, debilidad, restricción articular, disminución de la función y la movilidad, problemas en la deambulación, dolor, osteoporosis, problemas de vías urinarias y de disfunción intestinal (5, 6, 8, 10, 28, 31, 32, 46-49).

1.2 MORBILIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres (12). Debido a la detección precoz y a las nuevas modalidades y combinaciones de tratamiento, pese al aumento de la incidencia, en general la mortalidad va disminuyendo progresivamente en todo el mundo, mejorando así la esperanza de vida, (12, 18), siendo en concreto la tasa de supervivencia en España a los 5 años de un 82,8% (18).

Ante esta situación, cada vez adquiere mayor relevancia la calidad de la supervivencia, considerándose como un importante problema de salud pública y personal que justifica la atención de la investigación (50, 51). Por ello, con el fin de mejorar la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama, muchos estudios recientes se han centrado en la evaluación de las complicaciones y/o efectos adversos relacionados con el tratamiento o con la propia enfermedad (52-81).

Con respecto a los problemas funcionales, se ha confirmado la presencia de un conjunto de secuelas que incluyen principalmente la fatiga (82-90) y la morbilidad referida a la extremidad superior y tronco. Esta morbilidad se caracteriza típicamente por la presencia de síntomas y deficiencias sensoriales y motoras, que incluye por un lado los problemas postquirúrgicos más inmediatos (infección de la herida quirúrgica, seroma, trombosis linfáticas superficiales...) y por otro, la morbilidad más tardía y a largo plazo (dolor, linfedema, restricción de la movilidad y función de la extremidad superior/hombro, y alteraciones en la sensibilidad y en la fuerza muscular) (36, 50, 59, 62, 63, 65, 70, 78, 91-103). Otras limitaciones que también afectan negativamente a la función física son el aumento de peso corporal, la cardiotoxicidad, las neuropatías y la afectación ósea y articular (36, 95, 104-122).

Todas estas alteraciones sumadas a las propias del cáncer, repercuten en la utilización y función de la extremidad superior, pudiendo provocar efectos negativos en las esferas psicológica y social, que afectan profundamente a todos los aspectos de la vida cotidiana de las supervivientes (actividades de la vida diaria, participación en el trabajo y actividades recreativas o de ocio) (62, 64, 70, 91, 94-96, 99, 123-131), con una disminución en el estado funcional de las mujeres y en su calidad de vida (50, 51, 53-56, 68, 71, 75, 81, 131-140).

Las cifras publicadas de prevalencia de estos problemas oscilan entre el 20% y el 60%, dependiendo del método de valoración, la severidad, el tipo de disfunción en particular y la duración del seguimiento (62, 70, 78, 79, 91, 94-97, 99). Es cierto que la interpretación de estas cifras resulta complicada por la diversidad de parámetros empleados, pero se hace evidente que las supervivientes del cáncer de mama experimentan un número considerable de secuelas después del tratamiento y algunas de ellas permanecen muchos años después (95).

A pesar de los avances y nuevas técnicas en los tratamientos del cáncer de mama, la morbilidad relacionada con el miembro superior y el impacto negativo en la calidad de vida (51, 59, 141) siguen siendo elevados y no se puede distinguir de forma fiable entre las pacientes que la desarrollarán y las que no (91).

Esta tesis doctoral se centra en el linfedema de miembro superior (LMS), que es uno de los efectos secundarios más importantes y frecuentes del tratamiento del cáncer de mama (55, 67, 91, 142-147). Podría decirse que el LMS es considerado por las supervivientes del cáncer de mama como una de las secuelas más temidas y problemáticas (65, 91, 142, 144, 148-150) y que más interfieren en su calidad de vida (55, 138, 140, 151-157). El LMS puede afectar negativamente en quienes lo padecen tanto desde un punto de vista físico, como psicosocial, pudiendo provocar alteraciones funcionales, limitaciones de la movilidad del miembro superior, alteraciones de la imagen corporal, pérdida de la autoestima, ansiedad, estrés, depresión, peor adaptación a la enfermedad, pensamientos negativos, aislamiento social y dificultades laborales o de participación en las actividades de ocio (54, 56, 130, 140, 158-167).

Teniendo en cuenta las consecuencias del LMS y las complicaciones que puede provocar, resultan de especial interés todas las medidas encaminadas a minimizar o prevenir el LMS para así maximizar la funcionalidad y la calidad de vida de las pacientes (124, 168, 169).

1.3 EL LINFEDEMA RELACIONADO CON CÁNCER DE MAMA

1.3.1 CONCEPTO

El linfedema se define como una acumulación anormal de líquido rico en proteínas en el espacio intersticial como resultado de la alteración de la función linfática (170, 171), que se manifiesta generalmente por un incremento del tamaño o hinchazón de una extremidad o región del cuerpo.

Desde un punto de vista etiológico, el linfedema se puede clasificar como primario o secundario (172). El linfedema primario o idiopático se debe a una alteración congénita y/o hereditaria, y el linfedema secundario o adquirido proviene de una obstrucción, obliteración o insuficiencia funcional, producida por un proceso patológico exógeno al sistema linfático. Entre las causas más frecuentes de linfedema secundario se encuentran los procedimientos quirúrgicos, especialmente si afectan a los ganglios linfáticos¹, la radiación, algunas infecciones cutáneas, los traumatismos y el bloqueo tumoral (171, 173-175). Una vez que el sistema linfático se ha dañado, la capacidad de transporte disminuye permanentemente en la región afectada, lo que predispone a esa región al linfedema, que aparecerá cuando la carga linfática supere la capacidad de transporte (170, 171, 175).

La forma más común en todo el mundo de linfedema secundario es la filariasis, una infección transmitida por mosquitos y provocada por parásitos de la familia Filarioidea, presentes en países tropicales y subtropicales, que se alojan en los vasos linfáticos, dañándolos y obstruyendo el flujo linfático en los mismos (176, 177).

En los países desarrollados la causa más común son los linfedemas secundarios a neoplasias, sus complicaciones y sus tratamientos, siendo el tratamiento del cáncer de mama la más frecuente. El linfedema relacionado con el cáncer de mama, se puede desarrollar como consecuencia de la extirpación quirúrgica y/o la radioterapia de los ganglios linfáticos, por el daño producido en las vías de drenaje, o por la obstrucción metastásica de dichos ganglios (144, 171), pudiéndose presentar desde meses hasta años después de la intervención (102).

¹ A pesar de que la Nomenclatura Anatómica Internacional lo denomina Nódulo Linfático, la autora de la presente Tesis Doctoral ha decidido nombrarlo ganglio linfático en lugar de nódulo por tratarse del término más empleado en Castellano en el ámbito de la oncología y del cáncer de mama.

1.3.2 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del linfedema relacionado con el tratamiento del cáncer de mama se basa en el desequilibrio producido entre la carga linfática y la capacidad de transporte, debido al daño producido en el sistema linfático por el tratamiento del cáncer (170, 178, 179). Sin embargo, esto no explica en su totalidad el desarrollo de linfedema. En primer lugar, hay pacientes que no lo desarrollan a pesar de someterse a linfadenectomía axilar, mientras que otros lo desarrollan después de la eliminación de sólo unos pocos ganglios axilares. En segundo lugar, el tiempo de aparición es variable de unas personas a otras, oscilando desde inmediatamente después de la linfadenectomía a muchos años después. Y en tercer lugar, la zona afectada del miembro superior también es muy variable, pudiendo encontrar casos con afectación global de todo el miembro superior, casos con afectación de una región (brazo, antebrazo, mano) y casos con afectaciones muy localizadas (180, 181).

Estudios recientes intentan dilucidar cuál es el subgrupo de mujeres susceptibles de desarrollar linfedema (181-187). En este sentido, se están realizando trabajos de investigación en humanos o animales, encaminados a estudiar la posible predisposición constitucional de las pacientes que desarrollan LMS tras el tratamiento de su cáncer de mama, mediante valoraciones del flujo linfático local subcutáneo y en el músculo, tanto de la extremidad superior afectada como de la contralateral o incluso de los miembros inferiores (181, 182, 187). Otros trabajos evalúan los parámetros fisiológicos asociados con la linfangiogénesis en modelos animales (183-185), o estudios de imagen linfática para demostrar el re-enrutamiento de la linfa en el postoperatorio (186).

Por otro lado, también se ha sugerido que una susceptibilidad genética hereditaria o no, pueda contribuir a la fisiopatología del linfedema. Estas investigaciones sugieren que un grupo de genes, que se sabe que están involucrados en la linfangiogénesis, también pudieran estar relacionados con el desarrollo del LMS tras cáncer de mama (181, 188-190).

Todos estos resultados, aunque algunos de naturaleza preliminar, parecen indicar que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al desarrollo del linfedema relacionado con el cáncer de mama son complejos y, que aunque la interferencia en las vías de drenaje

linfático es fundamental para su desarrollo, los mecanismos exactos que conducen a la hinchazón son aún poco conocidos (180, 181).

1.3.3 INCIDENCIA

En los países desarrollados el linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama es el más frecuente de todos los linfedemas de origen oncológico, pero los datos de incidencia publicados son muy dispares, variando desde el 1% hasta el 94% (102, 148, 192). Estas variaciones dependen fundamentalmente del tipo de cirugía axilar utilizada para el tratamiento del cáncer de mama, de los criterios y métodos diagnósticos utilizados para el linfedema, del diseño del estudio, del tiempo de seguimiento y del análisis estadístico. Las revisiones sistemáticas y el metaanálisis publicado más recientemente, estima el riesgo de padecer linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama en base a estudios de cohorte, a los dos años, en un 24,1% (IC 95%: 14,9% – 29,8%), mostrando que aproximadamente una de cada cuatro mujeres con cáncer de mama puede desarrollar LMS. La incidencia fue cuatro veces mayor en mujeres sometidas a linfadenectomía axilar que en las sometidas a la biopsia selectiva del ganglio centinela (102).

Como se comentó anteriormente, el linfedema puede presentarse desde el inicio del tratamiento hasta varios años después, si bien es durante los 3 primeros años cuando se ha publicado las incidencias más altas, y en concreto dentro del primer año tras la intervención quirúrgica aparecen entre el 70% y el 80% de los linfedemas (65, 193). Seguidos a más largo plazo han revelado la aparición de nuevos casos después del primer año (92, 98, 157, 192, 194, 195), pero no se conoce con precisión su incidencia. Por lo que es necesario realizar más investigaciones con periodos de seguimiento largos, a fin de mejorar el conocimiento sobre este aspecto.

1.3.4 FACTORES DE RIESGO

En la literatura se han descrito varios factores de riesgo asociados con el desarrollo del linfedema secundario al tratamiento del cáncer, bien relacionados con el tratamiento o con el propio paciente, pero de una manera inconsistente (65, 142, 196). Las pruebas disponibles hasta el momento ponen de relieve una serie de factores que pudieran aumentar el riesgo de desarrollar LMS, pero no permiten la predicción exacta de qué paciente lo desarrollará. Además, en los múltiples estudios publicados existen discrepancias sobre los factores de riesgo que son significativos y sobre la magnitud de la influencia que cada factor de riesgo comporta (98, 102, 197-199), estando muchos de ellos interrelacionados.

Uno de los factores de riesgo más ampliamente relacionado es la extensión de la cirugía local, incluyendo específicamente la linfadenectomía axilar y el número de ganglios linfáticos extirpados (65, 100, 101, 157, 197-208), aunque no todos los autores encuentran asociación con la incidencia de LMS (209, 210). La radioterapia también se ha asociado con un elevado riesgo de LMS en algunos estudios (100, 175, 193, 197, 201, 208, 209, 211-213) pero no en otros (65, 157, 200, 202, 204, 214-218). Esta disparidad de resultados puede deberse en gran medida a la heterogeneidad de los protocolos de aplicación de la radioterapia y a la falta de registro en muchos estudios de la/s zona/s irradiadas.

Entre los factores de riesgo relacionados con el paciente, el mayor índice de masa corporal (IMC) destaca por tener la asociación más consistente con el desarrollo del LMS (102, 200-203, 218, 219). En lo relativo a la edad también existe controversia, ya que hay estudios en que una mayor edad se identifica como factor de riesgo (65) y en otros como factor de protección (200, 202, 217).

Aunque hay varios estudios que apoyan la presencia de ganglios con citología positiva como factor de riesgo (201, 202, 204, 217), también hay algún estudio que encuentra este aspecto como factor protector (220). Otros autores incluyen también como factor de riesgo la infección y el tiempo de drenaje posquirúrgico (198, 208, 210).

Teniendo en cuenta las discrepancias en los resultados de los estudios anteriores, así como los avances en el tratamiento del cáncer, hay una clara necesidad de que la investigación continúe prestando atención sobre este tema, en particular a través de estudios prospectivos, siendo especialmente relevante dilucidar el papel de los posibles factores de riesgo que sean modificables.

1.3.5 CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

Las manifestaciones clínicas del LMS son consecuencia del edema que con frecuencia es la manifestación principal, pudiendo evolucionar tanto en tamaño como en consistencia (221-224). La rapidez con la que evoluciona es variable, aunque parece cierto que la severidad del mismo se asocia con la duración de los síntomas (222) (Figura 1).



Figura 1: Linfedema global de miembro superior izquierdo (Estadio II) secundario a linfadenectomía axilar en paciente con cáncer de mama. Fotografía mostrada con autorización de la paciente.

La Sociedad Internacional de Linfología establece cuatro etapas para describir el estado clínico del linfedema (225). El Estadio 0 (o Ia), se refiere a una etapa subclínica

donde la hinchazón aún no es evidente, pero sí pueden estar presentes síntomas subjetivos como tensión, pesadez... En el Estadio I ya hay aumento de volumen de la extremidad, que desaparece con la elevación del miembro y puede dejar fóvea. En el Estadio II la elevación de la extremidad por sí sola rara vez reduce la hinchazón y el signo de la fóvea es manifiesto (Figura 1). En un Estadio II tardío puede ya manifestarse fibrosis en la extremidad (Figura 2). Por último el Estadio III abarcaría la elefantiasis linfática en el que la depresión con fóvea está ausente y pueden desarrollarse cambios tróficos de la piel como engrosamiento, depósitos grasos, fibrosis y papilomatosis (171, 222, 226, 227).

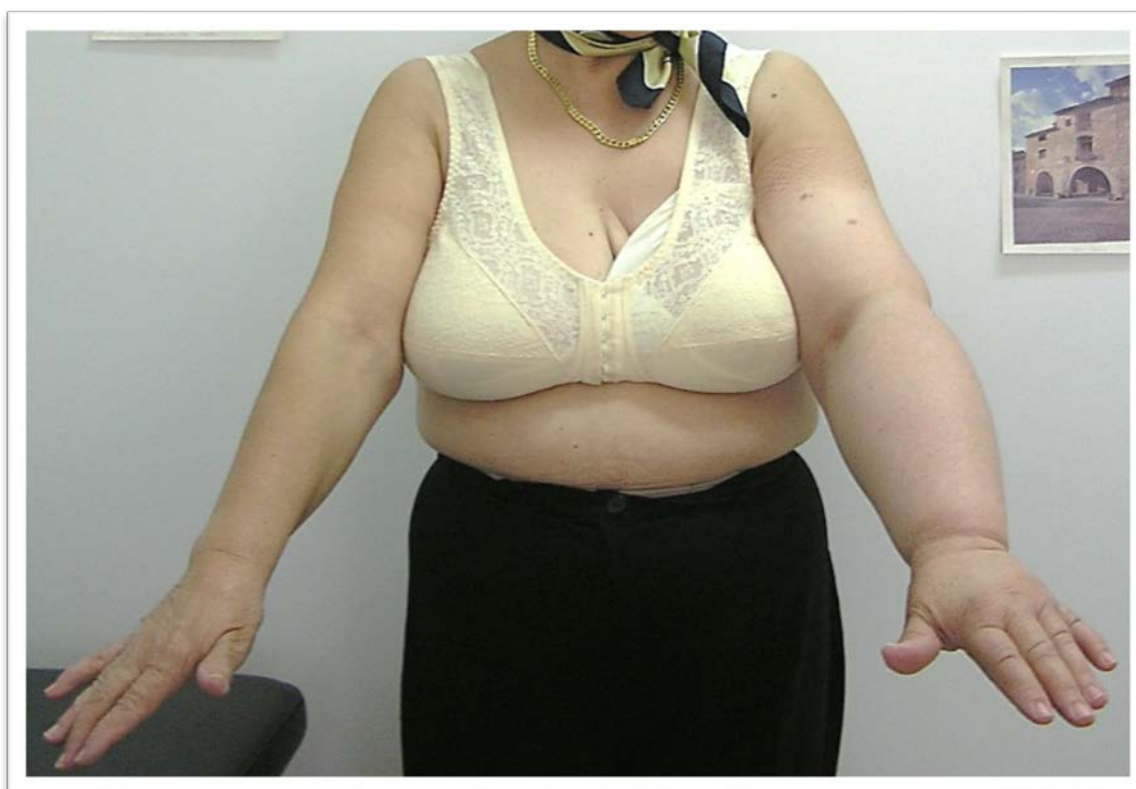


Figura 2: Linfedema global de miembro superior izquierdo (Estadio II tardío) secundario a linfadenectomía axilar en paciente con cáncer de mama. Fotografía mostrada con autorización de la paciente.

Además del aumento de volumen, según el momento evolutivo del linfedema, también se han descrito otros síntomas físicos asociados, que incluyen disminución de la fuerza y de la amplitud de movimiento, dolor, rigidez, así como sensaciones de entumecimiento y pesadez en la extremidad afectada (64, 65, 150, 159, 160, 228, 229). Debido a toda esta sintomatología, las mujeres con LMS presentan limitación funcional del

miembro superior afectado, lo que les puede provocar además un mayor o menor grado de restricción de las actividades de la vida diaria y disminución en su calidad de vida (54-56, 96, 140, 152, 154, 156, 157, 160, 161).

Por otra parte, toda esta sintomatología física causada por el LMS, puede conducir a una repercusión negativa en el bienestar psicológico y emocional de las mujeres que lo padecen, particularmente con respecto a la imagen corporal negativa, a una pérdida de la autoestima, a la aparición de ansiedad, depresión y/o angustia emocional (54, 64, 159, 161-163, 165, 229, 230). Además, en la evolución del LMS pueden aparecer otras complicaciones como la linfangitis, la erisipela y en raras ocasiones, incluso el linfagiosarcoma (171, 225, 231, 232).

1.3.6 DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico comienza con la historia clínica del paciente y un examen físico, siendo de especial importancia la presencia de antecedentes relacionados con el posible daño del sistema linfático, y entre los síntomas el aumento de volumen de la extremidad o región corporal afectada, que en el caso del linfedema relacionado con el cáncer de mama es en el miembro superior y/o tórax (48, 225, 233).

Para poder objetivar el aumento de volumen existen diferentes procedimientos, siendo los más habituales la cirtometría, la volumetría mediante desplazamiento de agua y la perimetría mediante aparatos optoelectrónicos (48, 145, 175, 177, 234-242). La *cirtometría* consiste en la medición de los perímetros de las extremidades en puntos de referencia designados utilizando una cinta métrica. Los resultados obtenidos se utilizan como valor en sí mismos o para estimar el volumen de los miembros. Su disponibilidad la convierte en la forma de medición más eficiente y utilizada a nivel clínico y aunque puedan producirse algunos errores de medida, numerosos estudios consideran que esta técnica es muy fiable tanto intraobservador como interobservador, si se hace correctamente utilizando un protocolo previamente estandarizado (233, 235, 236, 240, 243-254). En la *volumetría mediante desplazamiento de agua*, el volumen del miembro se determina introduciendo la extremidad en una cubeta de agua y calculando la diferencia entre el nivel inicial y final del líquido. Aunque ha sido considerada por algunos autores como el “gold

standard” para la medición del LMS, sin embargo, su uso es limitado debido a que resulta incómodo de realizar. Además, sólo permite medir el volumen total y no da idea de la forma de la extremidad (145, 177, 233, 236, 239, 244, 245, 247, 255). La *perimetría* utiliza luz infrarroja y sensores optoelectrónicos para calcular el volumen a partir de la silueta tridimensional de la extremidad. Es un método eficiente en el tiempo e higiénico, permitiendo medir incluso las extremidades con heridas, pero es un método caro, poco extendido, y puede presentar errores de medición en las zonas proximales de las extremidades dependiendo de su tamaño, o en la mano y en el pie (233, 236, 239, 256-260).

Otras técnicas cuantifican aspectos como las propiedades mecánicas o físicas de los tejidos, como la consistencia tisular mediante la *tonometría* (261-264) y la cantidad de fluido extracelular por medio de *bioimpedancia por espectroscopia* (258, 265-269).

Además existen métodos basados en la identificación por parte de la paciente de los síntomas pertinentes del miembro superior afecto, que utilizan encuestas o cuestionarios (48, 145, 175, 177, 234, 235, 238, 252). Tiene el inconveniente de la subjetividad, y de la falta de cuantificación. Además, se sabe que la percepción de LMS por parte de la propia paciente puede pasar desapercibido o estar magnificado (270).

En cualquier caso, es muy importante hacer una valoración de ambos miembros para poder establecer la diferencia entre ambos, y en la medida de lo posible resulta muy conveniente poder disponer de medidas basales, que en el caso del LMS relacionado con el cáncer de mama, podría realizarse previa al tratamiento quirúrgico (201, 233, 252, 271-273).

Solamente en el caso de que existan dudas diagnósticas se recurre a pruebas complementarias, siendo la más específica la linfoescintigrafía. También puede resultar útil la ecografía, la resonancia nuclear magnética y la tomografía axial computarizada (145, 177, 225).

Uno de los problemas diagnósticos, independiente del procedimiento utilizado para establecer el aumento de volumen, es la falta de acuerdo sobre el incremento de volumen a partir del cual se puede decir que existe linfedema. En este sentido, lo más ampliamente

aceptado es, en el caso de la cirtimetría un incremento mayor de 2 cm de diferencia entre ambos miembros superiores y en el caso del volumen una diferencia > 200 ml, aunque algunos autores también sostienen una diferencia del 10% en volumen entre los dos miembros (145, 177, 192, 197, 233, 272).

La gran variedad de formas de definir y diagnosticar el LMS complica en ocasiones la interpretación de la investigación sobre su incidencia, prevalencia, factores de riesgo, tratamiento y prevención (145, 274).

1.3.7 TRATAMIENTO

El tratamiento del LMS tras el cáncer de mama tiene como objetivo reducir el volumen del edema, evitar la progresión, aliviar los síntomas asociados y prevenir las posibles complicaciones, buscando preservar o mejorar la calidad de vida de las pacientes (275-278). Se debe seleccionar la modalidad terapéutica más apropiada en cada caso, considerando la magnitud del incremento de volumen, el grado de evolución, la presencia de otros síntomas y las características individuales de cada paciente (235, 275, 278, 279).

La Sociedad Internacional de Linfología en el documento de consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento del linfedema que se estableció en 1995 y que se ha ido actualizando hasta 2013 (225), establece una distinción entre tratamientos conservadores y quirúrgicos, siendo la recomendación estándar actual, el tratamiento conservador.

En primera línea se recomienda la Fisioterapia Descongestiva Compleja (FDC), que se lleva a cabo en dos etapas. La primera o fase de ataque, consiste en la descongestión del linfedema mediante un conjunto de técnicas aplicadas diariamente durante dos o tres semanas, que incluyen el drenaje linfático manual (DLM) (Figura 3), el vendaje (Figura 4), la cinesiterapia de la extremidad y los cuidados básicos de la piel (145, 177, 225, 235, 280-282).

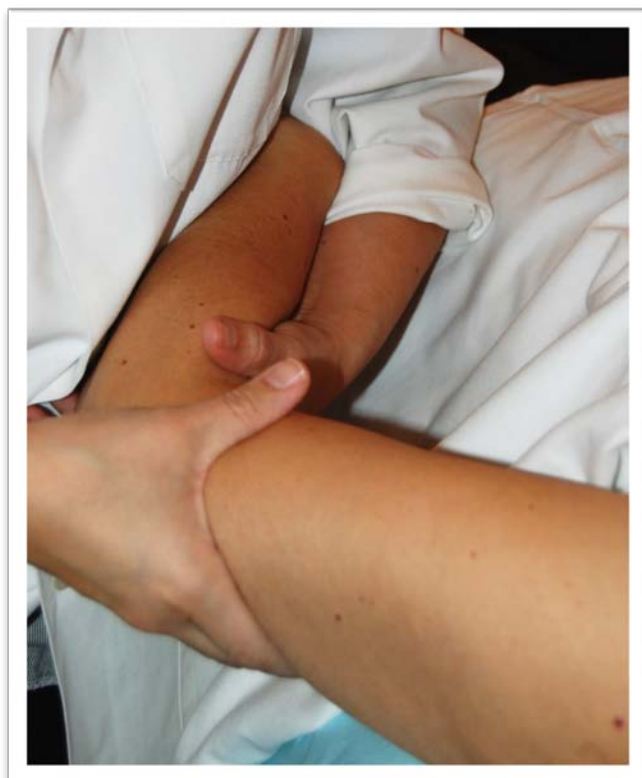


Figura 3: Maniobra de DLM en el brazo de una paciente con linfedema de miembro superior. Fotografía mostrada con autorización de la paciente.



Figura 4: Vendaje tras tratamiento de DLM en una paciente con un linfedema de miembro superior. Fotografía mostrada con autorización de la paciente.

La segunda etapa, llamada de mantenimiento, tiene una duración variable (entre 10 o 15 días) en función del tiempo que se tarde en confeccionar la media de compresión o manguito (Figura 5). Durante este tiempo se siguen utilizando las mismas medidas terapéuticas que en la fase de ataque, pero pudiéndose realizar el tratamiento en días alternos. Una vez recibido y ajustado el manguito, se continúa con una fase de mantenimiento que consiste en conservar y optimizar los resultados y aprender una nueva forma de vivir, con la prenda de compresión como clave central del tratamiento junto con las estrategias de autocuidado (145, 177, 225, 235, 280, 281).



Figura 5: Manguito confeccionado a medida en una paciente con linfedema de miembro superior izquierdo secundario a linfadenectomía axilar por cáncer de mama tras finalizar el tratamiento de fisioterapia. Fotografía mostrada con autorización de la paciente.

La FCD es reconocida por tanto como la terapia de elección no sólo por la Sociedad Internacional de Linfología, sino también en guías de práctica clínica y revisiones (145, 175, 225, 234, 238, 280, 283-293).

Merece especial atención el drenaje linfático manual, ya que es el objeto de la intervención de esta tesis doctoral. El DLM se suele administrar con frecuencia como parte de la FCD y es una parte esencial del mismo. Es un tipo de terapia manual específica basada en la anatomía del sistema linfático, dirigida especialmente a la activación del sistema linfático superficial. Su efecto se debe a la disminución del volumen de líquido intersticial, mejorando el movimiento de la linfa (294). Mislin, en 1961, propuso que el DLM podría ayudar a estimular las contracciones peristálticas naturales de los linfangiones (295). Es decir, que el DLM parece funcionar por dos mecanismos esenciales, por una parte mediante cambios de presión en torno al vaso linfático inicial para favorecer la captación de líquido intersticial y por otra, estimular la motricidad de los linfangiones, reduciendo la

resistencia hidrostática al flujo linfático y permitiendo la movilización de la linfa hacia otras regiones, con un mejor drenaje linfático colateral entre los territorios linfáticos de la piel. El DLM favorece y mejora la reabsorción sin aumentar la filtración (281, 296-301). Además, la capacidad del DLM para reducir la hinchazón linfática en el tratamiento del linfedema ha sido bien demostrada (298, 302, 303)

El LMS evoluciona hacia la cronicidad, por lo que una vez instaurado deben prestarse los cuidados y el tratamiento adecuado a lo largo de toda la vida. Este hecho, además de los inconvenientes para la persona afectada, supone un consumo de recursos y un coste económico, que en Estados Unidos se estima en algo más de 3000 \$ anuales por paciente (304, 305), y según el estudio de Shih y colaboradores, los costes directos globales de la atención a las pacientes tras el tratamiento del cáncer de mama a los dos años, suponen entre 14,887\$ y 23,167\$ más entre las supervivientes de cáncer de mama con linfedema (214). Por lo tanto, cobran especial importancia las intervenciones tempranas y costo-efectivas.

1.4 PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA RELACIONADO CON CÁNCER DE MAMA

En cuanto a la prevención del LMS, se establecen distintas estrategias, dependiendo del nivel de prevención.

Dentro de la **prevención primaria**, las medidas que han probado su eficacia están relacionadas con la disminución de las agresiones sobre el sistema linfático. Concretamente, las mejoras producidas en el uso de la radioterapia y, más recientemente, la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el tratamiento quirúrgico. La utilización de esta técnica quirúrgica ha reducido en dos tercios la incidencia de linfedema, pero no en todos los casos se puede utilizar, por lo que sigue habiendo pacientes en las que se realiza linfadenectomía axilar (100, 102, 198, 306-310). Por otra parte, distintos grupos están trabajando para conseguir hacer un mapeo de los ganglios axilares que permita identificar las vías de drenaje linfático preferentes del miembro superior, mediante técnicas de imagen que utilizan colorante, fluorescencia o radioisótopos, a fin de mejorar la información a los cirujanos para que, en la medida de lo posible, intenten preservarlas (311-317).

En cuanto a las medidas de **prevención secundaria**, las guías de práctica clínica y los grupos de trabajo de expertos de organizaciones internacionales sobre cáncer de mama han adoptado como recomendaciones para prevenir el LMS, la educación de las pacientes y la vigilancia y diagnóstico precoz del mismo (140, 175, 199, 252, 275, 278, 318-323). Aunque todavía existen interrogantes con respecto a la forma óptima de implementar estas medidas y el establecimiento del grupo de pacientes que pudieran obtener el mayor beneficio de esta vigilancia proactiva (324). Dentro de los programas de detección precoz del LMS, se recomienda disponer de una medida preoperatoria del volumen de los miembros superiores o, si no fuera posible, al menos una medición postoperatoria como un componente estándar de la atención del cáncer de mama, que pueda utilizarse para comparar con las medidas posteriores a lo largo de la recuperación y del periodo de supervivencia (252, 321).

En cuanto a las medidas de educación temprana sobre el linfedema, existe un consenso general que propone ofrecer unas directrices generales, de manera que las

mujeres tratadas de cáncer de mama sean conscientes de los factores de riesgo, síntomas y consecuencias relacionados con el LMS. Estas recomendaciones están dirigidas a los cuidados de la piel y a evitar factores de riesgo como la obstrucción, el calor, la infección, la obesidad/sobrepeso, así como consejos sobre cómo desarrollar las actividades laborales, deportivas y de ocio (175, 235, 275, 278, 321, 325, 326). Aunque algunas de estas medidas de prevención se sustentan en el conocimiento de la fisiopatología y en el razonamiento de sentido común basado en la experiencia clínica (140, 144, 235, 291, 325, 327-329), hay estudios que revelan que una menor educación recibida sobre el linfedema puede incrementar el riesgo de desarrollarlo (318, 330-332).

Además de las medidas anteriores, en los últimos años se han publicado algunos estudios en los que se intenta evaluar si ciertas intervenciones de fisioterapia, juntas o por separado, aplicadas de manera precoz (DLM, ejercicios del miembro superior, masaje cicatricial, compresión y/o educación), pueden prevenir el LMS secundario a linfadenectomía axilar en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama (251, 333-342).

Cinco de estos estudios han evaluado la eficacia del DLM en la prevención del LMS, sólo o en combinación con otras intervenciones (251, 333-336). Otros por el contrario han evaluado diferentes protocolos de aplicación de programas de ejercicios y/o estiramientos para el hombro y miembros superiores para comprobar el riesgo de desarrollar LMS como medida principal, además de valorar la recuperación de la movilidad del hombro y otras variables secundarias (337-342).

Tres de estos ensayos clínicos aleatorios (ECAs) incluyen el DLM como intervención principal para comprobar si es eficaz en la prevención del LMS (334-336). El estudio alemán de Zimmermann y colaboradores (334), añadió el DLM como una intervención adicional a la atención habitual consistente en un programa de fisioterapia (ejercicios de la extremidad y fisioterapia respiratoria) que comenzó en el ingreso hospitalario, pero no se especifica en la publicación hasta cuándo se llevó a cabo, y las participantes del grupo control además del programa de fisioterapia habitual realizaron un auto-drenaje. Mostraron que a los 6 meses de la cirugía mamaria, las mujeres que se sometieron a DLM tuvieron un gran efecto reductor (RR=0,02; IC95%: 0,00 – 0,33) en el volumen del miembro

superior operado en comparación con las propias medidas prequirúrgicas. En el ensayo clínico de Castro y colaboradores (335), el grupo de intervención recibió DLM y al finalizar se aplicó una ortesis elástica de contención en el miembro superior homolateral a la intervención quirúrgica mamaria, durante ocho meses, obteniendo también una reducción del riesgo de LMS para el grupo de intervención (RR=0,7; IC95%: 0,02 – 1,28) frente al grupo control, que sólo recibió instrucciones de medidas higiénicas y posturales. Por último, el estudio de Oliveira y colaboradores (336) es un ensayo clínico no aleatorio que no encontró diferencias al comparar la intervención de DLM frente a un grupo control que recibió un programa de ejercicios y estiramientos supervisado, manteniendo ambos grupos la estrategia de educación sobre la prevención del LMS. El seguimiento de este estudio fue muy breve, de tan solo 2 meses, tiempo insuficiente para poder observar la aparición del LMS. Entre los autores que sí encontraron mejorías con la aplicación de DLM (334, 335), hay que comentar que el tamaño muestral de ambos fue reducido, que en el estudio de Zimmermann también incluyó en la muestra a participantes intervenidas mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela y sobre todo que los seguimientos fueron de tan sólo 6 y 8 meses.

Otros grupos de investigación además de aplicar DLM, han incluido otras intervenciones de fisioterapia. Es el caso de Torres y colaboradores (251), que fue el primero de estos ECAs en publicar sus resultados a los 12 meses sobre la comparación de un programa de fisioterapia precoz (incluyendo DLM, masaje de tejido cicatricial, ejercicios/estiramientos de hombro y miembros superiores y estrategia educativa) a un grupo de control (estrategia educativa sola). Obtuvieron una reducción en el riesgo de desarrollar LMS estadísticamente significativa en favor del grupo de intervención a los 12 meses (RR=0,28; IC95%: 0,10 – 0,79). Sin embargo, el hecho de que el estudio no pudo separar las contribuciones individuales de cada componente de la intervención, así como el seguimiento relativamente limitado, hacen que no se pueda conocer con precisión el papel del DLM en la prevención del LMS ni la duración de su efecto. Por el contrario, en el estudio de Devoogdt y colaboradores (333), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención que recibió DLM, terapia de ejercicio (masaje de tejido cicatricial, ejercicios/estiramientos de hombro y miembros

superiores) y unas guías educativas, y el grupo control que recibió el mismo programa sin DLM (RR = 1,26; IC 95%: 0,69 – 2,32). Este estudio también tuvo un seguimiento de 12 meses pero el protocolo no se pudo realizar como estaba previsto en la mayoría de los sujetos del estudio, posiblemente debido a la intervención tan prolongada (40 sesiones repartidas en 6 meses).

Por último, hay un conjunto de ECAs que evalúan diferentes programas de ejercicios (activos, resistidos...) y pautas de aplicación de los mismos (precozes frente a diferidos), utilizando como medida de resultado primaria el riesgo de desarrollar LMS después del tratamiento por cáncer de mama (337-342). En la mayoría se afirma que la fisioterapia beneficia la movilidad del hombro sin aumentar el riesgo en el desarrollo de LMS y solamente en el trabajo de Box y colaboradores (337) se afirma que la intervención realizada puede reducir el riesgo de LMS a los dos años de la cirugía. Todos ellos presentan limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra y los periodos de seguimiento.

A pesar de los trabajos publicados, no es posible afirmar categóricamente cuál es la asociación de las intervenciones fisioterapéuticas con la prevención de linfedema, ya que no son homogéneos en cuanto a metodología, la mayoría tienen un tamaño muestral insuficiente, y/o seguimientos cortos. Y en concreto el papel de la eficacia del DLM todavía se discute y necesita evaluaciones adicionales. Estos hechos han quedado también corroborados en la revisión sistemática Cochrane que en 2015 ha publicado Stuver y colaboradores (142). Aun así, la mayoría de los autores coinciden en afirmar que es fundamental la prevención del LMS, ya que una vez instaurado se convierte en un problema crónico que debe cuidarse toda la vida, por no existir tratamiento curativo.

1.5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes entre las mujeres de todo el mundo (12, 18, 19) y, debido a las altas tasas de supervivencia, un gran número de pacientes se enfrentan a los efectos secundarios a corto y largo plazo derivados del tratamiento recibido (36, 50, 59, 62, 63, 70, 78, 92, 94-96, 100, 101). Un alto porcentaje de ellas tiene riesgo de desarrollar LMS, siendo la incidencia para aquellas pacientes intervenidas con linfadenectomía axilar de un 24,1% (IC 95%: 14,9% – 29,8%) (102, 148, 343). Y aunque la mayoría aparece en los primeros 12 meses, en seguimientos a más largo plazo también se han observado nuevos casos después del primer año (92, 98, 157, 160, 194, 195).

El LMS una vez instaurado es un problema crónico, que se convierte en un problema de salud significativo para las supervivientes de cáncer de mama, pudiendo afectar gravemente a todos los dominios de la persona, físico, funcional, emocional y sociofamiliar, y por tanto repercutir en su calidad de vida (54, 56, 130, 140, 157, 159, 160, 164, 167, 214). A todo ello hay que añadir la carga económica que comparada con la de las pacientes tratadas de cáncer de mama que no presentan linfedema, es significativamente más elevada (214). Además, el tratamiento del LMS supone un esfuerzo personal añadido para aquellas mujeres que lo padecen (consumo de tiempo, recursos económicos, autocuidados...).

Desafortunadamente, no existen en la actualidad pruebas concluyentes sobre la estrategia óptima para prevenir el LMS secundario a linfadenectomía axilar en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, por lo que resulta pertinente realizar estudios encaminados a encontrar medidas preventivas óptimas, eficaces y eficientes.

En el periodo postquirúrgico tras el tratamiento del cáncer de mama aumenta la filtración capilar como consecuencia del proceso inflamatorio, coincidiendo con el periodo donde se produce una disminución de las vías de drenaje por la extirpación de los ganglios axilares, siendo el momento en el que la linfa debe encontrar vías alternativas de evacuación (171, 184-186). Estudios previos apoyan la idea de que el DLM pueda ayudar a evacuar el líquido intersticial y a potenciar la contractilidad de los vasos linfáticos permitiendo la movilización de la linfa hacia otras regiones, con un mejor drenaje linfático

colateral entre los territorios linfáticos de la piel, en el tratamiento del linfedema secundario al cáncer de mama (281, 296-301). Además, algunos trabajos de investigación ya han explorado la utilización del DLM para la prevención del LMS (251, 333-336), aunque todavía sin conclusiones firmes y por lo tanto son necesarias más investigaciones para proporcionar pruebas más sólidas (142).

Por todo lo anteriormente expuesto, deberían realizarse esfuerzos para prevenir la aparición del LMS relacionado con el cáncer de mama y parece pertinente profundizar en el conocimiento del papel que juega el DLM como medida de prevención secundaria.

La presente tesis doctoral se ha desarrollado en el marco de dos proyectos de investigación en los cuales participé, y que formaban parte de una línea en la que se pretendía averiguar la eficacia del DLM en la prevención del linfedema tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

El primer proyecto (Estudio 1): *“Eficacia del Drenaje Linfático Manual y/o tratamiento farmacológico con Benzopironas en la prevención del linfedema postmastectomía”*. Se realizó entre Abril de 1999 y Diciembre de 2001. Mi participación en este proyecto fue como becaria de investigación, desarrollando las tareas relacionadas con la intervención de fisioterapia, la educación sanitaria, la fase de reclutamiento y la recogida de datos basales.

El segundo proyecto (Estudio 2): *“Aplicación precoz de Drenaje Linfático Manual en la prevención del linfedema postmastectomía”*. Se realizó entre Octubre de 2002 y Diciembre de 2004. Mi participación fue como miembro del equipo de investigación, y además de colaborar en el diseño del estudio, desarrollé las mismas tareas que en Estudio 1.

En ambos proyectos el periodo de seguimiento de los sujetos fue de doce meses, y posteriormente se amplió a 60 meses.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Hipótesis y Objetivos

2



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

2.1.1 HIPÓTESIS CONCEPTUAL

El Drenaje Linfático Manual aplicado en el periodo postquirúrgico, dentro de los tres primeros meses, es eficaz para prevenir la aparición de linfedema secundario en el miembro superior, en mujeres con cáncer de mama tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía axilar y este efecto se mantiene en el tiempo.

2.1.2 HIPÓTESIS OPERATIVA

El Drenaje Linfático Manual aplicado en el periodo postquirúrgico, dentro de los tres primeros meses, reduce en un 50% la incidencia de linfedema secundario en el miembro superior frente al grupo control a los 12 meses, en mujeres con cáncer de mama tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía axilar.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia del Drenaje Linfático Manual aplicado precozmente en la prevención del linfedema de miembro superior, en mujeres con cáncer de mama tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía axilar, durante los 5 años siguientes tras la intervención quirúrgica.

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar los factores asociados a la aparición del LMS a los 12, 18 y 60 meses.
2. Describir la secuencia temporal de aparición del LMS en ambos grupos.
3. Comparar la eficacia para prevenir el LMS entre dos pautas de aplicación del DLM, una con duración de 2 meses y otra pauta con duración de tres semanas.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Material y Métodos

3



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorio de grupos paralelos con evaluación ciega de la variable respuesta.

El ensayo que se presenta en esta tesis parte de dos estudios previos:

Estudio 1. *“Eficacia del Drenaje Linfático Manual y/o tratamiento farmacológico con Benzopironas en la prevención del linfedema postmastectomía”*, fue un ensayo clínico controlado con grupos paralelos, mediante asignación aleatoria y con evaluación ciega de la variable respuesta, que se realizó entre Abril de 1999 y Diciembre de 2001.

Estudio 2. *“Aplicación precoz de Drenaje Linfático Manual en la prevención del linfedema postmastectomía”*, ensayo clínico controlado con grupos paralelos, mediante asignación aleatoria y con evaluación ciega de la variable respuesta, que se realizó entre Octubre de 2002 y Diciembre de 2004.

3.2 EMPLAZAMIENTO

El estudio se desarrolló en el Hospital Provincial de la Misericordia de Toledo, con la participación del servicio de cirugía y la unidad de fisioterapia.

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio de esta tesis fueron mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, tratadas mediante cirugía que incluyera linfadenectomía axilar en el Hospital Provincial de la Misericordia de Toledo.

3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Haber pertenecido al grupo de DLM o al grupo control de los Estudios 1 o 2, y por tanto:
 - Ser mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tratadas mediante cirugía que incluyera linfadenectomía axilar, con o sin radioterapia.
 - Haber dado su consentimiento para participar en los proyectos de investigación correspondientes.
- Las participantes pertenecientes al grupo DLM además, haber completado 14 sesiones de DLM aplicadas en los tres primeros meses tras el tratamiento quirúrgico por su cáncer de mama.
- Haber finalizado el periodo de seguimiento (12 meses) de los estudios 1 y 2.
- Haber otorgado su consentimiento para continuar las revisiones hasta los 5 años.

3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presentar un estadio IV del cáncer de mama.
- Tener alguna contraindicación para recibir el DLM.
- Haber pertenecido a uno de los grupos de intervención de los proyectos donde se administró tratamiento farmacológico con Benzopironas.

El periodo de reclutamiento en los estudios de origen comenzó en abril de 1999 y finalizó en noviembre de 2004, siendo el periodo de seguimiento para cada participante de 60 meses.

Como se puede observar en la Tabla 1, no se encontraron diferencias entre las mujeres incluidas en los dos estudios. Considerando que fueron similares el objetivo, el tipo de estudio, la población, los criterios de inclusión/exclusión, la intervención y el seguimiento recibidos; que el equipo quirúrgico, los fisioterapeutas implicados y el evaluador ciego de la variable respuesta fueron los mismos en ambos estudios, y las similitudes de las muestras procedentes de los estudios 1 y 2, se optó por agruparlas con el fin de obtener un tamaño muestral más representativo de la población.

Tabla 1: Comparación de las características de las participantes del Estudio 1 y Estudio 2

	ESTUDIO 1 (n=80)	ESTUDIO 2 (n=70)		
Variables cualitativas	Frecuencias n (%)	Frecuencias n (%)	p*	
Obesidad (≥ 30 kg/m ²)	27 (33,8%)	24 (34,3%)	0,945	
Procedimiento quirúrgico				
Cirugía radical	32 (40,0%)	33 (47,1%)	0,378	
Cirugía conservadora	48 (60%)	37 (52,9%)		
Mama intervenida				
Mama derecha	41 (51,3%)	30 (42,9%)	0,304	
Mama izquierda	39 (48,7%)	40 (57,1%)		
Seroma	20 (25,0%)	21 (30,0%)	0,493	
Infección de la herida	6 (7,5%)	8 (11,4%)	0,409	
Radioterapia	61 (76,3%)	50 (71,4%)	0,502	
Variables cuantitativas	Media (D.E.)	Media (DE)	P	DIF. (IC 95%)
Edad	53,68 (10,443)	55,16 (10,410)	0,389**	-1,473 (-4,846 a 1,899)
IMC	28,05 (5,347)	28,33 (5,304)	0,753**	-0,275 (-1,998 a 1,448)
Ganglios resecaados	14,9 (4,37)	14,5 (5,05)	0,607**	0,396 (-1,123 a 1,916)
Ganglios positivos [†]	3,57 (3,90)	3,80 (5,26)	0,840***	-0,229 (-2,476 a 2,019)
Días de drenaje	6,70 (4,05)	6,53 (3,78)	0,790***	-0,171 (-1,097 a 1,440)

Test estadísticos utilizados. *: chi cuadrado; **: t de student; ***: U Mann Whitney. IMC: Índice de Masa Corporal; D.E.: desviación estándar; DIF: diferencia de medias; IC: Intervalo de confianza.

[†]Media de ganglios con citología positiva entre las participantes que tuvieron ganglios positivos.

3.4 MUESTRA

3.4.1 TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral en los estudios 1 y 2 se calculó en base a los resultados publicados de estudios anteriores y a la opinión de expertos. Se consideró una incidencia del 40% para el grupo control (344, 345) y una incidencia del 15% para el grupo de DLM, basada en la opinión de expertos en el caso del Estudio 1 y basada en los datos obtenidos en el Estudio 1 para calcular el tamaño muestral del Estudio 2. En ambos casos los cálculos se hicieron atendiendo a un error $\alpha=0,05$ y un error $\beta=0,2$ y estimando un abandono aproximadamente del 20%. Se obtuvo un tamaño muestral de 60 participantes para cada rama de cada estudio.

En la propuesta actual de esta tesis, considerando que nuestro estudio parte de la muestra del Estudio 1 y 2, se dispone de 57 participantes en el grupo de intervención y de 93 en el grupo control.

Con posterioridad a estos ensayos, Torres y colaboradores (251) han publicado un estudio de características similares al nuestro en el que se obtiene una incidencia de LMS del 25% para las participantes del grupo control y de un 7% en el grupo de mujeres que recibieron DLM como prevención del LMS. Basándonos en estos resultados y teniendo en cuenta que nuestra muestra es de 57 participantes en el grupo de intervención y 93 participantes en el grupo control, la potencia máxima que se puede obtener con un nivel de confianza del 95%, un error $\alpha=0,05$ y un error $\beta=0,2$ es de un 75,2% sin corrección y un 66,2% con corrección.

3.4.2 MÉTODO DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS. FORMACIÓN DE LOS GRUPOS

Las participantes se incluyeron por muestreo consecutivo, no probabilístico. La captación de las mujeres se realizó por el equipo de cirujanos que se encargaron de informar, verbalmente y por escrito, a cada una de las posibles candidatas a entrar en los estudios. Una vez comprobado que cumplían los criterios de inclusión, informaban al fisioterapeuta del equipo para que durante el ingreso hospitalario para el tratamiento del cáncer de mama, y previo a la intervención quirúrgica, comprobara que no había criterios de exclusión y solicitara la firma del consentimiento informado.

La asignación se realizó de forma aleatoria. En el estudio 1 mediante el sistema de sobres cerrados y en el estudio 2 mediante la generación de una lista de aleatorización a través del programa estadístico Epidat© versión 3.1. Tanto la elaboración de los sobres como la generación de la lista fueron realizadas por uno de los investigadores no relacionado con la valoración, ni con el reclutamiento, ni con la intervención.

Los fisioterapeutas encargados de la inclusión de las participantes y de la aplicación del DLM, fueron los únicos concedores del grupo de asignación.

3.5 DEFINICIONES Y MÉTODOS DE MEDIDA DE LAS VARIABLES

Se recogieron variables demográficas, antropométricas, relacionadas con el tratamiento quirúrgico, los tratamientos adyuvantes y la presencia o no de linfedema de miembro superior, que se detallan en la Tabla 2.

La variable de resultado principal fue la existencia de LMS. El diagnóstico de LMS se realizó mediante cirtometría, que consiste en la valoración de los perímetros circunferenciales (Figura 6). El criterio seguido para definir la existencia de linfedema fue que, al menos en 2 perímetros consecutivos del miembro ipsilateral a la cirugía, hubiera una diferencia igual o mayor de 2 centímetros respecto al miembro contralateral (223, 234, 238, 251, 276, 333, 346, 347). Cada vez que se cumplía este criterio, se comparaban con las medidas prequirúrgicas para poder interpretar los cambios de volumen tras la intervención quirúrgica con más precisión (229, 234, 238, 252, 271, 273, 348-351).

La valoración cirtométrica es un método aceptado como válido y fiable para cuantificar y hacer un diagnóstico de LMS (233, 236, 240, 243, 244, 246-254, 352). Se utilizó una cinta métrica de sastre retráctil de un centímetro de ancho. Las medidas circunferenciales se tomaron a lo largo de todo el miembro superior cada 5 cm y bilateralmente, usando la flexura del codo como punto de partida de referencia (240, 251, 276, 344, 346, 347, 353, 354), con la participante en sedestación con las extremidades superiores apoyadas en una mesa, los hombros en rotación neutra y flexión de 45°, y los antebrazos en supinación máxima. La valoración de la mano se realizó inmediatamente proximal a las articulaciones metacarpofalángicas, para evitar el sesgo de medición por posibles artropatías (236, 355).



Figura 6: Medición cirtométrica de miembro superior.

Tabla 2: Variables y métodos de medida incluidos en el estudio

Variables		Métodos de medida de las variables
Demográficas	Edad	Calculada a partir de la fecha de nacimiento y hasta el momento de la intervención y expresada en años.
Antropométricas	Peso	Recogido en Kg.
	Talla	Recogido en cm.
	IMC	Calculado a partir del peso y talla registrado (Kg/m ²).
Relacionadas con el tratamiento quirúrgico	Tipo de intervención	Cirugía radical: entendida como mastectomía total más linfadenectomía. Cirugía conservadora: entendida como lumpectomía o cuadrantectomía más linfadenectomía.
	Fecha intervención	Recogido como día, mes y año.
	Localización de mastectomía	Mama derecha. Mama izquierda.
	Ganglios resecaos	Número de ganglios resecaos en la linfadenectomía axilar.
	Ganglios positivos	Número de ganglios con citología positiva entre los ganglios resecaos.
	Días de drenaje	Tiempo que se mantienen los drenajes de la herida quirúrgica en días.
	Seroma	Si / No
	Infección de la herida	Si / No
Tratamientos adyuvantes	Quimioterapia	Si / No
	Radioterapia	Si / No
Linfedema	Valoración cirtométrica	Miembro superior: Se tomaron medidas a lo largo de todo el miembro superior cada 5 cm y bilateralmente. Mano: Se realizó inmediatamente proximal a las articulaciones metacarpofalángicas.

IMC: Índice de Masa Corporal

3.6 INTERVENCIÓN

GRUPO DE INTERVENCIÓN

En este grupo la intervención consistió en la aplicación de **Drenaje Linfático Manual** según el procedimiento que se describe a continuación, más **Educación Sanitaria (ES)**.

PROCEDIMIENTO PARA LA APLICACIÓN DEL DLM

- **Contenido:** El DLM se realizó tras el alta hospitalaria y dentro de los tres primeros meses tras la intervención quirúrgica. Para la pauta de DLM empleada se utilizaron las maniobras descritas por Vodder abordando las zonas supraclaviculares bilaterales, y tórax, mama, axila y miembro superior del lado operado (281, 356). En ningún caso se aplicaron medidas de contención.
- **Emplazamiento:** Las participantes acudían a la unidad de Fisioterapia del Hospital Provincial de la Misericordia para recibir la intervención.
- **Número de sesiones:** Todas las mujeres recibieron 14 sesiones, y en el caso de las mujeres que fueran incluidas en el estudio 2, en el que la intervención se implementó en 3 semanas, recibieron 15 sesiones.
- **Duración de la sesión:** La duración de cada sesión de DLM fue de 40-45 minutos, de las cuales tres cuartas partes se priorizaron en las zonas proximales (tórax, mama y brazo del miembro superior operado).
- **Periodicidad de las sesiones:**
 - A) En el *Estudio 1* el DLM se realizó según la siguiente dosificación:
 - 1ª y 2ª semanas: tres sesiones semanales.
 - 3ª y 4ª semanas: dos sesiones semanales.
 - 5ª a 8ª semanas: una sesión semanal.
 - B) En el *Estudio 2* se realizaron 5 sesiones a la semana de DLM, durante 3 semanas.
- **Profesional:** Los profesionales encargados de la intervención fueron fisioterapeutas becados, contratados con cargo a los proyectos de investigación. Participaron dos fisioterapeutas en cada uno de los estudios. Para evitar, en lo posible, las diferencias en la aplicación de las técnicas y en la recogida de datos, se realizaron varias sesiones

de entrenamiento específico para el grupo de fisioterapeutas, previo al inicio de los estudios y durante los mismos. Cada fisioterapeuta realizaba la totalidad del procedimiento en cada sujeto que se le asignaba, ya fuera del grupo control o del grupo de intervención.

PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LA EDUCACIÓN SANITARIA

- **Contenido:**
 - Información sobre el LMS y su relación con el cáncer de mama, y sobre los factores de riesgo desencadenantes conocidos hasta el momento.
 - Recomendaciones priorizando en las cuatro categorías de intervención para la prevención del LMS (evitar trauma/herida/calor excesivo; prevención de infección cutánea; evitar constricción de miembro superior y empleo y ejercicio de la extremidad) y adaptándolas a las particularidades de cada participante (225, 251, 318, 325, 329, 357-360).
 - Recomendación de cinesiterapia activa-asistida del hombro de forma gradual, y progresivamente cinesiterapia activa libre de ambos miembros superiores, inspirada en las dos grandes diagonales para miembros superiores de la técnica de facilitación neuromuscular propioceptiva (FNP) pero sin resistencia (251, 361).
- **Emplazamiento y periodicidad:** Dichas medidas de ES se realizaban de forma individual, durante el ingreso hospitalario en los días posteriores a la intervención quirúrgica y se les facilitaba documentación por escrito sobre el LMS y su prevención y un teléfono de contacto al cual poder llamar para resolver las dudas que pudieran surgir (Anexo 1). Esta educación se reforzaba en cada una de las revisiones de seguimiento, se resolvían sus dudas y se les aconsejaba cómo afrontar situaciones concretas de su vida diaria.
- **Profesionales:** Las sesiones de ES durante el ingreso hospitalario eran llevadas a cabo por el fisioterapeuta asignado a cada sujeto y las sesiones de refuerzo durante las revisiones de seguimiento eran realizadas por el evaluador del estudio. Para homogeneizar la estrategia educativa y para evitar, en lo posible, las diferencias en la ES, se realizaron varias sesiones de entrenamiento específico previo al inicio de los estudios y durante los mismos.

GRUPO CONTROL

En este grupo sólo se llevó a cabo con las mujeres la **Educación Sanitaria**, utilizando el mismo procedimiento que en el grupo de intervención.

En todos los casos, en cualquiera de los grupos (control o grupo intervención), si aparecía LMS se derivaba a las mujeres para realizar el tratamiento convencional correspondiente. Del mismo modo, el resto de complicaciones que aparecieron durante el periodo de seguimiento fueron tratadas siguiendo la práctica clínica habitual.

3.7 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

La variable respuesta fue la aparición del LMS que se evaluó mediante la medición cirtométrica de ambos miembros superiores.

Todas las participantes, una vez firmado el consentimiento informado, fueron valoradas prequirúrgicamente (V₀). Estas medidas cirtométricas fueron realizadas por el fisioterapeuta encargado de la inclusión de las participantes en el estudio.

Después de la intervención quirúrgica y antes del alta hospitalaria, se les comunicaba el grupo de asignación, se les explicaba el proceso a seguir según fueran del grupo control o del grupo de intervención y se iniciaba la educación sanitaria. En el grupo control se programaba una revisión a los 3 meses de la intervención quirúrgica y en el grupo de intervención se le citaba para recibir las sesiones de DLM y posteriormente para la primera revisión postquirúrgica a los 3 meses de la cirugía (V₁).

El seguimiento se realizó mediante revisiones a los 3 meses (V₁), 6 meses (V₂), 12 meses (V₃), 24 meses (V₄), 36 meses (V₅), 48 meses (V₆) y a los 60 meses (V₇). Los estudios 1 y 2 incluyen las revisiones V₀ – V₃, y para el estudio final que se contempla en esta tesis se incluyen desde V₀ a V₇. La Tabla 3 contiene un esquema de los procedimientos y evaluaciones de seguimiento.

Las revisiones postquirúrgicas fueron realizadas por un médico, miembro del equipo de investigación, que fue el mismo en todos los casos y durante todo el periodo de

seguimiento, y que además desconocía el grupo de asignación al que pertenecían las participantes, que a su vez habían sido instruidas para no revelar la información sobre su programa al evaluador.

Tanto el fisioterapeuta encargado de la Vo como el médico encargado del resto de revisiones estaban correctamente adiestrados y entrenados.

Los datos recogidos, que se detallan a continuación, se registraron en formato papel en tiempo real en el Cuaderno de Recogida de Datos (Anexo 2) y posteriormente se trasladaron a una base de datos digital.

- Vo (valoración prequirúrgica):
 - Datos demográficos.
 - Datos antropométricos.
 - Valoración cirtométrica de ambas extremidades superiores.
- V1 (valoración postquirúrgica a los 3 meses):
 - Datos de anatomía patológica relativos al tumor y a los ganglios linfáticos.
 - Datos del tratamiento quirúrgico y las complicaciones postquirúrgicas.
 - Tratamientos adyuvantes.
 - Valoración cirtométrica de ambas extremidades superiores.
 - Incidentes sucedidos durante este periodo.
- En las valoraciones V2 y sucesivas hasta V7:
 - Valoraciones cirtométricas de ambos miembros superiores.
 - Incidentes sucedidos durante este periodo.
 - Evolución del proceso oncológico.

Tabla 3: Esquema de los procedimientos y evaluaciones realizadas durante el estudio

Evaluación / Procedimiento	Situación basal	Periodo postquirúrgico 0 – 3 meses	Seguimiento 3 – 60 meses					
	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Confirmar criterios inclusión/exclusión	X							
Firma Consentimiento informado inclusión en estudio	X							
Firma Consentimiento informado seguimiento en estudio				X				
Variables demográficas	X							
Variables antropométricas	X							
Aplicación DLM		X						
Aplicación ES	X	X	X	X	X	X	X	X
Variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico		X						
Variables relacionadas con el tratamiento adyuvante		X						
Valoración cirtométrica de MMSS	X	X	X	X	X	X	X	X

V0: Valoración prequirúrgica

DLM: Drenaje Linfático Manual; ES: Educación Sanitaria; MMSS: Miembros superiores

V1 – V7: Valoraciones postquirúrgicas

3.8 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Todos los análisis se efectuaron según el principio de intención de tratar, para un nivel de significación en $p < 0,05$.

1. **Descripción de características basales** de la muestra analizada en esta tesis. Para las variables cuantitativas se utilizó la media con su desviación estándar y la mediana; especificando si la muestra seguía una distribución normal o no mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se describieron mediante porcentajes y sus intervalos de confianza (IC) del 95%.
2. **Comparabilidad de los grupos:** Con objeto de comprobar que los grupos habían quedado equilibrados, se realizaron comparaciones de las variables entre el grupo de intervención y el control, mediante la prueba t de Student o U de Mann Whitney en el caso de variables cuantitativas, y mediante la prueba de chi cuadrado en el caso de las variables categóricas.
3. **Análisis de eficacia:**
 - 3.1. Se calculó la **incidencia acumulada** de aparición de LMS en periodos de 6 meses hasta los 5 años.
 - 3.2. Para estudiar el tiempo de aparición del LMS se ha realizado un **análisis de la supervivencia** mediante curvas de Kaplan Meier, valorando si la diferencia entre los grupos era estadísticamente significativa mediante la prueba de log-rank. Se calculó la potencia estadística de la comparación de las curvas de supervivencia con el programa Epidat© versión 3.1.
 - 3.3. Se realizó un **análisis univariado** comparando la incidencia de LMS entre los dos grupos a los 12 y a los 18 meses mediante la prueba chi cuadrado. Se determinó el riesgo relativo de desarrollar LMS en las mujeres que recibieron DLM frente a las del grupo control y su correspondiente IC del 95%. Se analizó la relación existente entre la aparición de LMS y el resto de variables dicotómicas mediante el mismo procedimiento. Las variables cuantitativas se estratificaron según los siguientes criterios. La edad y los días de drenaje en cuartiles, los ganglios resecaos según criterios utilizados por otros autores (195, 206, 362), y el IMC según las recomendaciones de la Clasificación de la OMS (363). Además, en el caso de la

variable IMC también se recodificó a efectos de aplicabilidad clínica en participantes obesas ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) y no obesas ($IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$). Se analizó si existían diferencias en la incidencia de LMS entre los estratos con la prueba de Mantel-Haenszel. Se calculó el riesgo relativo de cada uno de los estratos con respecto al estrato de referencia, que siempre fue el inferior y su IC 95%; y para la comparación se utilizó la prueba chi cuadrado.

- 3.4. Se ajustó un modelo **multivariable** con fines explicativos mediante regresión de Cox, para los tiempos 12 y 18 meses, considerando como variable dependiente el desarrollo de LMS, e introduciendo en el modelo las variables que habían mostrado en el análisis univariado una significación de $p \leq 0,1$ y aquellas señaladas previamente por otros autores como posibles factores de riesgo. La presencia de interacciones se ha valorado con un nivel de significación de $p \leq 0,05$, y las posibles variables confusoras se analizaron mediante un proceso de eliminación por pasos hacia atrás, descartándose aquellas variables con cuya eliminación no se modificaba la estimación de la Hazard ratio (HR) de la variable DLM, ni de la amplitud de su intervalo de confianza del 95%. A los 60 meses no se encontró efecto de DLM, por lo que en este periodo se exploró la relación del resto de variables con el desarrollo de LMS mediante un modelo de regresión de Cox de eliminación por pasos hacia atrás, basándonos únicamente en criterios de significación estadística.
- 3.5. Se calculó **el número de pacientes que es necesario tratar con DLM** para prevenir un LMS (NNT), a los 12 y a los 18 meses, a partir del HR de desarrollar LMS y de las supervivencias en el grupo de intervención y en el grupo control.
4. Para comprobar si existían **diferencias** entre las dos **pautas de aplicación del DLM**, se realizó una comparación entre la incidencia de LMS en las mujeres que habían recibido la pauta del estudio 1 y que habían recibido la pauta del estudio 2, mediante la prueba chi-cuadrado, o en su caso la F de Fisher. Se llevó a cabo a los 12 y a los 18 meses, por ser los momentos en los que el DLM había mostrado diferencias estadísticamente significativas, y al final del periodo de seguimiento.

Los datos se introdujeron en una base de datos (Microsoft access). Posteriormente todos los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM® SPSS® Statistics 23 y el programa Epidat© versión 3.1.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Durante el desarrollo del estudio/s y el posterior seguimiento de las mujeres, se respetaron los principios éticos básicos –autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia distributiva– las normas de Buena Práctica Clínica y los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (Sudáfrica 1996, vigente al inicio de los estudios y sus posteriores actualizaciones hasta Seúl 2008), y el Convenio de Oviedo (1997). Se garantizó la confidencialidad y se cumplió la legislación vigente. Los datos de las participantes quedaron anonimizados mediante la asignación de un número de caso, y los datos administrativos y de contacto se mantuvieron en una base de datos separada.

Se cumplieron con las normas de buena práctica clínica y se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo (Anexo 3). Una vez completado el seguimiento de un año de cada estudio, se propuso a todas las participantes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión planteados ampliar el periodo de seguimiento a cinco años, solicitándoles la firma de un nuevo consentimiento escrito siguiendo las recomendaciones del Comité de Ética de Referencia (Anexo 3).

3.10 FINANCIACIÓN

Esta tesis ha sido posible gracias a la financiación obtenida para la realización de los Estudios 1 y 2. Ambos estudios fueron financiados por la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha. El Estudio 1 dentro del marco del Plan Regional de Salud de Castilla-La Mancha de 1995-2000, con una Ayuda de Investigación (Número de Expediente: 98267), según resolución de 9 de abril de 1999 (DOCM de 16 de abril) y en el Estudio 2 dentro del el marco del Plan Regional de Salud de Castilla-La Mancha de 2001-2010, mediante una Ayuda de Investigación (Número de Expediente: 02002-00), según resolución de 22 de julio de 2002 (Anexo 4).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Resultados

4



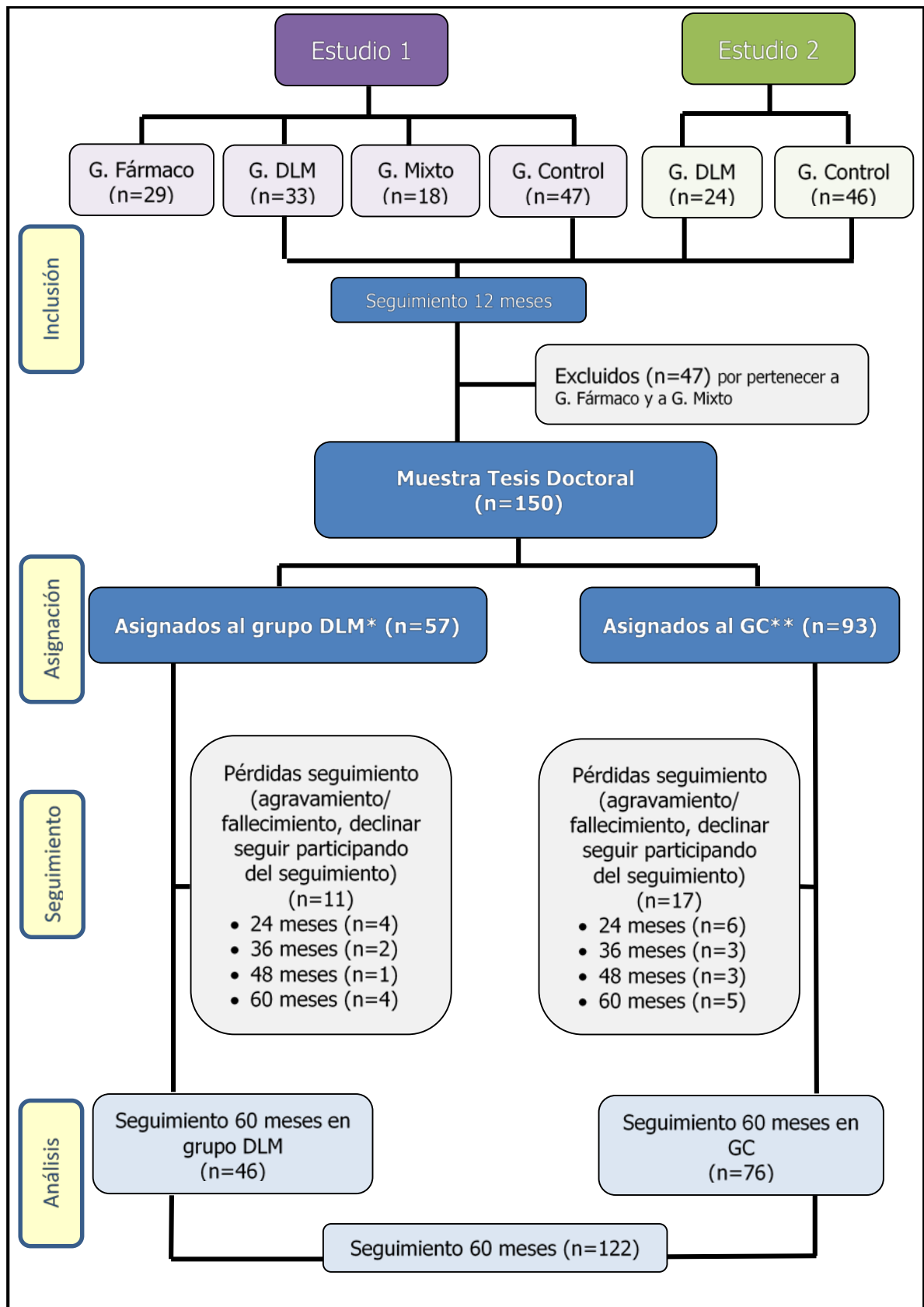
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

El número de participantes incluidas en este estudio fue de 150; 57 (38%) pertenecían al grupo de intervención (DLM) y 93 (62%) al grupo control. En la Figura 7 se representa el flujograma que describe el proceso de seguimiento de las participantes a lo largo del estudio.

De las 150 mujeres; 122 (81,3%) completaron el seguimiento hasta los 60 meses. Se produjeron 17 pérdidas en el grupo control y 11 en el grupo de intervención. El 36,7% de las pérdidas del grupo de intervención y el 35,3% del grupo control tuvieron lugar en el segundo año de seguimiento. Los motivos de las pérdidas fueron el agravamiento de la enfermedad o el fallecimiento en el 82,1% de los casos y el resto (17,9%) declinaron seguir participando en el seguimiento por razones personales que en ningún caso estuvieron relacionadas con el estudio.



* grupo DLM: Grupo experimental que recibió DLM. **GC: Grupo control

Figura 7: Flujo de participantes a lo largo del estudio.

Las características basales de las participantes incluidas en el estudio se presentan resumidas en la Tabla 4, y a continuación se describen detalladamente.

Tabla 4: Características basales del total de participantes incluidas en el estudio

Variables	Participantes incluidas (n=150)				
	Frecuencias		Media (DE) [IC 95%]	Mediana	K/S*
	n (%)	(IC 95%)			
Edad			54,4 (10,42) [52,69 a 56,05]	53,1	0,620
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	51 (34,0)	(26,09 a 41,91)			
IMC			28,18 (5,31) [27,32 a 29,04]	28,04	0,513
Procedimiento quirúrgico					
Cirugía radical	65 (43,3)	(35,1 a 51,6)			
Mama intervenida					
Mama derecha	71 (47,3)	(39,01 a 55,66)			
Ganglios resecaos			14,7 (4,69) [13,98 a 15,50]	14	0,370
Participantes con citología ganglionar positiva	74 (49,3)	(41,0 a 57,7)			
Ganglios positivos			1,8 (3,8) [1,21 a 2,44]	0	<0,001
Días de drenaje			6,6 (3,91) [5,99 a 7,25]	5	<0,001
Seroma	41 (27,3)	(19,87 a 34,80)			
Infección de la herida	14 (9,3)	(4,35 a 14,32)			
Quimioterapia	123 (82,0)	(75,52 a 88,48)			
Radioterapia	111 (74)	(66,65 a 81,35)			

*K/S: Kolmogorov-Smirnov

IMC: Índice de masa corporal;

IC: Intervalo de confianza; D.E.: Desviación estándar

Variables demográficas y antropométricas

La edad media de las participantes fue 54,37 años (D.E. = 10,42), con un máximo de 84 y un mínimo de 30.

A partir del peso y la talla se calculó el **índice de masa corporal** (IMC) (Figura 8). El grupo mostró un IMC medio de 28,18 kg/m² (D.E. = 5,31) con un máximo de 41,86 y un mínimo de 18,08.

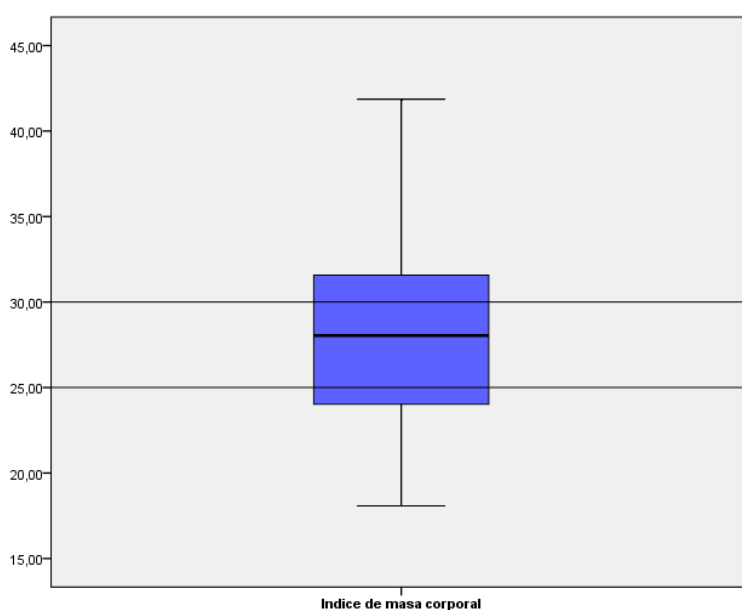


Figura 8: Diagrama de caja sobre el IMC de las participantes incluidas en el estudio

Siguiendo las recomendaciones de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (363) se clasificó a las participantes según se representa en la Figura 9. En nuestra muestra 50 participantes (33,33%) presentaban normopeso, 49 (32,7%) sobrepeso, 34 (22,7%) padecían obesidad tipo I y 17 (11,3%) obesidad tipo II.

También se codificó como obesas a todas las participantes con un IMC igual o superior a 30 Kg/m², siendo 51 las que se catalogaron como tal (34,0%).

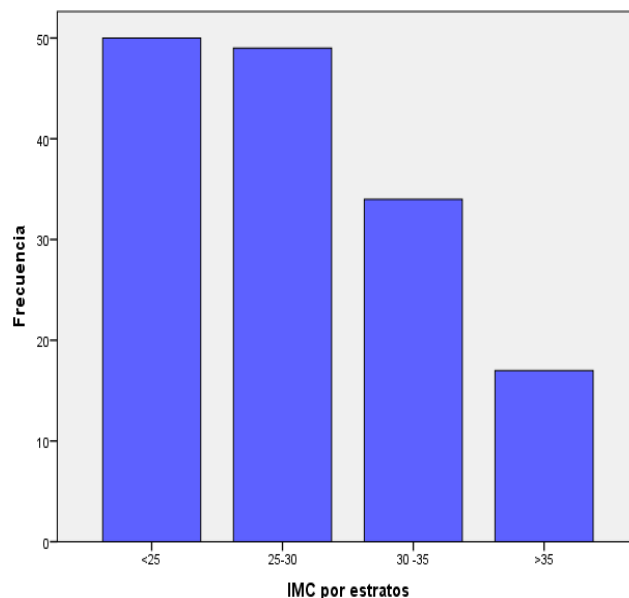


Figura 9: Distribución por estratos del IMC según la clasificación de la OMS, de las participantes incluidas en el estudio.

Variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico

Las variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico fueron el tipo de intervención quirúrgica, la mama intervenida, el número de ganglios linfáticos resecados y la positividad de los mismos. Y las variables inmediatamente relacionadas con el periodo postquirúrgico fueron los días de drenaje y la aparición de seroma y/o infección de la herida quirúrgica.

De las 150 participantes, en 65 casos (43,3%) se realizó mastectomía y en los 85 restantes cirugía conservadora de la mama (56,7%). En todos los casos se realizó linfadenectomía axilar. En 71 mujeres (47,3%) se realizó la intervención en la mama derecha y 79 (52,7%) en la izquierda.

La media de **ganglios linfáticos resecados** fue de 14,74 (D.E. = 4,69, rango de 4 a 30), siguiendo una distribución normal.

La variable **ganglios positivos** no siguió una distribución normal, la mediana fue cero, y la media fue de 1,8 (D.E. = 3,8; IC 95%: 1,21 a 2,44). En 76 (50,7%) de las participantes no se

encontraron signos de malignidad anatomopatológicos, mientras que en los 74 (49,3%) que sí se detectaron, el **número de ganglios con citología ganglionar positiva** osciló entre 1 a 26 ($\bar{x}=3,7$) (Figura 10).

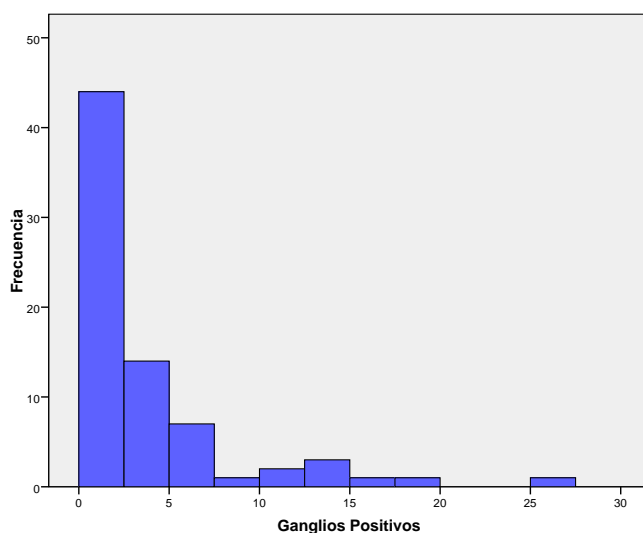


Figura 10: Distribución de las participantes incluidas en el estudio atendiendo a la positividad de los ganglios resecados.

El número de días que las participantes necesitaron dispositivos de **drenaje de la herida quirúrgica** tampoco siguió una distribución normal. La mediana fue 5 y la media fue 6,62 (D.E. = 3,91; IC 95%: 5,99 a 7,25), con un máximo de 25 y un mínimo de 1.

Desarrollaron **seroma** post-quirúrgico 41 participantes (27,3%) y 14 (9,3%) presentaron **infección de la herida quirúrgica**.

Variables relacionadas con el tratamiento adyuvante

En cuanto al **tratamiento adyuvante del cáncer de mama**, 111 participantes recibieron **Radioterapia** (74%) y 123 **Quimioterapia** (82%), recibiendo ambos tipos de tratamiento 97 (64,7%).

4.2 COMPARABILIDAD DE LOS GRUPOS

Para detectar posibles anomalías en la distribución de las variables registradas en los dos grupos, se compararon las variables recogidas de la siguiente manera:

Variables cuantitativas

Todas las variables cuantitativas se compararon mediante la t de Student, excepto la media del número de ganglios citológicamente positivos del total de ganglios resecados y la media de días de drenaje de la herida quirúrgica, que se compararon mediante la prueba de U Mann-Whitney, por no mostrar una distribución normal (Tabla 5 y Figura 11).

Con respecto al IMC, existe un desequilibrio entre los grupos, ya que las participantes incluidas en el grupo que recibió DLM muestran un IMC menor que las incluidas al grupo control, siendo la diferencia de las puntuaciones medias de IMC de 2,269 Kg/m².

Tabla 5: Comparación de variables cuantitativas entre los grupos del estudio

Variables cuantitativas	DLM	CONTROL	DIF. (IC 95%)	P
	Media (D.E.)	Media (D.E.)		
Edad	53,1 (10,54)	55,2 (10,32)	- 2,1 (-5,59 a 1,32)	0,224*
IMC	26,77 (4,323)	29,04 (5,69)	- 2,269 (- 3,894 a - 0,644)	0,007*
Ganglios resecados	15,2 (4,79)	14,5 (4,62)	0,8 (- 0,80 a 2,32)	0,348*
Ganglios positivos	1,7 (4,06)	1,9 (3,64)	- 0,2 (-1,04 a 1,50)	0,125**
Días de drenaje	6,8 (4,29)	6,5 (3,68)	0,3 (- 0,94 a 1,66)	0,837**

Test estadísticos utilizados. *: t de Student; **: U Mann Whitney.

DLM: Drenaje Linfático Manual; IMC: Índice de masa corporal

D.E.: Desviación estándar; DIF: Diferencia de medias; IC: Intervalo de confianza

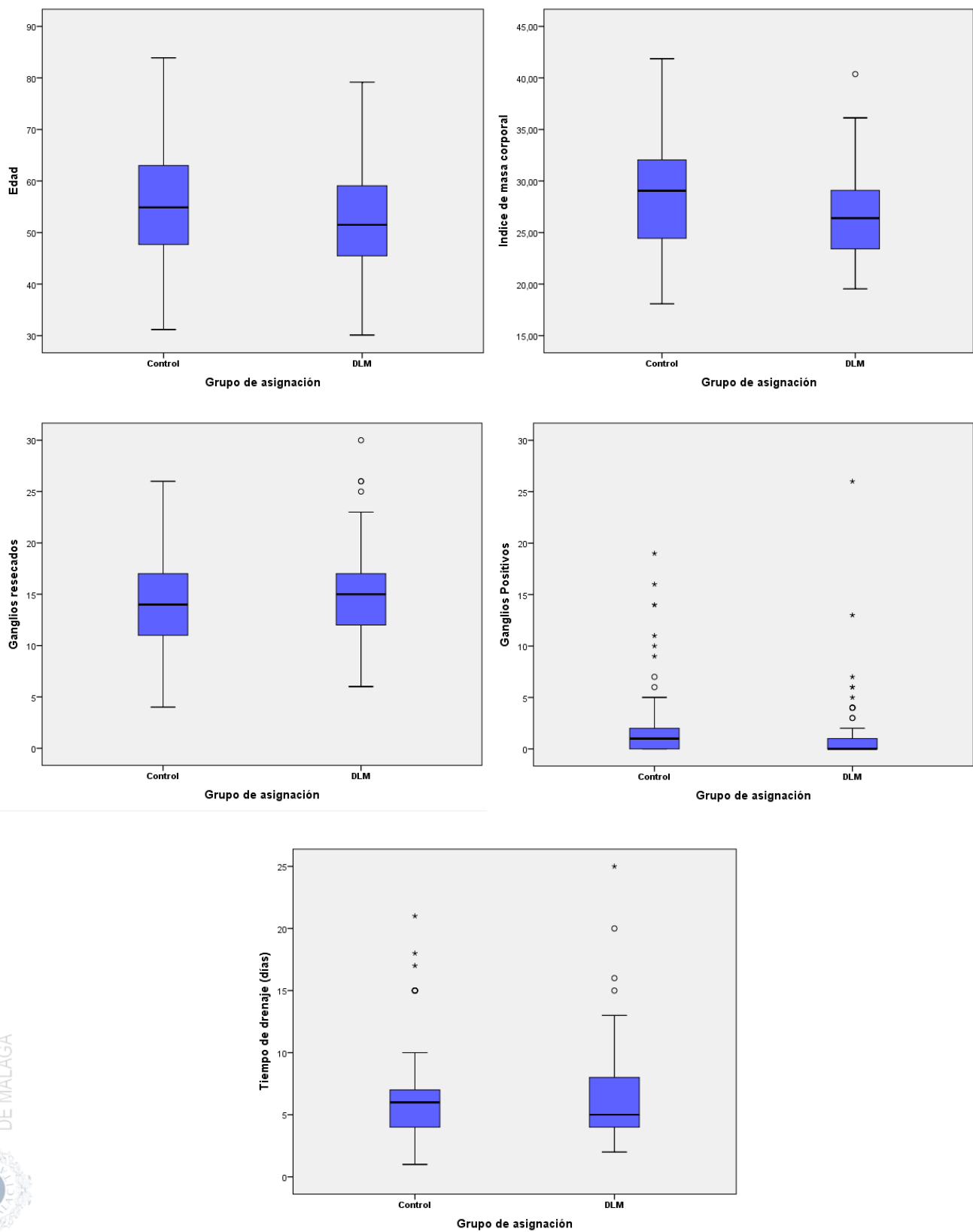


Figura 11: Comparación mediante diagramas de cajas de las variables cuantitativas entre los grupos

Variables cualitativas

Todas las variables categóricas: obesidad, procedimiento quirúrgico, número de participantes con citología ganglionar positiva, mama intervenida, seroma, infección de la herida quirúrgica, así como la quimioterapia y radioterapia, se compararon mediante la prueba de chi cuadrado (Tabla 6).

Tabla 6: Comparación de variables cualitativas entre los grupos del estudio

Variables cualitativas	DLM (n=57)	CONTROL (n=93)	P
	Frecuencias	Frecuencias	
	n (%)	n (%)	
Obesidad (≥ 30 kg/m²)	11 (19,3%)	41 (44,1%)	0,002
Procedimiento quirúrgico			
Cirugía radical	32 (56,1%)	33 (35,5%)	0,013
Número de participantes con citología ganglionar positiva	22 (38,6%)	52 (55,9%)	0,039
Mama intervenida			
Mama derecha	22 (38,6%)	49 (52,7%)	0,093
Seroma	11 (19,3%)	30 (32,3%)	0,084
Infección de la herida	3 (5,3%)	11 (11,8%)	0,180
Quimioterapia	45 (78,9%)	78 (83,9%)	0,446
Radioterapia	39 (68,4%)	72 (77,4%)	0,223

Test estadísticos utilizados: chi cuadrado

DLM: Drenaje Linfático Manual

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a las variables obesidad, procedimiento quirúrgico empleado y participantes con citología ganglionar positiva.

Las diferencias encontradas entre los grupos hacen que el análisis multivariable cobre mayor importancia para controlar el desequilibrio producido en la asignación.

4.3 ANÁLISIS DE EFICACIA DEL DLM PARA PREVENIR EL LMS

Para analizar las posibles asociaciones entre las variables de exposición (el DLM y los posibles factores de riesgo) y desenlace (linfedema), se plantea ver si existe diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de LMS entre los grupos control e intervención, y constatar en qué momento temporal estas diferencias son significativas.

En primer lugar se analizan las curvas de supervivencia de cada uno de los grupos (Figura 12) correspondientes al periodo total de seguimiento (60 meses). La diferencia que se observa entre ambas, sugiere que el DLM pueda tener un efecto protector frente a la aparición del LMS que se pierde al final del periodo de seguimiento estudiado.

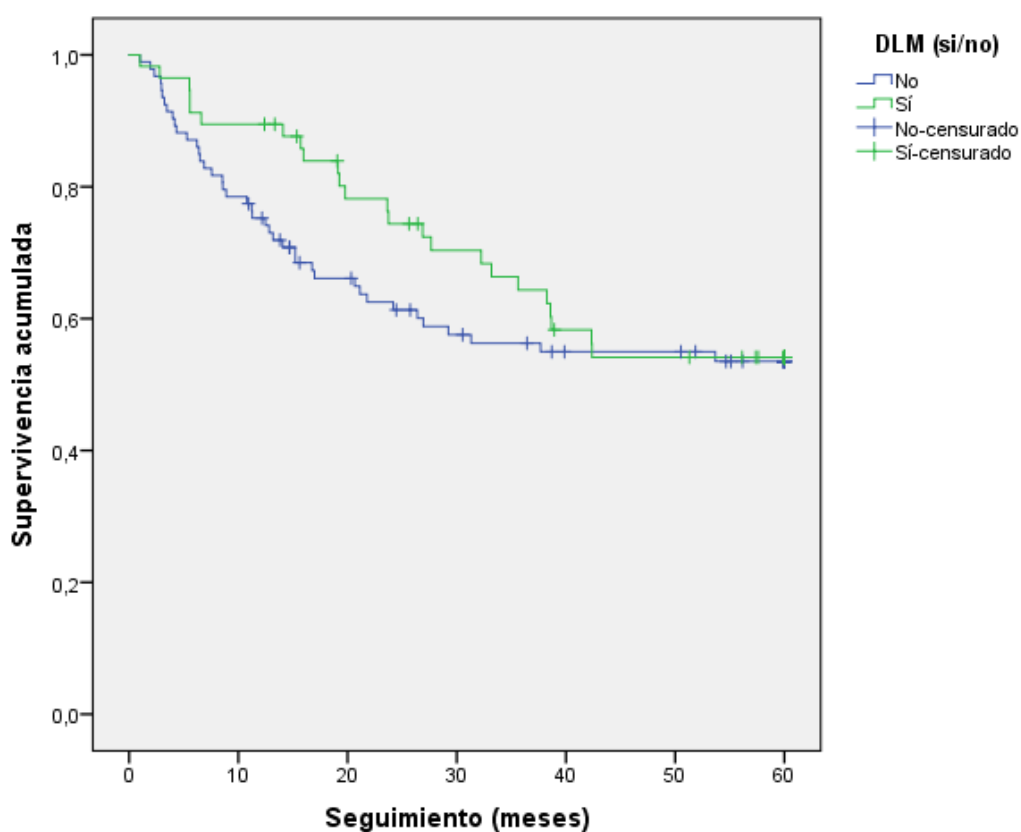


Figura 12: Función de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo del LMS por grupos

Para comprobar la eficacia de la intervención a lo largo del tiempo, se procedió a realizar el análisis univariado mediante el Riesgo Relativo (RR) de desarrollar LMS entre los grupos control e intervención en intervalos de seis meses, durante el periodo de seguimiento (0 a 60 meses).

El resultado del análisis univariado (Tabla 7) nos muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos a los 12 y 18 meses. Por este motivo, es en estos periodos donde se realizará un análisis detallado, para averiguar si el efecto se debe al DLM o hay otros factores que hayan podido influir.

Tabla 7: Comparación de las incidencias acumuladas de LMS entre los grupos, de 0 a 60 meses

	DLM (n=57)	CONTROL (n=93)	RR (IC 95%)	P
	Incidencia Acumulada n (%)	Incidencia Acumulada n (%)		
6m	5 (8,8%)	12 (12,9%)	0,680 (0,253 - 1,829)	0,438
12m	6 (10,5%)	23 (24,7%)	0,426 (0,185 - 0,982)	0,032
18m	9 (15,8%)	31 (33,3%)	0,474 (0,244 - 0,921)	0,018
24m	14 (24,6%)	34 (36,6%)	0,672 (0,396 - 1,139)	0,126
30m	16 (28,1%)	38 (40,9%)	0,687 (0,424 - 1,113)	0,113
36m	19 (33,3%)	39 (41,9%)	0,795 (0,513 - 1,232)	0,294
42m	22 (38,6%)	40 (43,0%)	0,897 (0,600 - 1,342)	0,594
48m	24 (42,1%)	40 (43,0%)	0,979 (0,667 - 1,437)	0,913
54m	24 (42,1%)	41 (44,1%)	0,955 (0,653 - 1,398)	0,812
60m	24 (42,1%)	41 (44,1%)	0,955 (0,653 - 1,398)	0,812

DLM: Drenaje Linfático Manual
RR: Riesgo Relativo
m: meses

4.3.1 EFICACIA A LOS 12 MESES

4.3.1.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

De las 150 participantes incluidas en la tesis, 29 desarrollaron LMS durante el primer año desde la cirugía, lo que supone una incidencia global del 19,3% (IC 95%: 12,68 a 25,98). De ellas, 6 (10,5%) pertenecían al grupo intervención y 23 (24,7%) al grupo control, como se muestra en la Tabla 8. La comparación de proporciones entre los dos grupos mediante la prueba de chi cuadrado resultó estadísticamente significativa $p = 0,032$.

Con respecto a la variable principal de estudio, el riesgo relativo de desarrollar LMS en las participantes que recibieron DLM fue de 0,426 (IC 95%: 0,185 – 0,982), es decir, las participantes del grupo control tuvieron un riesgo superior al doble (RR=2,349) que las del grupo de DLM (IC 95%: 1,010 - 5,419) (Tabla 8).

Tabla 8: Comparación de la incidencia de LMS entre los grupos a los 12 meses

DLM (n=57)	CONTROL (n=93)		P
Incidencia Acumulada n (%)	Incidencia Acumulada n (%)	RR (IC 95%)	
6 (10,5%)	23 (24,7%)	0,426 (0,185 – 0,982)	0,032

DLM: Drenaje Linfático Manual

RR: Riesgo Relativo

Para averiguar si existían otras variables que se relacionaran o no con el desarrollo del LMS, se procedió a realizar un análisis univariado como se describe en la metodología. En las Tablas 9 y 10 se muestran los resultados de las pruebas realizadas para detectar las posibles relaciones.

En relación a las variables cuantitativas (Tabla 9), se ha encontrado que el IMC es la única variable que presenta relación estadísticamente significativa con el desarrollo de LMS ($p=0,0001$). La media de IMC en el grupo de las participantes que desarrollaron LMS fue 3,663 Kg/m² mayor que la de las participantes que no lo desarrollaron (IC 95%: 1,569 - 5,757).

Tabla 9: Resultados del análisis univariado a los 12 meses para las variables cuantitativas

VARIABLE	LINFEDEMA Media (D.E.)	NO LINFEDEMA Media (D.E.)	DIF. (IC95%)	P*
Edad	56,1 (8,07)	54,0 (10,90)	2,09 (-1,52 a 5,686)	0,250*
IMC	31,134 (5,69)	27,471 (4,99)	3,66 (1,569 a 5,757)	0,001*
Ganglios resecaados	14,41 (4,049)	14,82 (4,839)	-4,04 (-2,325 a 1,516)	0,678*
Ganglios positivos	1,21 (3,56)	1,21 (3,85)	-0,768 (-2,320 a 0,783)	0,329**
Días de drenaje	6,48 (3,651)	6,65 (3,983)	-0,170 (-1,773 a 1,432)	0,834**

Test estadísticos utilizados: *: t de Student; **: U Mann Whitney.

IMC: Índice de masa corporal

D.E.: Desviación estándar; DIF: Diferencia de medias; IC: Intervalo de confianza

En cuanto a las variables cualitativas, y según se muestra en la Tabla 10, se ha encontrado que las variables que presentan relación estadísticamente significativa con el desarrollo de LMS son la mama intervenida ($p=0,010$) y la radioterapia ($p=0,033$).

Tabla 10: Resultados del análisis univariado a los 12 meses para las variables cualitativas

VARIABLE	LINFEDEMA n (%)	NO LINFEDEMA n (%)	P*
Cirugía radical	14 (21,5)	51 (78,5)	0,612
Mama derecha	20 (28,2)	51 (71,8)	0,010
Número de participantes con citología ganglionar positiva	11 (14,9)	63 (85,1)	0,164
Seroma	9 (22,0)	32 (33,1)	0,630
Infección	5 (35,7)	9 (64,3)	0,152
Quimioterapia	22 (17,9)	101 (82,1)	0,345
Radioterapia	17 (15,3)	94 (84,7)	0,033

*Test estadístico utilizado: chi cuadrado.

De los resultados del análisis univariado (Tabla 11) se desprende que además de no hacer DLM, las otras variables con un riesgo relativo estadísticamente significativo para el desarrollo de LMS son la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), la intervención quirúrgica realizada sobre la mama derecha, y la no aplicación de radioterapia.

Las participantes con un $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ presentaron un riesgo de desarrollar LMS de 3,688 veces mayor que las participantes con un $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ (IC 95%: 1,855 - 7,333), existiendo una relación lineal, de manera que cuanto mayor es el IMC, mayor fue el riesgo de desarrollar LMS.

En lo referente a la mama intervenida, las participantes operadas de la mama derecha presentaron un RR de desarrollo de LMS de 2,473 (IC 95%: 1,205 - 5,072), superior al doble que las operadas de la mama izquierda.

En cuanto a la radioterapia, el RR fue de 0,498 (IC95%: 0,262 - 0,946), presentando un mayor desarrollo de LMS aquellas participantes que no recibieron radioterapia ($p=0,036$).

Como se comentó al inicio, la aplicación de DLM, mostró un RR de desarrollar LMS en el grupo de intervención es de 0,426 (IC 95%: 0,185 - 0,982). Por tanto, las participantes del grupo control tuvieron un riesgo superior al doble ($RR=2,34$) que las del grupo de DLM (IC 95%: 1,010 - 5,419), ($p=0,030$).

Tabla 11: Resultados del análisis univariado a los 12 meses

ANÁLISIS UNIVARIADO A LOS DOCE MESES					
VARIABLES CUALITATIVAS	LINFEDEMA n (%)	NO LINFEDEMA n (%)	RR	IC 95% RR	p*
Procedimiento quirúrgico					
C. radical	14 (21,5)	51 (78,5)	1,221	(0,635 a 2,345)	0,612
C. Conservadora	15 (17,6)	70 (82,4)			
Mama intervenida					
Derecha	20 (28,2)	51 (71,8)	2,473	(1,205 a 5,072)	0,010
Izquierda	9 (11,4)	70 (88,6)			
Participantes con citología ganglionar positiva					
Sí	11 (14,9)	63 (85,1)	0,628	(0,318 a 1,237)	0,164
No	18 (23,7)	58 (76,3)			
Seroma					
Sí	9 (22,0)	32 (33,1)	1,196	(0,594 a 2,409)	0,630
No	20 (18,3)	89 (81,7)			
Infección de la herida quirúrgica					
Sí	5 (35,7)	9(64,3)	2,024	(0,918 a 4,464)	0,152
No	24 (17,6)	112(82,4)			
Quimioterapia					
Sí	22 (17,9)	101 (82,1)	0,690	(0,329 a 1,448)	0,345
No	7 (25,9)	20(74,1)			
Radioterapia					
Sí	17 (15,3)	94 (84,7)	0,498	(0,262 a 0,946)	0,033
No	12 (30,8)	27 (69,2)			
Obesidad (IMC > 30 Kg/m²)					
Sí	10 (10,1)	89 (89,9)	1		<0,0001
No	19(37,3)	32 (62,7)	3,688	(1,855 a 7,333)	
Intervención					
DLM	6 (10,5)	51 (89,5)	0,426	(0,185 a 0,982)	0,032
CONTROL	23 (24,7)	70 (75,3)			
VARIABLES CUANTITATIVAS					
Edad					
<47,9	7 (15,2)	39 (84,8)	1		0,403**
47,9 –53,1	4 (14,3)	24 (85,7)	0,939	(0,302 a 2,921)	1,000
53,2 – 61,29	11 (28,2)	28 (71,8)	1,853	(0,795 a 4,320)	0,144
>61,29	7 (18,9)	30 (81,1)	1,243	(0,479 a 3,228)	0,654
Ganglios resecaos					
≤10	3 (13,0)	20 (87,0)	1		0,642**
11-15	17 (26,2)	48 (73,8)	2,005	(0,647 a 6,217)	0,197
16-19	4 (10,5)	34 (89,5)	0,807	(0,198 a 3,288)	1,0
>20	5 (20,8)	19 (79,2)	1,597	(0,430 a 5,932)	0,71
Días de drenaje					
≤4	10 (22,2)	35 (77,8)	1		0,788**
5	6 (18,8)	26 (81,3)	0,844	(0,341 a 2,086)	0,711
6-7	5 (13,9)	31 (86,1)	0,625	(0,235 a 1,665)	0,337
>7	8 (21,6)	29 (78,4)	0,973	(0,428 a 2,213)	0,948
Clasificación de la Obesidad según la OMS (IMC)					
<24,99	4(8,0)	46 (92,0)	1		0,054**
25 a 29,99	6(12,2)	43(87,8)	1,531	(0,460 a 5,093)	Lineal p=0,001
30 a 34,99	12(35,3)	22(64,7)	4,412	(1,553 a 12,536)	0,002
≥35	7(41,2)	10(58,8)	5,147	(1,716 a 15,437)	0,004

Test estadísticos utilizados: *: chi cuadrado. ** Test de Mantel-Haenszel

Las curvas de supervivencia hasta los 12 meses (Figura 13) se compararon mediante de un test de log-rank obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,038$), de lo que se deduce que el tiempo de supervivencia es mayor en el grupo de DLM.

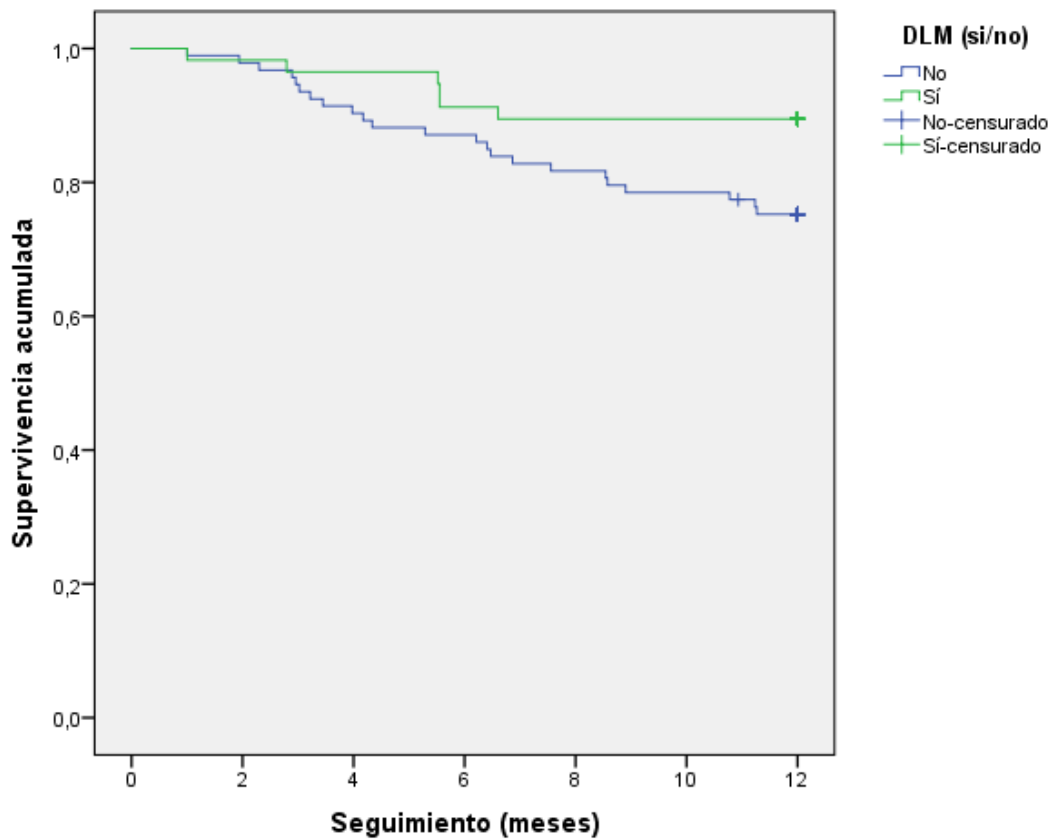


Figura 13: Función de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo del LMS por grupos, a los 12 meses

Se calculó la potencia estadística de esta comparación de supervivencias, mediante el programa Epidat© versión 3.1 para un error tipo I (alfa) de 0,05. La potencia obtenida fue del 69%, teniendo en cuenta que la supervivencia en el grupo de intervención fue de 89,5%, mientras que en el control fue de 75,3% y no hubo pérdidas de seguimiento en este periodo.

4.3.1.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox, siendo la variable dependiente el desarrollo o no de LMS. Las variables independientes introducidas se seleccionaron atendiendo, por una parte a su conveniencia (factores identificados en otros estudios como de riesgo) (65, 102, 191, 193, 197, 201-203, 206, 208, 213, 217, 218, 350, 364-367), y por otra, a la significación obtenida en el análisis univariado. Respecto a estas últimas se introdujeron aquellas con una significación mayor de $p < 0,1$, o muy cercana, ya que se acepta que variables con probabilidades inferiores raramente podrían estar implicadas como factores de riesgo.

Siguiendo los criterios anteriores se incluyeron las siguientes variables en el modelo: DLM, IMC, edad, mama intervenida, procedimiento quirúrgico, ganglios resecaos, participantes con citología ganglionar positiva, seroma, infección de la herida quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. Las variables cuantitativas incluidas en el modelo se estratificaron igual que para el análisis univariado.

El modelo de Cox construido con todas estas variables se consideró el modelo máximo o de referencia, y a partir de él se realizó la modelización.

En primer lugar, se valoraron todas las posibles interacciones de estas variables con la variable de estudio (DLM) mediante la prueba de significación global del logaritmo del cociente de verosimilitudes (prueba ómnibus). El resultado fue $p = 0,594$, por lo que se descartó la presencia de interacciones relevantes.

A continuación, se analizó la presencia de posibles variables confusoras mediante un sistema de eliminación por pasos hacia atrás. A partir del modelo de referencia se fueron evaluando todas las variables descritas anteriormente. Se descartaron aquellas variables con cuya eliminación no se modificaba prácticamente la estimación de la HR de la variable DLM, ni la amplitud de su intervalo de confianza del 95%.

Las únicas variables que permanecieron en el modelo final fueron: el DLM, la mama intervenida, el número de ganglios resecaos, participantes con citología ganglionar positiva y el IMC (Tabla 12).

Tabla 12: Modelo final del análisis multivariado a los 12 meses mediante Regresión de Cox

Variables	B	ET	Wald	Sig.	HR	IC 95% para Exp (B)	
						Inferior	Superior
DLM							
Sí					1		
No	0,704	0,480	2,152	0,142	2,022	0,789	5,180
Ganglios resecaados			5,931	0,115			
G. resecaados ≤ 10					1		
G. resecaados 11 - 15	0,773	0,659	1,376	0,241	2,167	0,595	7,889
G. resecaados 16 - 19	-0,445	0,767	0,337	0,562	0,641	0,143	2,882
G. resecaados ≥ 20	-0,095	0,750	0,016	0,899	0,909	0,209	3,955
Ganglios positivos							
No					1		
Algún ganglio positivo	-1,087	0,420	6,706	0,010	0,337	0,148	0,768
Mama intervenida							
Mama izquierda					1		
Mama derecha	1,203	0,438	7,541	0,006	3,328	1,411	7,852
IMC (Kg/m²)			13,370	0,004			
IMC ≤ 24,99					1		
IMC 25 – 29,99	0,670	0,659	1,035	0,309	1,954	0,537	7,107
IMC 30 – 34,99	1,919	0,599	10,244	0,001	6,811	2,104	22,053
IMC ≥ 35	1,621	0,667	5,900	0,015	5,057	1,367	18,699

B: coeficiente de regresión de Cox
 ET: error típico (error estándar)
 Wald: test de Wald
 Sig.: valor p de significación estadística
 HR: hazard ratio
 IC 95% para Exp (B): Intervalo de confianza del 95% para el HR

Por tanto, ajustando mediante un modelo de Cox de supervivencia sobre el tiempo de seguimiento hasta el desarrollo de LMS, observamos que el riesgo de que aparezca LMS es unas 2 veces mayor en las participantes que no realizan DLM (HR= 2,022; IC 95%: 0,789 - 5,180), aunque no se llega a alcanzar la significación estadística (p=0,142).

La covariable que presenta una mayor asociación con el desarrollo de LMS es el IMC, observando que las participantes obesas con un IMC entre 30 y 34,99 Kg/m² tienen un riesgo de casi siete veces superior al de las participantes con IMC ≤ 24,99 Kg/m² (HR= 6,811; IC 95%: 2,104 - 22,053) (p=0,001).

Otras covariables que presentan significación estadística (p=0,006) y mayor riesgo de presentar LMS son la intervención realizada sobre la mama derecha (HR= 3,328; IC 95%:

1,411 - 7,852), y el no presentar ganglios con citología positiva ($p=0,010$) ($HR= 0,337$; IC 95%: 0,148 - 0,768).

Las condiciones de aplicación del modelo de riesgos proporcionales de Cox se comprobaron mediante dos métodos, uno gráfico comparando las curvas de supervivencia $-\ln(-\ln)$ estimadas de las variables en estudio, evaluando que fueran paralelas (Figura 14), y una prueba de significación estadística mediante el test de Harrel y Lee sobre los residuales de Schoenfeld.

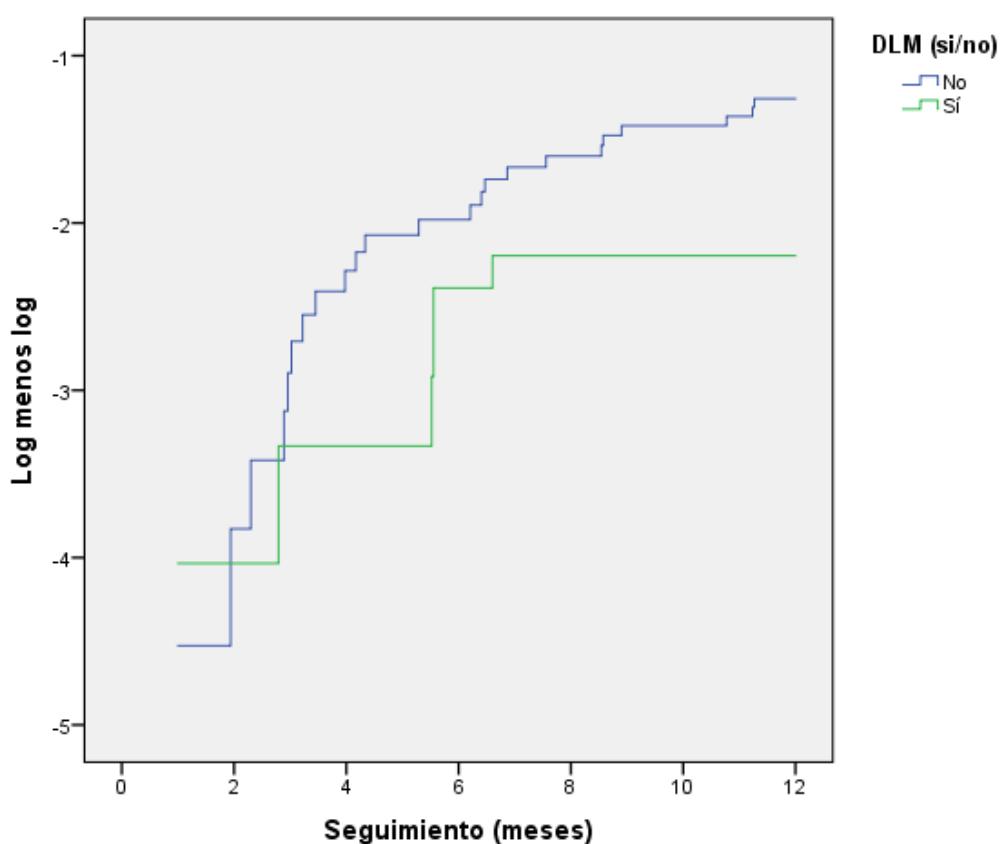


Figura 14: Condiciones de aplicabilidad del modelo de riesgos proporcionales de Cox, a los 12 meses

Se calculó el número de pacientes que será necesario tratar con DLM (NNT) para prevenir un LMS resultando ser de 5.

4.3.2 EFICACIA A LOS 18 MESES

4.3.2.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

En los 18 meses siguientes a la cirugía, 40 de las 150 mujeres incluidas en el estudio desarrollaron LMS, lo que supone una incidencia global del 26,7% (IC 95%: 19,257 a 34,077). De ellas, 9 (15,8%) pertenecían al grupo intervención y 31 (33,3%) al grupo control, como se muestra en la Tabla 13. La comparación de proporciones entre los dos grupos mediante la prueba de chi cuadrado resultó estadísticamente significativa ($p = 0,018$).

El riesgo relativo de desarrollar LMS a los 18 meses en las participantes que recibieron DLM fue de 0,474 (IC 95% de 0,244 a 0,921; $p=0,018$), es decir, las participantes del grupo control tuvieron un riesgo superior al doble ($RR=2,11$) que las del grupo de DLM (IC 95% de 1,085 a 4,104) (Tabla 13).

Tabla 13: Riesgo de desarrollar LMS entre ambos grupos a los 12 meses

DLM (n=57)	CONTROL (n=93)		P
Incidencia Acumulada n (%)	Incidencia Acumulada n (%)	RR (IC 95%)	
9 (15,8%)	31 (33,3%)	0,474 (0,244 – 0,921)	0,018

DLM: Drenaje Linfático Manual

RR: Riesgo Relativo

Para averiguar si existían otras variables que se relacionaran o no con el desarrollo del LMS, se procedió como a los 12 meses, a realizar un análisis univariado como se describe en la metodología. En las Tablas 14 y 15 se muestran los resultados de las pruebas realizadas para detectar las posibles relaciones.

En la tabla 14 se muestran los resultados obtenidos en el análisis univariado para las variables cuantitativas. Se ha encontrado, al igual que a los 12 meses, que el IMC es la única variable que presenta un resultado estadísticamente significativo ($p=0,002$). La media de IMC en el grupo de las participantes que desarrollaron LMS fue 2,966 Kg/m² mayor que la de las participantes que no lo desarrollaron (IC 95% de 1,082 a 4,849).

Tabla 14: Resultado del análisis univariado a los 18 meses para las variables cuantitativas

VARIABLE	LINFEDEMA Media (D.E.)	NO LINFEDEMA Media (D.E.)	DIF. (IC95%)	P
Edad	54,9 (9,27)	54,17 (10,84)	0,743 (-3,07 a 4,56)	0,701*
IMC	30,35 (5,85)	27,39 (4,89)	2,966 (1,082 a 4,849)	0,002*
Ganglios resecados	14,33 (3,918)	14,89 (4,944)	-0,566 (-2,279 a 1,147)	0,515*
Ganglios positivos	1,33 (3,32)	2,01 (3,96)	-0,684 (2,069 a 0,701)	0,331**
Días de drenaje	6,48 (3,515)	6,67 (4,057)	-0,198 (-1,629 a 1,233)	0,785**

Test estadísticos utilizados: *: t de Student; **: U Mann Whitney.

IMC: Índice de masa corporal

D.E.: Desviación estándar; DIF: Diferencia de medias; IC: Intervalo de confianza

En las variables cualitativas (Tabla 15), la única variable que sigue presentando un resultado estadísticamente significativo es la aplicación de DLM ($p=0,018$).

Tabla 15: Resultado del análisis univariado a los 18 meses para las variables cualitativas

VARIABLE	LINFEDEMA n (%)	NO LINFEDEMA n (%)	P
Cirugía radical	19 (29,2)	46 (70,8)	0,535*
Mama derecha	23 (32,4)	48 (67,6)	0,133*
Número de participantes con citología ganglionar positiva	17 (23,0)	57 (77,0)	0,313*
Seroma	13 (31,7)	28 (68,3)	0,392*
Infección	5 (35,7)	9 (64,3)	0,526**
Quimioterapia	32 (26,0)	91 (74,0)	0,701*
Radioterapia	25 (22,5)	86 (77,5)	0,053*
DLM	9 (15,8)	48 (84,2)	0,018*

Test estadísticos utilizados: *: chi cuadrado; **: F de Fisher

DLM: Drenaje Linfático Manual

Los resultados del análisis univariado (Tabla 16) muestran que el DLM continúa teniendo un efecto protector frente a la aparición de LMS. Además, la obesidad ($IMC \geq 30$ Kg/m²) presenta una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de LMS, no habiendo encontrado otras variables con significación estadística en este periodo.

Las participantes obesas ($IMC \geq 30$ Kg/m²) presentaron un RR de desarrollo de LMS de 2,626 (IC 95% de 1,549 a 4,453; $p \leq 0,001$).

Tabla 16: Resultados del análisis univariado a los 18 meses

ANÁLISIS UNIVARIADO A LOS DIECIOCHO MESES					
VARIABLES CUALITATIVAS	LINFEDEMA n (%)	NO LINFEDEMA n (%)	RR	IC 95% RR	P
Procedimiento quirúrgico					
C. radical	19 (29,2)	46 (70,8)	1,183	(0,696 a 2,010)	0,535*
C. Conservadora	21 (24,7)	64 (75,3)			
Mama intervenida					
Derecha	23 (32,4)	48 (67,6)	1,505	(0,878 a 2,580)	0,133*
Izquierda	17 (21,5)	62 (78,5)			
Participantes con citología ganglionar positiva					
Sí	17 (23,0)	57 (77,0)	0,759	(0,443 a 1,301)	0,313*
No	23 (30,3)	53 (69,7)			
Seroma					
Sí	13 (31,7)	28 (68,3)	1,280	(0,734 a 2,231)	0,392*
No	27 (24,8)	82 (75,8)			
Infección de la herida quirúrgica					
Sí	5 (35,7)	9 (64,3)	1,388	(0,650 a 2,963)	0,526**
No	35 (25,7)	101 (74,3)			
Quimioterapia					
Sí	32 (26,0)	91 (74,0)	0,878	(0,457 a 1,687)	0,701*
No	8 (29,6)	19 (70,4)			
Radioterapia					
Sí	25 (22,5)	86 (77,5)	0,586	(0,346 a 0,991)	0,053*
No	15 (38,5)	24 (61,5)			
Obesidad (IMC > 30 Kg/m²)					
Sí	17(17,2)	82 (82,8)	1		<0,001
No	23(45,1)	28 (54,9)	2,626	(1,549 a 4,453)	
Intervención					
DLM	9 (15,8)	48 (84,2)	0,474	(0,244 a 0,921)	0,018*
CONTROL	31 (33,3)	62 (66,7)			
VARIABLES CUANTITATIVAS					
	LINFEDEMA n (%)	NO LINFEDEMA n (%)	RR	IC 95% RR	p*
Edad					
<47,9	11 (23,9)	35 (76,1)	1		0,906***
47,9 – 53,1	7 (25,0)	21(75,0)	1,045	(0,459 a 2,381)	0,916
53,2 – 61,29	12 (30,8)	27 (69,2)	1,287	(0,640 a 2,586)	0,478
>61,29	10 (27,0)	27 (73,0)	1,130	(0,540 a 2,366)	0,746
Ganglios resecaos					
≤10	4 (17,4)	19 (82,6)	1		0,077***
11-15	24 (36,9)	41 (63,1)	1,300	(0,651 a 2,594)	0,084
16-19	6 (15,8)	32 (84,2)	0,800	(0,355 a 1,805)	0,870
≥20	6 (25,0)	18 (75,0)	0,950	(0,437 a 2,065)	0,724
Días de drenaje					
≤4	13 (28,9)	32 (71,1)	1		0,916***
5	7 (21,9)	25(78,1)	0,757	(0,340 a 1,684)	0,489
6-7	10 (27,8)	26(72,2)	0,962	(0,478 a 1,933)	0,912
>7	10 (27,0)	27(73,0)	0,936	(0,464 a 1,885)	0,852
Clasificación de la Obesidad según la OMS (IMC)					
<24,99	8 (16,0)	42 (84,0)	1		0,004***
25 a 29,99	9 (18,4)	40 (81,6)	1,371	(0,465 a 4,047)	Lineal p=0,001
30 a 34,99	15 (44,1)	19 (55,9)	1,277	(0,477 a 3,648)	0,755
≥35	8 (47,1)	9 (52,9)	2,455	(0,937 a 6,427)	0,005

Test estadísticos utilizados: *: chi cuadrado; **: F de Fisher; ***: Test de Mantel-Haenszel

Las curvas de supervivencia hasta los 18 meses (Figura 15) se compararon mediante de un test de log-rank obteniéndose una p de 0,019, de lo que se deduce que el tiempo de supervivencia es mayor en el grupo de DLM, y esta diferencia es estadísticamente significativa.

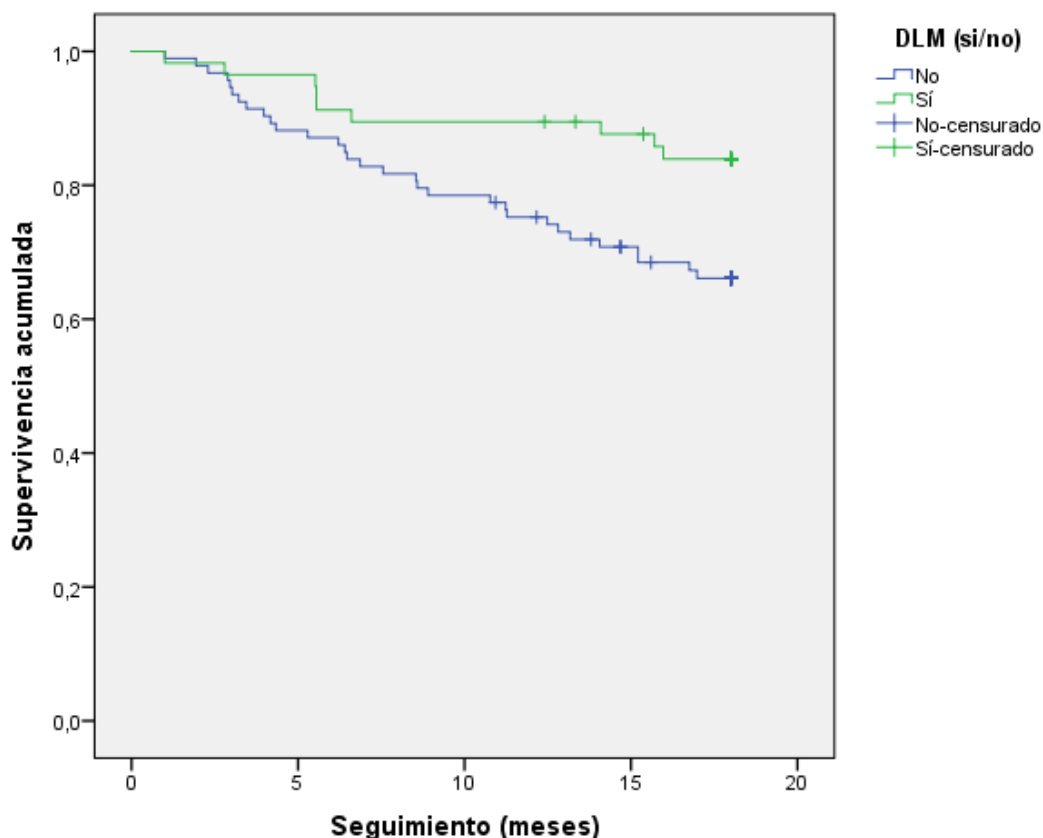


Figura 15: Función de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo del LMS por grupos, a los 18 meses

Finalmente se calculó la potencia estadística de esta comparación de supervivencias, mediante el programa Epidat© versión 3.1 para un error tipo I (alfa) de 0,05. La potencia obtenida fue del 72%, teniendo en cuenta que la supervivencia en el grupo de intervención fue de 84,2%, mientras que en el control fue de 66,7% y las pérdidas de seguimiento fueron del 6%.

4.3.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox con los mismos criterios que a los 12 meses. Por tanto se incluyeron las variables: DLM, IMC, edad, mama intervenida, procedimiento quirúrgico, ganglios resecaos, participantes con citología ganglionar positiva, seroma, infección de la herida quirúrgica, radioterapia y quimioterapia.

El modelo de Cox construido con todas estas variables se consideró el modelo máximo o de referencia, y a partir de él se realizó la modelización.

En primer lugar, se valoraron todas las posibles interacciones de estas variables con la variable de estudio (DLM) mediante la prueba de significación global del logaritmo del cociente de verosimilitudes (prueba ómnibus). El resultado fue $p=0,246$, por lo que se descartó la presencia de interacciones relevantes.

A continuación, del mismo modo que a los 12 meses, se analizó la presencia de posibles variables confusoras mediante un sistema de eliminación por pasos hacia atrás. A partir del modelo de referencia se fueron evaluando todas las variables descritas anteriormente. Se descartaron aquellas variables con cuya eliminación no se modificaba prácticamente la estimación de la HR de la variable DLM, ni la amplitud de su intervalo de confianza del 95%.

Las únicas variables que permanecieron en el modelo final a los 18 meses de seguimiento fueron: el DLM, la mama intervenida, el número de ganglios resecaos, participantes con citología ganglionar positiva, el IMC y el procedimiento quirúrgico empleado (Tabla 17).

Por tanto, ajustando mediante un modelo de Cox de supervivencia sobre el tiempo de seguimiento hasta el desarrollo de LMS, observamos que a los 18 meses, el riesgo de desarrollar LMS es algo mayor del doble en las participantes que no realizan DLM (HR = 2,275; IC 95%: de 1,034 a 5,003), alcanzando la significación estadística ($p=0,041$).

Tabla 17: Modelo final del análisis multivariado a los 18 meses mediante Regresión de Cox

Variables	B	ET	Wald	Sig.	HR	IC 95% para Exp (B)	
						Inferior	Superior
DLM							
Sí					1		
No	0,822	0,402	4,177	0,041	2,275	1,034	5,003
Ganglios resecaados			8,230	0,041			
G. resecaados ≤ 10					1		
G. resecaados 11 - 15	0,790	0,564	1,961	0,161	2,204	0,729	6,665
G. resecaados 16 - 19	-0,402	0,651	0,382	0,537	0,669	0,187	2,396
G. resecaados ≥ 20	-0,086	0,668	0,017	0,898	0,918	0,248	3,400
Ganglios positivos							
No					1		
Algún ganglio positivo	-0,953	0,362	6,930	0,008	0,386	0,190	0,784
Procedimiento quirúrgico							
C. Conservadora					1		
C. radical	1,011	0,367	7,579	0,006	2,748	1,338	5,642
Mama intervenida							
Mama izquierda					1		
Mama derecha	0,584	0,350	2,787	0,095	1,793	0,903	3,558
IMC (Kg/m²)			16,170	0,001			
IMC ≤ 24,99					1		
IMC 25 - 29,99	0,342	0,500	0,469	0,493	1,408	0,529	3,747
IMC 30 - 34,99	1,760	0,492	12,776	0,0001	5,814	2,215	15,265
IMC ≥ 35	1,332	0,552	5,810	0,016	3,787	1,282	11,181

B: coeficiente de regresión de Cox

ET: error típico (error estándar)

Wald: test de Wald

Sig.: valor p de significación estadística

HR: hazard ratio

IC 95% para Exp (B): Intervalo de confianza del 95% para el HR

La covariable que presenta una mayor asociación con el desarrollo de LMS sigue siendo el IMC, observando que las mujeres obesas con un IMC entre 30 y 34,99 Kg/m² tienen un riesgo de casi seis veces superior a las participantes con IMC ≤ 24,99 Kg/m² (HR = 5,814; IC 95%: 2,215 - 15,265) (p<0,001).

Otras variables con significación estadística a los 18 meses fueron la realización de cirugía radical (HR = 2,748; IC 95%: 1,338 - 5,642) (p=0,006) y presentar algún ganglio con citología positiva (HR = 0,386; IC 95%: 0,190 - 0,784) (p=0,008).

Se comprobó que se cumplían las condiciones de aplicación del mismo modo que a los 12 meses (Figura 16).

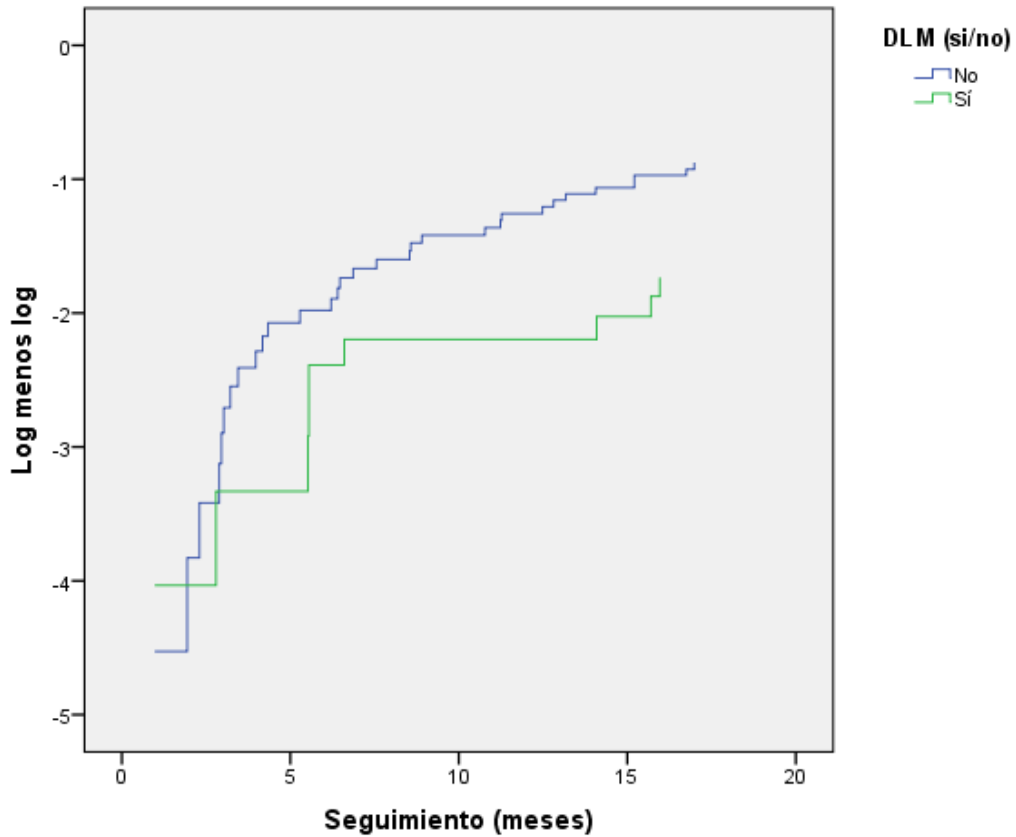


Figura 16: Condiciones de aplicabilidad del modelo de riesgos proporcionales de Cox, a los 18 meses.

Finalmente, se calculó el número de pacientes que será necesario tratar con DLM (NNT) para prevenir un LMS siendo en este periodo de 4.

4.3.3 EFICACIA A LOS 60 MESES

En los 60 meses tras la cirugía, 65 de las 150 mujeres incluidas en el estudio desarrollaron LMS, lo que supone una incidencia global del 43,3% (IC 95%: 35,07 a 51,597). De ellas, 24 (42,1%) pertenecían al grupo intervención y 41 (44,1%) al grupo control, como se muestra en la Tabla 18. La comparación de proporciones entre los dos grupos mediante la prueba de chi cuadrado no resultó estadísticamente significativa ($p=0,812$).

Tabla 18: Riesgo de desarrollar LMS entre ambos grupos a los 60 meses

DLM (n=57)	CONTROL (n=93)		P
Incidencia Acumulada n (%)	Incidencia Acumulada n (%)	RR (IC 95%)	
24 (42,1%)	41 (44,1%)	0,955 (0,653 - 1,398)	0,812

DLM: Drenaje Linfático Manual

RR: Riesgo Relativo

Aunque el efecto del DLM no permaneció en este periodo, se decidió realizar el análisis multivariado para analizar otros posibles factores asociados con la aparición del LMS a los 60 meses.

4.3.3.1 ANÁLISIS MULTIVARIADO

A los 60 meses, la única variable que permaneció en el modelo como factor de riesgo independiente con significación estadística fue el IMC (Tabla 19). Considerando las participantes con un IMC < 24,99 Kg/m² como referencia, las que tuvieron un IMC de 25 a 29,99 Kg/m² presentaron un riesgo de desarrollar LMS de 2,392 (IC 95% de 1,206 a 4,746). El riesgo de las participantes con IMC entre 30 y 34,99 Kg/m² fue de 2,900 (IC 95% de 1,396 a 6,023) y el de las participantes con IMC ≥ 35 Kg/m² fue de 3,068 (IC 95% de 1,290 a 7,293). Es decir, que el riesgo va aumentando a medida que es mayor el IMC.

Tabla 19: Modelo final del análisis multivariado a los 60 meses mediante Regresión de Cox

Variable	B	ET	Wald	Sig.	HR	IC 95% para Exp (B)	
						Inferior	Superior
IMC (Kg/m²)			9,980	0,019			
IMC ≤ 24,99					1		
IMC 25 – 29,99	0,872	0,350	6,225	0,013	2,392	1,206	4,746
IMC 30 – 34,99	1,065	0,373	8,152	0,004	2,900	1,396	6,023
IMC ≥ 35	1,121	0,442	6,435	0,011	3,068	1,290	7,293

B: coeficiente de regresión de Cox

ET: error típico (error estándar)

Wald: test de Wald

Sig.: valor p de significación estadística

HR: hazard ratio

IC 95% para Exp (B): Intervalo de confianza del 95% para el HR

4.4 SECUENCIA TEMPORAL DE APARICIÓN DEL LMS

En las curvas de impacto a 60 meses (Figura 17) se observa que la aparición de LMS en el grupo control se produce antes que en el grupo de intervención, manteniéndose hasta el final del periodo de seguimiento un mayor porcentaje de LMS en el grupo control (44,1%) que en el grupo DLM (42,1%) (Tabla 6), aunque las diferencias solo son estadísticamente significativas a los 12 y 18 meses de seguimiento.

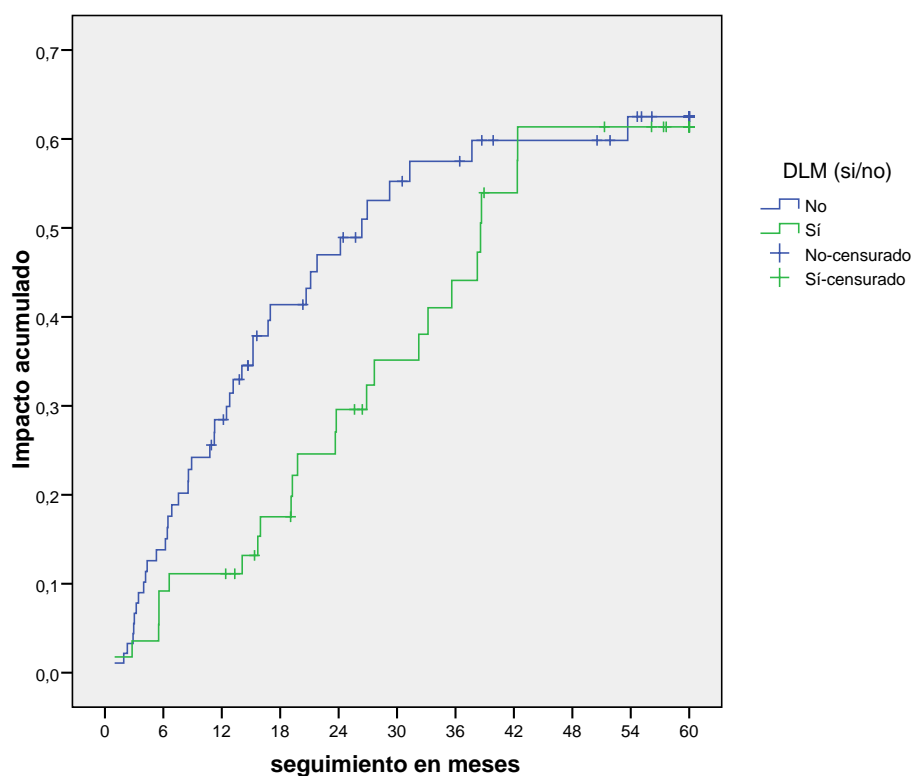
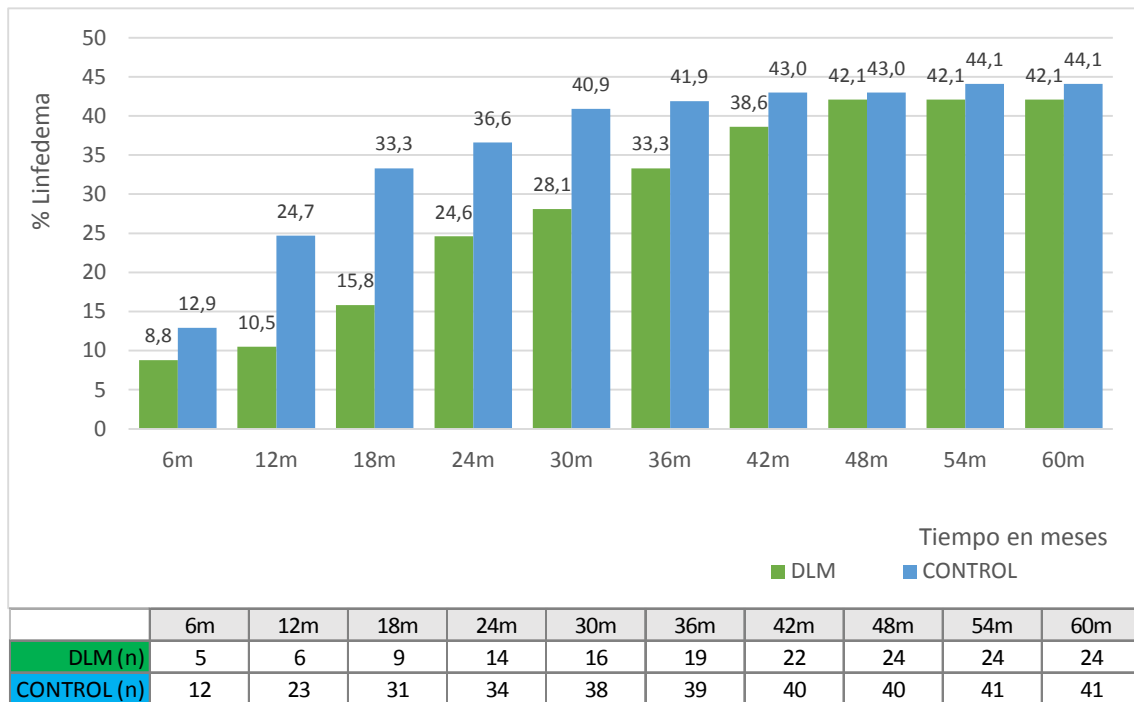


Figura 17: Curvas de impacto a los 60 meses

En la Figura 18, se puede comprobar que a los 12 meses la incidencia acumulada de LMS en el grupo control es de 24,7 %, mientras que en el grupo de DLM fue de 10,5% y a los 18 meses fueron de 33,3% y 15,8% respectivamente. Es decir, que en estos periodos la incidencia es aproximadamente el doble en el grupo control.

En los siguientes periodos, aunque la diferencia ya no es estadísticamente significativa, sigue existiendo aproximadamente un 10% más de LMS en el grupo control hasta los 36 meses, y a partir de este momento los porcentajes se van igualando, pero sigue siendo algo mayor en el grupo control hasta el final del periodo de seguimiento.



DLM: Drenaje Linfático Manual; m: meses

Figura 18: Secuencia de aparición del LMS a lo largo de los 60 meses

4.5 EFICACIA DE LAS PAUTAS DE APLICACIÓN DE DLM

Como se detalló en el apartado de material y métodos, la intervención en las mujeres procedentes del Estudio 1 consistió en 14 sesiones de DLM distribuidas a lo largo de dos meses, mientras que las mujeres procedentes del Estudio 2 recibieron las 14 sesiones de DLM en tres semanas, en ambos casos dentro de las 3 primeros meses tras la cirugía del cáncer de mama.

Para analizar si alguna de las pautas de aplicación del DLM era más eficaz, se procedió a comparar la incidencia de LMS a los 12, 18 y a los 60 meses en las participantes pertenecientes al grupo de intervención (DLM), según el estudio de procedencia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún periodo de los estudiados (Tabla 20).

Tabla 20: Incidencia acumulada de LMS según pauta de aplicación del DLM

12 MESES	No Linfedema	Linfedema	IC 95%	P
	n (%)	n (%)		
Pauta DLM 1	29 (87,9%)	4 (12,1%)	3,4 a 28,2	1,0*
Pauta DLM 2	22 (91,7%)	2 (8,3%)	1,02 a 26,99	
18 MESES	No Linfedema	Linfedema	IC 95%	P
	n (%)	n (%)		
Pauta DLM 1	26 (78,8%)	7 (21,2%)	5,75 a 36,68	0,277*
Pauta DLM 2	22 (91,7%)	2 (8,3%)	1,02 a 26,99	
60 MESES	No Linfedema	Linfedema	IC 95%	P
	n (%)	n (%)		
Pauta DLM 1	19 (57,6%)	14 (42,4%)	24,047 a 60,80	0,954**
Pauta DLM 2	14 (58,3%)	10 (41,7%)	19,86 a 63,47	

Test estadísticos utilizados: *: F de Fisher; **: chi cuadrado.

DLM: Drenaje Linfático Manual

IC: Intervalo de confianza

Pauta DLM 1: Aplicada en el Estudio 1. DLM a lo largo de 2 meses.

Pauta DLM 2: Aplicada en el Estudio 2. DLM en 3 semanas.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Discusión

5



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

5 DISCUSIÓN

En esta Tesis Doctoral se ha estudiado la eficacia del DLM en la prevención del LMS secundario a linfadenectomía axilar en 150 mujeres intervenidas por cáncer de mama, mediante un ensayo clínico aleatorio de grupos paralelos (control e intervención) con evaluación ciega de la variable respuesta, y con un seguimiento de 5 años. La muestra se obtuvo a partir de las mujeres participantes en dos ensayos clínicos previos, tras comprobar que las pertenecientes al grupo de intervención habían recibido 14 sesiones de DLM durante los tres meses posteriores a la cirugía mamaria. En este grupo la incidencia de LMS fue menor que en el grupo control, siendo la diferencia clínica y estadísticamente significativas a los 12 y 18 meses. Además de este hallazgo fundamental, por tratarse del objetivo principal del estudio, también se han obtenido otros resultados que dan respuesta al resto de objetivos planteados.

A continuación se discutirán cuestiones generales relacionadas con la metodología y los resultados obtenidos, atendiendo a los diferentes objetivos propuestos.

5.1 METODOLOGÍA

Los dos estudios de los que parte esta tesis doctoral fueron ensayos clínicos controlados y aleatorios con grupos paralelos (control y grupo de intervención) y con evaluación ciega de la variable respuesta. Conscientes de que las características de la muestra podían verse influenciadas por el hecho de que los estudios de procedencia se hubieran realizado consecutivamente en el tiempo, se verificó que no hubiera diferencias significativas en las características demográficas, ni en las variables relacionadas con el tratamiento de las participantes pertenecientes a los Estudios 1 y 2 (Tabla 1). Además, el hecho de que los estudios se hubieran realizado en el mismo ámbito, y que los aspectos más importantes fueran iguales (objetivos, tipo de estudio, población, criterios de inclusión/exclusión, equipo quirúrgico, equipo investigador, variables recogidas y procedimiento de seguimiento) minimizan los posibles sesgos derivados de la selección de la muestra, y realmente consideramos que estos factores habrán influido mínimamente en los resultados obtenidos.

El DLM en los dos ensayos se realizó siguiendo las maniobras descritas por Vodder, aplicándose 14 sesiones dentro de los tres meses siguientes a la cirugía por cáncer de mama. El único aspecto en el que difirieron fue la dosificación, es decir, el intervalo de tiempo transcurrido entre las sesiones.

El seguimiento de 5 años y las pocas pérdidas que se han producido son dos de las fortalezas de este estudio. Los ensayos clínicos previos realizados con intervenciones de fisioterapia para la prevención del LMS en el cáncer de mama tuvieron seguimientos más cortos, que van desde los 2 meses hasta los 2 años (251, 333, 334, 336-341, 368-370), lo que no permitió observar la evolución de la eficacia de la intervención realizada y conocer la incidencia acumulada de LMS a los 5 años.

En nuestro caso el 81,3% de las mujeres completaron el seguimiento de 5 años, y las pérdidas comenzaron a producirse a partir del segundo año, y en ningún caso estuvieron relacionadas con la intervención realizada en nuestro estudio. Los otros ensayos clínicos relacionados con el tema en los que se recogen estos datos, presentaron mayor número de pérdidas que nosotros en el primer año, el 3,33% en el caso de Torres (251) y 6% en el caso de Oliveira (342), debidas en ambos casos a no cumplir el protocolo de la intervención asignada. En el estudio de Devoogdt (333) las pérdidas fueron del 3,75% y los motivos fueron fallecimiento de las participantes o rehusar seguir participando en el estudio. Y por último, no hubo pérdidas en el trabajo de Castro-Sánchez (335), pero su periodo de seguimiento de 8 meses, quizás fue demasiado corto para valorar este aspecto.

En nuestro caso el porcentaje de pérdidas del estudio fue relativamente bajo (18,7%) para un periodo de seguimiento largo. Este hecho probablemente estuvo relacionado con que en cada revisión se resaltaba la importancia de acudir a las citas programadas, y sobre todo con la facilidad que se daba a las participantes a la hora de concertar las citas, ya que se procuraba que coincidieran con alguna otra consulta médica de su proceso oncológico.

Todas las valoraciones para determinar la aparición de LMS se realizaron mediante cirtometría, siguiendo siempre el mismo protocolo. Esta forma de valoración es la más comúnmente utilizada en clínica, siendo reproducible, siempre que se realice

correctamente y siguiendo un protocolo estandarizado (233, 243, 244, 252). Aunque hay estudios que consideran que esta técnica puede sobreestimar el diagnóstico de LMS, la facilidad con que se realiza, su prácticamente nulo coste y el hecho de que a partir de las medidas cirtométricas se pueda calcular el volumen de los miembros, ha hecho que la mayoría de los ensayos publicados hasta la fecha con objetivos similares a los de esta tesis hayan utilizado la valoración cirtométrica, como valor en sí misma o para el cálculo del volumen de la extremidad (251, 333, 335-337, 339, 370, 371).

En cuanto al número de medidas circunferenciales que deben realizarse en cada miembro existe mucha heterogeneidad, lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios. En la literatura, los intervalos entre las mediciones varían de 4 a 10 cm (178, 244, 255, 372, 373). Torres y colaboradores (251) en un ensayo clínico con objetivos y procedimientos similares a los de esta tesis ha utilizado intervalos de 5 cm, y otros estudios relacionados con LMS pero con objetivos diferentes han utilizado protocolos muy parecidos (240, 276, 344, 346, 347, 353, 354). Además, es la medida más cercana a las adoptadas para la fabricación de las mangas de compresión y tiene la ventaja de que resulta más fácil detectar múltiplos de 5 en la cinta métrica (240).

Se realizó una valoración prequirúrgica en todas las mujeres, ya que conocer el estado basal de los miembros superiores antes de la intervención quirúrgica, aporta precisión en la interpretación de los cambios de volumen en las valoraciones postquirúrgicas sucesivas. Al igual que en nuestro estudio, son cada vez más los autores que consideran que en la evaluación preoperatoria debe incluirse una valoración estandarizada del volumen de los miembros superiores, incluso dentro de la práctica clínica habitual, requerida para poder cuantificar los cambios que se puedan producir posteriormente (201, 252, 271-273). De igual manera, se reconoce que en todos los métodos diagnósticos de medición del volumen, el patrón de oro debe incluir la asimetría entre las extremidades y los cambios producidos con respecto a valoraciones previas (271, 273). Sun y colaboradores (273) en un estudio prospectivo realizado en más de 1000 mujeres, con el objetivo de evaluar si la medición basal era necesaria para la cuantificación exacta del LMS tras el tratamiento del cáncer, sugieren que el diagnóstico de LMS sin antecedentes preoperatorios puede llevar tanto a un infradiagnóstico como a un sobrediagnóstico.

Actualmente no existe un consenso en cuanto al criterio diagnóstico utilizado para determinar la presencia de LMS. En lo que a la cirtometría se refiere, la diferencia de la medida perimétrica utilizada por los diferentes autores oscila entre 1,5 y 10 cm (144, 148, 209, 234, 374-378). Y aunque el debate está abierto, el criterio diagnóstico que más impera para establecer el diagnóstico clínico de LMS es una diferencia de ≥ 2 cm en algún perímetro del miembro del lado afecto con respecto al contralateral (145, 177, 192, 197, 233, 252, 272). Tampoco existe acuerdo en que esa diferencia sea objetivada en más de un perímetro consecutivo. Sin embargo, parece lógico pensar que cuanto más próximas se hagan las mediciones, la diferencia debe establecerse en más de un perímetro, ya que el incremento en un solo perímetro y no en el inmediatamente superior o inferior, cuando el intervalo entre ellos es de 5 cm, no parece clínicamente razonable. En esta tesis doctoral, se realizaron 9 o 10 mediciones perimétricas en cada extremidad a intervalos de 5 cm, dependiendo de la longitud del miembro superior de la participante, y se optó por establecer como criterio diagnóstico de LMS un aumento de 2 cm o más en la circunferencia en comparación con las mediciones del otro miembro superior, en al menos dos perímetros consecutivos. Siendo este el criterio utilizado en 3 de los 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados hasta la fecha, que han estudiado la fisioterapia precoz incluyendo DLM para disminuir el riesgo de LMS (251, 333, 335).

Con respecto al número de revisiones y el momento en que se realizan existe más homogeneidad. Durante el primer año se pautaron 3 revisiones realizadas a los 3, 6 y 12 meses contando a partir de la intervención quirúrgica del cáncer de mama, por ser el periodo en que la incidencia de LMS es mayor, y así lo realizan otros estudios donde el seguimiento ha sido de un año (251, 333, 370). A partir del primer año las revisiones suelen espaciarse, siendo frecuente realizar una revisión anual hasta completar el periodo de seguimiento. Estudios recientes apoyan la vigilancia durante al menos 3 años, ya que el 89% de los diagnósticos de LMS ocurren en los 3 primeros años tras el tratamiento (194, 195, 324, 379).

En este tipo de estudios es imposible realizar el enmascaramiento del sujeto y de la persona que aplica la intervención, por lo que se optó por realizar una evaluación ciega de la variable respuesta. El médico encargado de realizar todas las evaluaciones

postquirúrgicas, desconocía el grupo de asignación de cada sujeto y además, las participantes recibieron instrucciones de no revelar información sobre el grupo al que pertenecían al evaluador de resultados. Asimismo, se disociaron los datos clínicos de los datos administrativos introduciéndolos en bases de datos separadas. En cualquier caso este sesgo resulta más importante cuando la variable resultado es un dato subjetivo como por ejemplo autoinformes, cosa que no sucede en esta tesis (303, 380, 381). El fisioterapeuta encargado de las mediciones prequirúrgicas también desconocía el grupo al que iban a pertenecer cada una de las participantes, puesto que la asignación se producía el día siguiente a la intervención quirúrgica. Ambos evaluadores, el encargado de las evaluaciones preoperatorias y el de todas las revisiones postquirúrgicas fueron correctamente adiestrados y entrenados, siguiendo el mismo protocolo para las mediciones perimetrales.

El número de mediciones perimétricas realizado, el haber evaluado prequirúrgicamente a todas las participantes, que el evaluador de la variable respuesta a lo largo de todo el seguimiento y en todas las participantes estuviera cegado y fuera la misma persona, y el criterio diagnóstico utilizado, han minimizado el sesgo de información que pudiera existir, aportando solidez a los resultados obtenidos y dando validez interna al estudio.

En todos los casos se llevó a cabo la estrategia educativa (ES) informando personalmente a las participantes sobre el LMS y las recomendaciones para la prevención del mismo, y se entregó información por escrito. Además, se reforzó la educación sanitaria en cada una de las revisiones de seguimiento y siempre que lo solicitaron las participantes. Es cierto que el grupo de intervención tuvo más contactos con el fisioterapeuta, lo que pudo influir en el grado de cumplimiento de las medidas preventivas y de autocuidado. Sin embargo, el sesgo que se pudiera derivar de esta circunstancia no se considera demasiado importante cuando la medida resultado es objetiva como es el caso de esta tesis (303, 380, 381). En cualquier caso, sería similar al que pudo haber ocurrido en otros estudios que se han llevado a cabo para evaluar alguna intervención de fisioterapia en la prevención del LMS (334, 335, 337, 339, 341), tal y como se describe en la revisión sistemática Cochrane de Stuver y colaboradores (142).

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS PARTICIPANTES

Según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer la mayoría de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres con edades comprendidas entre los 35 y los 80 años, con un pico máximo entre los 45 y los 65 años (382). Las mujeres incluidas en este estudio se encuentran dentro de ese rango de edad (54 años D.E.= 10,4), y esta es similar a la de las muestras de otros estudios sobre prevención de LMS en el cáncer de mama (251, 333-336).

En cuanto al IMC, la media en las participantes de esta tesis fue de 28,18 Kg/m² (D.E. = 5,31). Este dato es algo superior al encontrado en estudios en los que se evalúa la relación entre obesidad y cáncer de mama (383). Sin embargo, en 3 de los 5 ensayos clínicos que incluyeron DLM dentro de las intervenciones de fisioterapia para la prevención del LMS, la media del IMC también fue de sobrepeso (251, 333, 336), en el estudio de Zimmermann y colaboradores (334) fue de 24,9 Kg/m² (D.E.= 4,7), es decir en el límite del sobrepeso, y en el estudio de Castro-Sánchez y colaboradores (335) no se aportaron datos al respecto.

En lo que se refiere a los aspectos clínicos y terapéuticos del cáncer de mama, las participantes incluidas en este estudio son representativas de la situación de las mujeres con cáncer de mama de nuestro entorno y similares a las de otros estudios (251, 338, 341, 342, 384).

En consecuencia, consideramos que es posible comparar los resultados de nuestro estudio con los de estudios similares. Sin embargo, el hecho de que la media de IMC sea en todos ellos algo superior a la media de la población de mujeres con cáncer de mama, hace que los resultados de eficacia en otras poblaciones puedan diferir. Teniendo en cuenta que el IMC elevado es uno de los factores de riesgo más reconocido en el desarrollo de LMS, podría resultar de interés realizar estudios que analizaran la eficacia de la intervención con DLM para prevenir el LMS en función del IMC.

5.3 RELEVANCIA CLÍNICA DEL ESTUDIO

Buscar medidas de prevención del LMS relacionado con el cáncer de mama es una línea en la que se encuentran trabajando múltiples grupos de investigación. Algunos se

han centrado en esclarecer la fisiopatología del LMS y sus factores de riesgo, y otros en buscar medidas de prevención secundaria, en las que se incluyen las intervenciones de fisioterapia. En esta línea, se enmarcan el objetivo principal y los secundarios de esta tesis doctoral, ya que hasta la fecha no hay pruebas concluyentes sobre la estrategia óptima para prevenir el LMS tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama cuando este incluye linfadenectomía axilar.

Los resultados obtenidos en este estudio aportan información nueva sobre la prevención del LMS secundario al tratamiento del cáncer de mama. Por un lado apoyan la eficacia de la utilización del DLM como medida de prevención y por otro, el seguimiento realizado (5 años) ha permitido conocer la duración del efecto conseguido. Además, se han valorado 2 pautas diferentes de aplicación de DLM, y se han estudiado los factores asociados al desarrollo de LMS durante el periodo de seguimiento.

Teniendo en cuenta la alta incidencia acumulada de LMS a los 5 años, el impacto que sobre la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama produce el LMS, que los tratamientos existentes no son resolutivos, y el coste personal y social que ello supone, buscar medidas de prevención eficaces resulta relevante, dado el carácter crónico de la enfermedad y la elevada supervivencia en el cáncer de mama.

5.3.1 EFICACIA DEL DLM PARA PREVENIR EL LMS

Las diferencias en la incidencia de LMS entre el grupo control y el grupo de DLM fueron estadísticamente significativas a los 12 y 18 meses. Los análisis de los datos obtenidos en estos periodos ponen de manifiesto que el riesgo de desarrollar linfedema de miembro superior en nuestra muestra se reduce a la mitad ($RR=0,489$ y $0,474$ respectivamente) cuando se realizan 14 sesiones de DLM en los 3 meses siguientes a la cirugía del cáncer de mama, y que este efecto se mantiene hasta 18 meses después de la cirugía. Dicho de otra manera, las mujeres en las que no se realizó DLM tuvieron el doble de riesgo de desarrollar LMS ($RR= 2,34$ a los 12 meses y $2,11$ a los 18 meses) en ese periodo.

Cabe pensar que el efecto obtenido al aplicar DLM podía estar influenciado por los desajustes producidos en las características basales de los grupos, ya que en el grupo de DLM las mujeres tuvieron un IMC algo menor que las del grupo control, sufrieron más cirugías radicales y hubo menor número de participantes con citología ganglionar positiva. Sin embargo, los valores ajustados mediante un modelo de Cox de supervivencia en el que se incluyeron todas las variables, aunque fueron ligeramente inferiores (HR= 2,02 a los 12 meses y 2,27 a los 18 meses), continuaron mostrando el doble de riesgo para las mujeres que no recibieron DLM.

A los 18 meses, las diferencias encontradas entre realizar o no DLM mostraron significación estadística en el análisis univariado (RR= 0,474; IC 95%: 0,244 a 0,921) y en el multivariado (HR= 0,440; IC 95%: 0,200 a 0,967), mientras que a los 12 meses esta significación no se alcanzó al ajustar el modelo (RR= 0,426; IC 95%: 0,185 a 0,982 en el análisis univariado y HR=0,495; IC 95%: 0,729 a 5,180 en el análisis multivariado). Este hecho puede estar relacionado con el tamaño de la muestra, y posiblemente, de haber sido mayor el número de participantes incluidas en el estudio se habría alcanzado la significación. No obstante, consideramos que el resultado es clínicamente relevante, ya que reducir a la mitad el riesgo de una patología crónica y mediante una intervención no agresiva puede ser de interés clínico, máxime teniendo en cuenta que el número de pacientes que es necesario tratar para evitar un LMS (NNT) es de 5 a los 12 meses y 4 a los 18 meses.

Las variables que permanecieron en el modelo de Cox (positividad de los ganglios extirpados, mama intervenida, cirugía radical e IMC) son concordantes con los mecanismos fisiopatológicos de desarrollo de LMS conocidos hasta el momento, y se comentarán más adelante en relación a los factores de riesgo.

Los resultados presentados en esta tesis apoyan la influencia positiva del DLM en la prevención del LMS secundario al tratamiento del cáncer de mama, y están en consonancia con los ECAs publicados por otros autores como son Zimmermann y colaboradores, Castro-Sánchez y colaboradores y Torres y colaboradores (251, 334, 335).

De estos ECAs, el de Torres y colaboradores (251) es el más correcto desde el punto de vista metodológico y tanto las características de su muestra, como la forma de aplicar DLM y su dosificación son similares al nuestro. Evaluaron en 120 mujeres una intervención de fisioterapia temprana de 3 semanas de duración (incluyendo DLM, masaje de tejido cicatricial, ejercicios/estiramientos de hombro y miembros superiores) junto a una estrategia educativa, frente a sólo la estrategia educativa (grupo control). La intervención se asoció con una menor incidencia de LMS después de 12 meses de seguimiento que fue del 7%, mientras que en el control fue del 25%. Resultados muy parecidos a los encontrados en nuestro estudio a los 12 meses, donde la incidencia fue del 10,5% en el grupo DLM y del 24,7% en el grupo control. Sin embargo, los datos aportados por Torres y colaboradores muestran una reducción del riesgo del 74% (HR = 0,26; IC 95%: 0,09 a 0,79), y en nuestro caso a los 12 meses esta reducción fue del 50,5% (HR = 0,495; IC 95%: 0,193 a 1,267). Lo que significa que el efecto encontrado en el grupo de Torres fue mayor, posiblemente debido a que su intervención incluyó el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones vasculares postoperatorias (seroma y TLS) que podrían estar implicadas en el desarrollo de LMS. Hubiera resultado de interés poder comparar nuestros datos a los 18 meses con los de este estudio para conocer la duración del efecto encontrado, que en nuestro caso fue de 18 meses tras la cirugía del cáncer de mama, pero el periodo de seguimiento realizado en el trabajo de Torres y colaboradores no lo hace posible.

Los trabajos de Zimmermann (334) y Castro-Sánchez (335) también apoyan el papel preventivo de la aplicación de DLM, pero sus pautas de aplicación han sido muy diferentes a las nuestras, ya que se prolongaron durante 6 y 8 meses respectivamente. Los problemas metodológicos y la falta de datos en las publicaciones no permiten que podamos realizar la comparación con sus resultados. Concretamente en el trabajo de Zimmermann y colaboradores el 48% de la muestra estaba formada por mujeres a las que se había intervenido mediante biopsia selectiva del ganglio centinela. En el caso de Castro-Sánchez y colaboradores, la intervención incluía DLM y uso de manguito de compresión durante los 8 meses que duró la intervención. En ninguno de los casos se realizó seguimiento de las participantes, y en los resultados publicados no figuran datos de riesgo, ni realizaron

análisis multivariable. Además, Zimmermann y colaboradores no aportan información sobre el procedimiento de asignación, ni del cegamiento de la evaluación de los resultados.

Dentro del ámbito de la utilización del DLM en la prevención del LMS, también hay publicados dos estudios que no han encontrado asociación con el desarrollo de LMS, el de Oliveira y colaboradores (336) y el de Devoogdt y colaboradores (333).

El primero de ellos es un ensayo clínico controlado no aleatorio, que no encontró diferencias al comparar la intervención de DLM frente a un grupo control que recibió un programa de ejercicios y estiramientos supervisados. En ambos grupos la intervención duró 1 mes y fue acompañada de educación sanitaria sobre la prevención del LMS. Sin embargo, no se realizó seguimiento de las participantes, valorando los resultados mediante una única evaluación a los 60 días del tratamiento quirúrgico, coincidiendo con la finalización del protocolo experimental. Los resultados encontrados en este grupo parecen concordantes con las evidencias conocidas hasta el momento, ya que se sabe que la mayoría de los linfedemas de miembro superior que aparecen dentro del primer año suelen hacerlo entre los 6 y los 12 meses (193, 319, 337).

En el estudio de Devoogdt y colaboradores (333), las 160 participantes fueron asignadas al azar a un grupo de tratamiento que consistía en la aplicación de 40 sesiones de DLM aplicadas a lo largo de 6 meses, educación sanitaria sobre la prevención del LMS y terapia de ejercicio (masaje de tejido cicatricial, ejercicios/estiramientos de hombro y miembros superiores), o a un grupo control que recibieron el mismo programa de tratamiento pero sin el DLM. A los 12 meses, la incidencia y el tiempo de desarrollo del LMS fueron similares entre los grupos, por lo que concluyeron que el DLM no parece proporcionar ningún beneficio adicional sobre las pautas educativas y la terapia de ejercicios, en ese periodo de tiempo. Es posible que sus resultados hayan estado influenciados por el procedimiento de aplicación de DLM, ya que las participantes recibieron una media de 30 sesiones en lugar de las 40 planificadas, y con una frecuencia semanal no uniforme en el tiempo y no concretada en el estudio. Probablemente realizar sesiones de DLM tan espaciadas en el tiempo no sea la mejor pauta para la prevención del

LMS. Además, en su trabajo se reconoce que dos de los 4 fisioterapeutas que aplicaron las sesiones de DLM eran más experimentados que los otros.

A pesar de que hay más evidencias que apoyan el efecto protector del DLM en la prevención del LMS, todavía es un tema no resuelto, en el que existen discrepancias y diversos aspectos que necesitan aclaración. Nuestros datos junto con los de Torres y colaboradores, parecen aclarar ese papel protector, pero queda por dilucidar la pauta más adecuada en cuanto al número de sesiones, periodicidad de las mismas y la conveniencia o no de combinar el DLM con otras intervenciones fisioterapéuticas.

5.3.2 PAUTA ÓPTIMA DE APLICACIÓN DEL DLM PARA PREVENIR EL LMS

Analizar con qué pauta de aplicación de DLM se obtienen mejores resultados en los 5 ensayos clínicos publicados es difícil, porque no siempre está claramente explicada. De los 3 ensayos en los que se ha encontrado un efecto positivo del DLM (251, 334, 335), solamente en el de Torres y colaboradores y Zimmermann y colaboradores queda clara la pauta utilizada, que en el primer caso fue de 3 sesiones semanales durante 3 semanas, es decir 9 sesiones en total, comenzando a los 3-5 días de la cirugía; y en el segundo caso fue de 5 sesiones durante la primera semana y 2 sesiones semanales de la segunda semana hasta los 6 meses, por tanto un total de 56 sesiones, comenzando a los dos días de la intervención quirúrgica. De los dos ensayos en los que no se encontró asociación entre el DLM y la prevención del DLM, en el de Oliveira y colaboradores (336) se utilizó una pauta de 2 veces a la semana durante un mes (8 sesiones en total), comenzando a los dos días de la cirugía; mientras que en el de Devoogdt y colaboradores (333) se aplicaron 40 sesiones durante 6 meses, con intervalos de tiempo irregulares entre las sesiones, y comenzando a las 5 semanas de la cirugía. El que en el estudio de Oliveira y colaboradores no encontrarán diferencias está relacionado con que no se realizó seguimiento y por tanto no hubo tiempo de que apareciera el LMS, y en el caso de Devoogdt y colaboradores posiblemente el inicio más tardío de la intervención pudo influir en los resultados. Nuestros resultados apoyan la idea de realizar las intervenciones comenzando en el periodo postquirúrgico inmediato y no realizar intervenciones prolongadas, ya que un

número elevado de sesiones suponen un coste añadido y no parecen mejorar la eficacia de la prevención.

Analizando los resultados de Torres y colaboradores y los nuestros, parece que sería interesante realizar nuevos estudios para dilucidar si añadiendo al DLM el masaje de tejido cicatricial, ejercicios/estiramientos de hombro y miembros superiores, se obtienen mejores resultados que con la aplicación exclusiva de DLM y la educación sanitaria.

Teniendo en cuenta nuestros resultados y los de otros autores, parece razonable iniciar la intervención justo después de la linfadenectomía axilar, ya que se acepta que es uno de factores principales que contribuyen a la formación del LMS, siendo un periodo clave para la restauración del tejido dañado y el momento en el que la linfa debe encontrar vías alternativas de evacuación (171, 184-186).

En nuestro trabajo también se ha podido comprobar que la eficacia ha sido igual con las dos pautas de aplicación del DLM utilizadas, la del estudio 1 en el que las 14 sesiones de DLM se espaciaron a lo largo de dos meses y la del estudio 2 que se realizó en 3 semanas (ver protocolos en material y métodos). En ninguno de los periodos analizados (12, 18 y a los 60 meses) se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos pautas. Por tanto, podría plantearse que la forma de secuenciación de las sesiones en el tiempo, no es un factor determinante en el efecto, siempre que la aplicación del DLM se realizara en los tres primeros meses tras la cirugía. De confirmarse este hecho, se podría establecer la periodicidad de las sesiones en función de las circunstancias particulares de cada paciente, de los tratamientos adyuvantes y de la disponibilidad del servicio, lo que facilitaría la implementación de esta medida en la práctica clínica habitual.

5.3.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DEL LMS

De los factores analizados en nuestro estudio, solamente el presentar previo a la cirugía un **IMC ≥ 30 Kg/m²** (obesidad) ha mostrado asociación con el desarrollo de LMS a lo largo de los 3 periodos analizados, a los 12, a los 18 y a los 60 meses, coincidiendo con otros estudios publicados (157, 203, 213, 215, 218, 219, 229, 362, 385, 386). El riesgo de presentar LMS en las mujeres obesas a los 12 y a los 18 resultó unas seis veces superior al de las participantes con normopeso. A los 60 meses, aunque los datos obtenidos muestran un menor riesgo (HR= 3,068), este sigue siendo elevado y también presentaron mayor riesgo las mujeres con sobrepeso (IMC = 25 – 29,9 Kg/m²). Además, parece existir una correlación lineal, de forma que cuanto mayor es el IMC mayor sería el riesgo de LMS (Tabla 18). Aunque son muchos los estudios que han correlacionado el grado de LMS y el grado de obesidad, actualmente no está comprobado que con la pérdida de peso se produzca una disminución del riesgo.

En nuestro trabajo también se ha encontrado que la **cirugía más extensa de mama** (cirugía radical) aumenta las probabilidades de LMS en casi tres veces, en el análisis a los 18 meses, al igual que otros estudios (193, 318, 387-389). Sin embargo esta asociación desapareció a los cinco años. Estos datos están en consonancia con estudios que han objetivado también una disminución de la diferencia en las tasas de incidencia de LMS entre cirugía radical y modificada después de 2 años, y poca o ninguna asociación en los estudios con 4 años o más de seguimiento (364, 387, 390-392). Tsai y colaboradores (197) sugiere que es posible que los sujetos sometidos a mastectomía total tengan una aparición temprana de LMS, mientras que los sujetos sometidos a tumorectomía desarrollen LMS posteriormente, y como consecuencia las prevalencias de LMS entre las mujeres con mastectomía y con tumorectomía se igualarían con el tiempo.

Otra asociación que sólo está presente en el análisis a los 12 meses es la cirugía practicada en la **mama derecha**, con un riesgo de unas tres veces superior de desarrollar LMS que el de las participantes operadas en la mama izquierda. En algunos trabajos se ha estudiado la posible relación con el miembro superior dominante de las pacientes y el lado de la intervención quirúrgica, no encontrando asociación o presentando un mayor riesgo

al ser tratadas en el lado dominante (378, 390, 393, 394). Este aspecto no ha podido ser estudiado con más profundidad en esta tesis puesto que no se recogió la variable de miembro superior dominante, ni su relación con la mama intervenida. En cualquier caso, es importante destacar que actualmente no existen evidencias que indiquen que el uso del lado tratado incrementa el riesgo de LMS (65).

La presencia de **algún ganglio con citología positiva** también se asoció en nuestro estudio con el desarrollo de LMS, llamando la atención que esta asociación presentó un efecto protector a los 12 y a los 18 meses. Buscando si otros autores habían encontrado asociaciones similares, hemos podido comprobar que Purushotham y colaboradores, analizan conjuntamente los resultados de dos estudios prospectivos en los que no se administró radioterapia a la axila después de la cirugía y se encontraron que la enfermedad nodal positiva era un factor protector frente al desarrollo de LMS (220). Estamos de acuerdo con los autores cuando sugieren que la presencia de tumor dentro de los ganglios linfáticos puede estimular el desarrollo temprano de vías colaterales de drenaje linfático antes de la cirugía, y por eso estaría presente la relación inversa con el desarrollo de LMS (181, 220, 395). En varios estudios se ha sugerido que la positividad de los ganglios linfáticos se correlaciona con el desarrollo de LMS, pero en muchos no se aportan datos al respecto o no han podido demostrar esta asociación (193, 209, 378, 393, 396-398).

A pesar de los muchos estudios que han introducido el **número de ganglios linfáticos extirpados** como un posible factor de riesgo para el LMS (101, 103, 152, 157, 206, 207, 397), en nuestro caso, al igual que en otros (209, 210, 390), no encontramos dicha asociación. Igual ha sucedido con la **radioterapia**, factor que muchos autores relacionan con el desarrollo de LMS (133, 175, 197, 201, 211, 212, 399, 400), y que nuestros datos y los de otros autores (65, 200, 202, 214, 216) no aprecian esa relación. En nuestro estudio no se ha precisado la extensión de la radioterapia, ni la dosis recibida, lo que puede ser una limitación a la hora de interpretar los resultados. De manera general, estas diferencias se pueden explicar por las mejoras producidas en las técnicas de radioterapia en los últimos tiempos (65). Y en lo referente al número de ganglios extirpados una posible explicación sería las características de la muestra publicadas en cuanto al número mínimo de ganglios

extirpados, que en nuestro grupo fue de 4, ya que no se incluyeron participantes con biopsia selectiva del ganglio centinela.

5.3.4 SECUENCIA DE APARICIÓN DEL LMS EN AMBOS GRUPOS DEL ESTUDIO

Nuestros datos muestran que el LMS se produce antes en el grupo control que en el grupo de DLM. A los 12 meses la incidencia acumulada de LMS en el grupo control fue de 24,7 %, teniendo que esperar hasta los 24 meses para obtener incidencias acumuladas similares en el grupo DLM (24,6 %). Estas incidencias en el grupo control son parecidas a las encontradas en estudios previos como el de Torres y colaboradores (25%) (251). Igualmente la incidencia acumulada máxima obtenida en el grupo de DLM, es de 42,1 % a los 48 meses, mientras que estos porcentajes en el grupo control se obtienen a los 36 meses, es decir, un año antes. Estos datos no podemos compararlos con los de estudios previos, puesto que no existen hasta la fecha seguimientos a tan largo plazo en grupos de población a los que se les haya aplicado una intervención de DLM para la prevención del LMS.

Además, se puede observar que hasta los 18 meses el porcentaje de LMS en el grupo control es algo más del doble que en el grupo DLM, periodo en el que existen diferencias estadísticamente significativas. En los siguientes periodos, aunque la diferencia ya no es de esas proporciones, sigue existiendo un 10% más de LMS en el grupo control hasta los 36 meses, y a partir de este momento los porcentajes se van igualando, hasta alcanzar una incidencia acumulada al final del periodo de seguimiento de 42,1% en el grupo de DLM y 44,1% en el grupo control. Siendo incidencias acumuladas similares a las de otros estudios con seguimientos parecidos (92, 100, 194, 401, 402).

Se podría plantear que el efecto del DLM se ha mantenido hasta los 18 meses desde la intervención quirúrgica y a partir de esta fecha va disminuyendo hasta poco a poco igualarse con las mujeres pertenecientes al grupo control. A la vista de estos resultados, se puede plantear si realizar una nueva aplicación de DLM a los 12 - 18 meses de la cirugía podría ser eficaz para mantener el efecto conseguido hasta ese momento.

Se sabe que la detección temprana puede ayudar a una gestión más eficaz y a la resolución del LMS agudo antes de que se convierta en una condición más crónica (337, 403, 404). En nuestro estudio los linfedemas de miembro superior aparecieron desde antes de los 6 meses y hasta los 54 meses, y por tanto apoyan la idea de que la vigilancia debe realizarse durante al menos 5 años después del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (194, 195, 379). Aunque se han propuesto distintos momentos para llevar a cabo los controles de vigilancia, parece razonable obtener medias preoperatorias y posteriormente realizar valoraciones clínicas a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses después del tratamiento (324), para poder llevar a cabo una detección lo más precoz posible.

5.4 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El diseño utilizado en esta tesis puede haber supuesto alguna limitación relacionada con la procedencia de la muestra, aunque consideramos que las comprobaciones realizadas a la hora de analizar los datos permiten confiar en la validez interna de los resultados. Sin embargo, con el tamaño muestral conseguido la potencia del estudio es del 70%, que sin ser baja no alcanza las potencias habituales de los ensayos clínicos, y esto puede haber contribuido a que no se alcance la significación estadística en alguna de las pruebas de contraste de hipótesis.

En la formación de los grupos se produjeron desequilibrios en algunas características basales. La posible influencia de este hecho sobre los resultados se controló realizando el análisis multivariado.

El método de valoración y criterio diagnóstico empleado en este estudio dependen de la observación de la persona que realiza la valoración, y aunque pudieran parecer subjetivos, está ampliamente demostrado que son fiables cuando se realizan correctamente, y han sido utilizados (251, 333, 335-337, 339, 370, 371). Además, los dos evaluadores, el fisioterapeuta encargado de la Vo y el médico encargado de todas las revisiones postquirúrgicas fueron correctamente adiestrados y entrenados, siguiendo el mismo protocolo para las mediciones perimétricas, para mejorar la validez en la recogida de información de la variable principal y para minimizar posibles sesgos.

Como la intervención no puede ser enmascarada, por ello se planteó una evaluación ciega de la variable respuesta cegando al evaluador, que desconocía la rama a la que pertenecía la participante. Por otro lado, para evitar la posible contaminación del evaluador se sensibilizó a las participantes para contar con su compromiso de confidencialidad.

Durante los tres primeros meses hubo más oportunidades de reforzar la educación sanitaria en las mujeres del grupo DLM, pero a partir de ese momento las oportunidades fueron las mismas para todas las participantes, ya que se realizaron sesiones de recuerdo y de refuerzo en cada evaluación programada. Esta pequeña diferencia en la estrategia educativa podría haber influido en los primeros meses, pero no hemos encontrado datos que sugieran que se ha producido un hecho diferencial entre los grupos.

Finalmente, el no haber recogido datos sobre el miembro dominante de las participantes y sobre la dosificación y extensión de la radioterapia, no ha permitido profundizar en el análisis de los factores de riesgo.

Entre las fortalezas de nuestro estudio destacan que el diagnóstico de LMS se estableció comparando con las mediciones prequirúrgicas y las contralaterales, reduciendo los errores que podrían estar correlacionados con algunas características de la participante, como el índice de masa corporal. El criterio diagnóstico elegido fue más restrictivo que en otros estudios ya que se exigieron diferencias de 2 cm o más en dos perímetros consecutivos, para así intentar minimizar el sobrediagnóstico.

Una de las mayores fortalezas es el seguimiento a cinco años, siendo hasta el momento el estudio con mayor periodo de seguimientos en una intervención de fisioterapia que incluye DLM para evaluar su eficacia en la prevención del LMS. Esto ha permitido conocer la duración del efecto de la aplicación de DLM y observar la evolución de la aparición de LMS a lo largo de los 60 meses en ambos grupos (control y grupo de intervención).

A pesar del seguimiento a tan largo plazo, hubo muy pocos abandonos y un alto grado de adherencia, completando el seguimiento total de cinco años el 81,3% de las participantes.

5.5 APLICABILIDAD CLÍNICA E INVESTIGADORA

5.5.1 APLICABILIDAD CLÍNICA

Nuestros resultados muestran que añadir DLM a las medidas de educación sanitaria es eficaz para disminuir la incidencia de LMS relacionado con el tratamiento del cáncer de mama.

El DLM es una técnica no agresiva, bien aceptada por los pacientes, que solo precisa para su implementación de un fisioterapeuta cualificado y de disponibilidad de tiempo.

La vigilancia proactiva para la detección precoz de LMS no requiere medios adicionales más allá de una cinta métrica. Y aunque es cierto que la presión asistencial no permite en ocasiones dedicar el tiempo necesario a cada paciente, también es una realidad que cada vez más hospitales españoles tienen una unidad de linfedema.

Teniendo en cuenta la elevada incidencia acumulada a los 5 años y que el NNT es de 4-5, sería muy útil que en las unidades de linfedema se pusieran en marcha protocolos de prevención en las pacientes que van a ser intervenidas por cáncer de mama mediante procedimientos que incluyan linfadenectomía axilar, o al menos en los casos de las pacientes de alto riesgo.

Estos protocolos deberían incluir la valoración prequirúrgica de los miembros superiores, la vigilancia proactiva y posiblemente, la aplicación de DLM dentro de los tres meses siguientes a la cirugía, con una pauta que podría variar en función de las circunstancias de cada paciente.

5.5.2 APLICABILIDAD INVESTIGADORA

Los hallazgos de este estudio abren nuevos interrogantes y líneas de investigación en el campo de la prevención del LMS secundario al tratamiento del cáncer de mama, en el sentido que recoge la revisión Cochrane realizada por de Stuver y colaboradores del 2015 (142). Entre ellas sería prioritario averiguar:

- Si son más eficaces las intervenciones combinadas o no.
- Cuál es el momento óptimo de iniciar las sesiones.
- Cuál es el número más eficiente de sesiones.
- La posible eficacia de una nueva intervención con DLM a los 12-18 meses de la primera, para valorar si se consigue mantener el efecto preventivo.
- El coste eficacia/coste beneficio de las distintas intervenciones.
- Cuál es el perfil de paciente de alto riesgo de desarrollar LMS.
- Grado de satisfacción de las pacientes.
- Eficacia de las estrategias educativas.

Otros aspectos que sería conveniente estudiar estarían relacionados con la sintomatología y complicaciones del LMS como son el dolor, las limitaciones en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria, la calidad de vida, el estado de ánimo, las infecciones cutáneas y otros eventos adversos (142).

En definitiva, tal como concluyen Stuver y colaboradores, es necesario continuar en esta línea de trabajo, poniendo en marcha nuevos estudios que se adhieran a las guías CONSORT, con mayores tamaños muestrales y con seguimientos como los planteados en este estudio que evalúen la respuesta a largo plazo. Sin duda, esto podría llevarse a cabo planteando estudios multicéntricos que permitieran disponer de mayor número de participantes.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Conclusiones

6



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6 CONCLUSIONES

- El Drenaje Linfático Manual aplicado precozmente, en los tres meses siguientes a la cirugía, es una medida eficaz en la prevención del linfedema de miembro superior en mujeres con cáncer de mama tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía axilar.
- El efecto preventivo obtenido con la aplicación de Drenaje Linfático Manual en mujeres con cáncer de mama tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía axilar, se mantiene hasta los 18 meses de la intervención quirúrgica.
- El único factor de riesgo asociado con el desarrollo de linfedema de miembro superior secundario al tratamiento del cáncer de mama en los 5 años, es presentar un IMC ≥ 30 Kg/m² previo a la intervención quirúrgica.
- Las mujeres que recibieron Drenaje Linfático Manual tuvieron una mejor evolución en el tiempo que las que no lo recibieron, retrasando la aparición del LMS.
- Las dos pautas de aplicación de Drenaje Linfático Manual utilizadas, administradas dentro de los tres meses siguientes a la cirugía mamaria, una con duración de 2 meses y otra de 3 semanas respectivamente, han sido igualmente eficaces, lo que permite adecuar la periodicidad de las sesiones a las particularidades de las pacientes y a la disponibilidad del servicio.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Cromes GJ. Implementation of interdisciplinary cancer rehabilitation. *Rehabil Counseling Bull.* 1978;21:230-7.
2. Ugolini D, Neri M, Cesario A, Bonassi S, Milazzo D, Bennati L, et al. Scientific production in cancer rehabilitation grows higher: a bibliometric analysis. *Support Care Cancer.* 2012;20(8):1629-38.
3. WHO | International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO. 2014.
4. Stucki G, Cieza A, Melvin J. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): a unifying model for the conceptual description of the rehabilitation strategy. *J Rehabil Med.* 2007;39(4):279-85.
5. Hellbom M, Bergelt C, Bergenmar M, Gijzen B, Loge JH, Rautalahti M, et al. Cancer rehabilitation: A Nordic and European perspective. *Acta Oncol.* 2011;50(2):179-86.
6. Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, Quittan M. Cancer Rehabilitation. Particular with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med.* 2003;35:153-62.
7. McNeely ML. Cancer rehabilitation: opportunities and challenges. *Physiother Can.* 2012;64(2):111-5.
8. Gerber LH. Cancer rehabilitation into the future. *Cancer.* 2001;92(4 Suppl):975-9.
9. Okamura H. Importance of rehabilitation in cancer treatment and palliative medicine. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(6):733-8.
10. Alfano CM, Ganz PA, Rowland JH, Hahn EE. Cancer survivorship and cancer rehabilitation: revitalizing the link. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):904-6.
11. Aziz NM. Cancer survivorship research: challenge and opportunity. *J Nutr.* 2002;132(11 Suppl):3494S-503S.
12. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, F B. Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today*; 2016 [updated 16/05/2016; cited 10/06/2016]; Available from: <http://gco.iarc.fr/today>.
13. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45.
14. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-27.
15. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet.* 2012;380(9856):1840-50.

16. Borrás Andrés JM. Estrategia en cancer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 22 de Octubre de 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. 172 p. p.
17. Estadística de defunciones según la causa de muerte: Instituto Nacional de Estadística; [updated 2014; cited 30/06/2016]; Available from: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.
18. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
19. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
20. Stewart B, Wild C. World Cancer Report 2014: World Health Organization. International Agency for Research on Cancer; 2014. 352 p.
21. Oliva J, Velasco M, Antoñanzas F, editors. XXVI Jornadas de Economía de la Salud. Los costes derivados del Cáncer; 2006; Toledo.
22. Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Lorente R, López-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos económicos ICE.* 2006(72):281-309.
23. Jönsson B, Staginnus U, Wilking N. La carga y el coste del cáncer en España. *Economía de la Salud;* 2007. p. 141-7.
24. Oliva-Moreno J. Loss of labour productivity caused by disease and health problems: what is the magnitude of its effect on Spain's economy? *Eur J Health Econ.* 2012;13(5):605-14.
25. Vicente-Herrero MT, Terradillos-García MJ, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, Capdevila-García LM, Aguilar-Jiménez E, López-González AA. El cáncer de mama en España. Aproximación a su coste económico por incapacidad temporal durante 2010. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2012;11(06):351-7.
26. Aziz NM, Rowland JH. Trends and advances in cancer survivorship research: challenge and opportunity. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):248-66.
27. Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol.* 2007;46(4):417-32.
28. Egan MY, McEwen S, Sikora L, Chasen M, Fitch M, Eldred S. Rehabilitation following cancer treatment. *Disabil Rehabil.* 2013;35(26):2245-58.

29. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
30. American Cancer Society. Cancer Facts and Statistics 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
31. Ng YS, Chew E, Samuel GS, Tan YL, Kong KH. Advances in rehabilitation medicine. *Singapore Med J.* 2013;54(10):538-51.
32. Silver JK, Gilchrist LS. Cancer rehabilitation with a focus on evidence-based outpatient physical and occupational therapy interventions. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(5 Suppl 1):S5-15.
33. Scott DA, Mills M, Black A, Cantwell M, Campbell A, Cardwell CR, et al. Multidimensional rehabilitation programmes for adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:Cd007730.
34. Strong V, Waters R, Hibberd C, Rush R, Cargill A, Storey D, et al. Emotional distress in cancer patients: the Edinburgh Cancer Centre symptom study. *Br J Cancer.* 2007;96(6):868-74.
35. O'Connor M, Weir J, Butcher I, Kleiboer A, Murray G, Sharma N, et al. Pain in patients attending a specialist cancer service: prevalence and association with emotional distress. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43(1):29-38.
36. Kenyon M, Mayer DK, Owens AK. Late and long-term effects of breast cancer treatment and surveillance management for the general practitioner. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014;43(3):382-98.
37. Corner J. Addressing the needs of cancer survivors: issues and challenges. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2008;8(5):443-51.
38. Weaver KE, Forsythe LP, Reeve BB, Alfano CM, Rodriguez JL, Sabatino SA, et al. Mental and physical health-related quality of life among U.S. cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(11):2108-17.
39. Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(1):82-91.
40. Hewitt M, Rowland JH. Mental health service use among adult cancer survivors: analyses of the National Health Interview Survey. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4581-90.
41. Ness KK, Wall MM, Oakes JM, Robison LL, Gurney JG. Physical performance limitations and participation restrictions among cancer survivors: a population-based study. *Ann Epidemiol.* 2006;16(3):197-205.

42. Sweeney C, Schmitz KH, Lazovich D, Virnig BA, Wallace RB, Folsom AR. Functional limitations in elderly female cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):521-9.
43. Khan F, Amatya B. Multidisciplinary Rehabilitation in Women with Breast Cancer: a Systematic Review. *Int J Phys Med Rehabil.* 2013;S1: 001:1 - 10.
44. Silver JK, Baima J, Mayer RS. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(5):295-317.
45. Dalton SO, Johansen C. New paradigms in planning cancer rehabilitation and survivorship. *Acta Oncol.* 2013;52(2):191-4.
46. Brearley SG, Stamataki Z, Addington-Hall J, Foster C, Hodges L, Jarrett N, et al. The physical and practical problems experienced by cancer survivors: a rapid review and synthesis of the literature. *Eur J Oncol Nurs.* 2011;15(3):204-12.
47. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3687-96.
48. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3726-33.
49. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3665-74.
50. Hayes SC, Rye S, Battistutta D, DiSipio T, Newman B. Upper-body morbidity following breast cancer treatment is common, may persist longer-term and adversely influences quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:92.
51. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(1):19-37.
52. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens MR, Neven P, Geraerts I, et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(6):1140-53.
53. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2005;41(17):2613-9.
54. Ahmed RL, Prizment A, Lazovich D, Schmitz KH, Folsom AR. Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: the Iowa Women's Health Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5689-96.
55. Hormes JM, Bryan C, Lytle LA, Gross CR, Ahmed RL, Troxel AB, et al. Impact of lymphedema and arm symptoms on quality of life in breast cancer survivors. *Lymphology.* 2010;43(1):1-13.

56. Pinto M, Gimigliano F, Tatangelo F, Megna M, Izzo F, Gimigliano R, et al. Upper limb function and quality of life in breast cancer related lymphedema: a cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(5):665-73.
57. Johansen S, Fossa K, Nesvold IL, Malinen E, Fossa SD. Arm and shoulder morbidity following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Acta Oncol.* 2014;53(4):521-9.
58. Fukushima KF, Carmo LA, Borinelli AC, Ferreira CW. Frequency and associated factors of axillary web syndrome in women who had undergone breast cancer surgery: a transversal and retrospective study. *Springerplus.* 2015;4:112.
59. Sagen A, Kaaresen R, Sandvik L, Thune I, Risberg MA. Upper limb physical function and adverse effects after breast cancer surgery: a prospective 2.5-year follow-up study and preoperative measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):875-81.
60. Soares EW, Nagai HM, Brecht LC, da Cunha AD, Jr., Andrade RJ, Soares GV. Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2014;12:67.
61. Kootstra JJ, Dijkstra PU, Rietman H, de Vries J, Baas P, Geertzen JH, 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.
62. Devoogdt N, Van Kampen M, Christiaens MR, Troosters T, Piot W, Beets N, et al. Short- and long-term recovery of upper limb function after axillary lymph node dissection. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20(1):77-86.
63. Harrington S, Padua D, Battaglini C, Michener LA, Giuliani C, Myers J, et al. Comparison of shoulder flexibility, strength, and function between breast cancer survivors and healthy participants. *J Cancer Surviv.* 2011;5(2):167-74.
64. Chachaj A, Malyszczak K, Pyszczel K, Lukas J, Tarkowski R, Pudielko M, et al. Physical and psychological impairments of women with upper limb lymphedema following breast cancer treatment. *Psychooncology.* 2010;19(3):299-305.
65. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3536-42.
66. Khan F, Amatya B, Pallant JF, Rajapaksa I, Brand C. Multidisciplinary rehabilitation in women following breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2012;44(9):788-94.
67. Lee TS, Kilbreath SL, Sullivan G, Refshauge KM, Beith JM. Patient perceptions of arm care and exercise advice after breast cancer surgery. *Oncol Nurs Forum.* 2010;37(1):85-91.

68. Sagen A, Karesen R, Sandvik L, Risberg MA. Changes in arm morbidities and health-related quality of life after breast cancer surgery - a five-year follow-up study. *Acta Oncol.* 2009;48(8):1111-8.
69. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279-93.
70. Schmitz KH, Speck RM, Rye SA, DiSipio T, Hayes SC. Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up: the Pulling Through Study. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2217-25.
71. Nesvold IL, Reinertsen KV, Fossa SD, Dahl AA. The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: a cross-sectional and longitudinal study. *J Cancer Surviv.* 2011;5(1):62-72.
72. Bergmann A, Mendes VV, de Almeida Dias R, do Amaral ESB, da Costa Leite Ferreira MG, Fabro EA. Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):987-92.
73. Torres Lacomba M, Mayoral Del Moral O, Coperias Zazo JL, Yuste Sanchez MJ, Ferrandez JC, Zapico Goni A. Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):625-30.
74. Torres Lacomba M, Mayoral del Moral O, Coperias Zazo JL, Gerwin RD, Goni AZ. Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study. *Clin J Pain.* 2010;26(4):320-5.
75. Aerts PD, De Vries J, Van der Steeg AF, Roukema JA. The relationship between morbidity after axillary surgery and long-term quality of life in breast cancer patients: the role of anxiety. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(4):344-9.
76. O'Toole J, Miller CL, Specht MC, Skolny MN, Jammallo LS, Horick N, et al. Cording following treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1):105-11.
77. Martins da Silva RC, Rezende LF. Assessment of impact of late postoperative physical functional disabilities on quality of life in breast cancer survivors. *Tumori.* 2014;100(1):87-90.
78. Hayes SC, Rye S, Battistutta D, Newman B. Prevalence of upper-body symptoms following breast cancer and its relationship with upper-body function and lymphedema. *Lymphology.* 2010;43(4):178-87.
79. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *Jama.* 2009;302(18):1985-92.

80. Dahl AA, Nesvold IL, Reinertsen KV, Fossa SD. Arm/shoulder problems and insomnia symptoms in breast cancer survivors: cross-sectional, controlled and longitudinal observations. *Sleep Med.* 2011;12(6):584-90.
81. Nesvold IL, Fossa SD, Holm I, Naume B, Dahl AA. Arm/shoulder problems in breast cancer survivors are associated with reduced health and poorer physical quality of life. *Acta Oncol.* 2010;49(3):347-53.
82. Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2261-9.
83. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(8):1012-39.
84. Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC, Verhagen CA, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2016;27(6):965-74.
85. Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C, Jacobsen PB. Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer.* 2010;116(24):5740-8.
86. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(1):5-13.
87. Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang JH, Lee S, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(6):644-55.
88. Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB, et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res.* 2007;16(6):947-60.
89. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol.* 2002;13(4):589-98.
90. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):743-53.
91. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM, Gabram S, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2237-49.
92. Hayes S, Di Sipio T, Rye S, Lopez JA, Saunders C, Pyke C, et al. Prevalence and prognostic significance of secondary lymphedema following breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2011;9(3):135-41.

93. McNeely ML, Binkley JM, Pusic AL, Campbell KL, Gabram S, Soballe PW. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: postoperative and postreconstructive issues. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2226-36.
94. Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(5):e96748.
95. Stubblefield MD, Keole N. Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer. *Pm r*. 2014;6(2):170-83.
96. Bulley C, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, Barber M, et al. Prevalence and impacts of upper limb morbidity after treatment for breast cancer: a cross-sectional study of lymphedema and function. *Cancer Oncol Res*. 2013;1(2):30-9.
97. Yang EJ, Park WB, Seo KS, Kim SW, Heo CY, Lim JY. Longitudinal change of treatment-related upper limb dysfunction and its impact on late dysfunction in breast cancer survivors: a prospective cohort study. *J Surg Oncol*. 2010;101(1):84-91.
98. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001;92(6):1368-77.
99. Gartner R, Jensen MB, Kronborg L, Ewertz M, Kehlet H, Kroman N. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment--a nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast*. 2010;19(6):506-15.
100. Ozcinar B, Guler SA, Kocaman N, Ozkan M, Gulluoglu BM, Ozmen V. Breast cancer related lymphedema in patients with different loco-regional treatments. *Breast*. 2012;21(3):361-5.
101. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):565-71.
102. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):500-15.
103. Jung SY, Shin KH, Kim M, Chung SH, Lee S, Kang HS, et al. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):91-8.
104. Nissen MJ, Shapiro A, Swenson KK. Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(1):52-60.
105. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1370-8.

106. Koo HY, Seo YG, Cho MH, Kim MJ, Choi HC. Weight Change and Associated Factors in Long-Term Breast Cancer Survivors. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159098.
107. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011;12(4):282-94.
108. Young A, Weltzien E, Kwan M, Castillo A, Caan B, Kroenke CH. Pre- to post-diagnosis weight change and associations with physical functional limitations in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2014;8(4):539-47.
109. Makari-Judson G, Braun B, Jerry DJ, Mertens WC. Weight gain following breast cancer diagnosis: Implication and proposed mechanisms. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):272-82.
110. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3657-64.
111. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v277-82.
112. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer*. 2011;105 Suppl 1:S29-37.
113. Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11(3):361-76.
114. Tofthagen C. Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(3):E22-8.
115. Stubblefield MD, McNeely ML, Alfano CM, Mayer DK. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer: chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2250-60.
116. Mao JJ, Stricker C, Bruner D, Xie S, Bowman MA, Farrar JT, et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer*. 2009;115(16):3631-9.
117. Din OS, Dodwell D, Wakefield RJ, Coleman RE. Aromatase inhibitor-induced arthralgia in early breast cancer: what do we know and how can we find out more? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(3):525-38.
118. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):205.

119. Santen RJ. Clinical review: Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):308-19.
120. Winters-Stone KM, Schwartz AL, Hayes SC, Fabian CJ, Campbell KL. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: bone health and arthralgias. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2288-99.
121. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1443-9.
122. Edwards BJ, Gradishar WJ, Smith ME, Pacheco JA, Holbrook J, McKoy JM, et al. Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer. *Osteoporos Int.* 2016;27(2):499-507.
123. Boquiren VM, Hack TF, Thomas RL, Towers A, Kwan WB, Tilley A, et al. A longitudinal analysis of chronic arm morbidity following breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(3):413-25.
124. Stout NL, Binkley JM, Schmitz KH, Andrews K, Hayes SC, Campbell KL, et al. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2191-200.
125. Quinlan E, Thomas-MacLean R, Hack T, Kwan W, Miedema B, Tatemichi S, et al. The impact of breast cancer among Canadian women: disability and productivity. *Work.* 2009;34(3):285-96.
126. de Boer AG, Taskila T, Ojajarvi A, van Dijk FJ, Verbeek JH. Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. *Jama.* 2009;301(7):753-62.
127. Miedema B, Hamilton R, Tatemichi S, Thomas-Maclean R, Hack TF, Quinlan E, et al. Do breast cancer survivors' post-surgery difficulties with recreational activities persist over time? *J Cancer Surviv.* 2011;5(4):405-12.
128. Wennman-Larsen A, Olsson M, Alexanderson K, Nilsson MI, Petersson LM. Arm morbidity and sick leave among working women shortly after breast cancer surgery. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(1):101-6.
129. Wennman-Larsen A, Alexanderson K, Olsson M, Nilsson MI, Petersson LM. Sickness absence in relation to breast and arm symptoms shortly after breast cancer surgery. *Breast.* 2013;22(5):767-72.
130. Fu MR. Women at work with breast cancer-related lymphoedema. *J Lymphoedema.* 2008;3(1):20-5.
131. Thomas-Maclean RL, Hack T, Kwan W, Towers A, Miedema B, Tilley A. Arm morbidity and disability after breast cancer: new directions for care. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35(1):65-71.

132. Michael YL, Kawachi I, Berkman LF, Holmes MD, Colditz GA. The persistent impact of breast carcinoma on functional health status: prospective evidence from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2000;89(11):2176-86.
133. Kwan W, Jackson J, Weir L, Dingee C, McGregor G, Olivotto I. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2002;20:4242-8.
134. Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, Eisma WH, Szabo BG, Groothoff JW, et al. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. *EJSO*. 2003;29:229-38.
135. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79(1):47-57.
136. Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ, Baas P, Dolsma WV, de Vries J, et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(2):148-52.
137. Pyszel A, Malyszczak K, Pyszel K, Andrzejak R, Szuba A. Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema. *Lymphology*. 2006;39(4):185-92.
138. Dawes DJ, Meterissian S, Goldberg M, Mayo NE. Impact of lymphoedema on arm function and health-related quality of life in women following breast cancer surgery. *J Rehabil Med*. 2008;40(8):651-8.
139. Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, Klassen A, Cano S, Sulimanoff I, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv*. 2013;7(1):83-92.
140. Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O'Toole J, Skolny MN. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;92(3):227-34.
141. Verbelen H, Gebruers N, Eeckhout FM, Verlinden K, Tjalma W. Shoulder and arm morbidity in sentinel node-negative breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):21-31.
142. Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PM. 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;2:Cdo09765.
143. Burckhardt M, Belzner M, Berg A, Fleischer S. Living with breast cancer-related lymphedema: a synthesis of qualitative research. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(4):E220-37.

144. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2000;50(5):292-307; quiz 8-11.
145. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):55-81.
146. Beckjord EB, Reynolds KA, van Londen GJ, Burns R, Singh R, Arvey SR, et al. Population-level trends in posttreatment cancer survivors' concerns and associated receipt of care: results from the 2006 and 2010 LIVESTRONG surveys. *J Psychosoc Oncol.* 2014;32(2):125-51.
147. Pinto AC, de Azambuja E. Improving quality of life after breast cancer: dealing with symptoms. *Maturitas.* 2011;70(4):343-8.
148. Petrek J, Heelan M. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer.* 1998;83:2776-81.
149. Paskett ED. Breast cancer-related lymphedema: attention to a significant problem resulting from cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5666-7.
150. Cidon EU, Perea C, Lopez-Lara F. Life after breast cancer: dealing with lymphoedema. *Clin Med Insights Oncol.* 2011;5:9-14.
151. Greenslade V, House C. Living with lymphedema: a qualitative study os women's perspectives on prevention and management following breast cancer-related treatment. *Can Oncol Nurs J.* 2006;16:165-71.
152. Beaulac S, McNair L, Scout T, LaMorte W, Kvanah M. Lymphedema and quality of life in survivors of early stage of breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137:1253-7.
153. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg.* 1993;36:315-20.
154. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with linfedema. *Am J Surg.* 1999;177:184-8.
155. Morgan P, Franks P, Moffat C. Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. *Int Wound J.* 2005;2:47-62.
156. Yélamos C, Montesinos F, Eguido A, Fernández B, González A, García M, et al. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología.* 2007;4:143-63.
157. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(4):775-82.

158. Beulac SM, McNair LA, Scott TE, LaMorte WW, Kavanah MT. Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg*. 2002;137(11):1253-7.
159. Vassard D, Olsen MH, Zinckernagel L, Vibe-Petersen J, Dalton SO, Johansen C. Psychological consequences of lymphoedema associated with breast cancer: a prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3211-8.
160. Ridner SH, Sinclair V, Deng J, Bonner CM, Kidd N, Dietrich MS. Breast cancer survivors with lymphedema: glimpses of their daily lives. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16(6):609-14.
161. Ridner SH, Bonner CM, Deng J, Sinclair VG. Voices from the Shadows: Living with Lymphedema. *Cancer Nurs*. 2012;35(1):E18-26.
162. Passik S, Newman M, Brennan M, Tunkel R. Predictors of psychosocial distress, sexual dysfunction and physical functioning among women with upper extremity lymphoedema in women related to breast cancer. *Psycho Oncol*. 1995;4:255-63.
163. Ridner SH. Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2005;13(11):904-11.
164. Smoot B, Wong J, Cooper B, Wanek L, Topp K, Byl N, et al. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):167-78.
165. Passik S, McDonald M. Psychosocial aspects of upper extremity lymphoedema in women treated for breast carcinoma. *Cancer*. 1998;83(12 suppl):2917-820.
166. Rosedale M, Fu MR. Confronting the unexpected: temporal, situational, and attributive dimensions of distressing symptom experience for breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(1):E28-33.
167. Fu MR, Ridner SH, Hu SH, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psychooncology*. 2013;22(7):1466-84.
168. Binkley JM, Harris SR, Levangie PK, Pearl M, Guglielmino J, Kraus V, et al. Patient perspectives on breast cancer treatment side effects and the prospective surveillance model for physical rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2207-16.
169. Singh C, De Vera M, Campbell KL. The effect of prospective monitoring and early physiotherapy intervention on arm morbidity following surgery for breast cancer: a pilot study. *Physiother Can*. 2013;65(2):183-91.
170. Földi E, Földi M, Clodius L. The Lymphedema Chaos: A Lancet. *Ann Plast Surg*. 1989;22:505-15.

171. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer*. 1998;83(12 Suppl American):2798-802.
172. Kinmonth JB, Taylor GW, Tracy GD, Marsh JD. Primary lymphoedema; clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in which the lower limbs were affected. *Br J Surg*. 1957;45(189):1-9.
173. Browse NL, Stewart G. Lymphoedema: pathophysiology and classification. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1985;26(2):91-106.
174. Harwood CA, Mortimer PS. Causes and clinical manifestations of lymphatic failure. *Clin Dermatol*. 1995;13(5):459-71.
175. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):8-24.
176. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*. 2010;376(9747):1175-85.
177. Lymphoedema Framework. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International Consensus. London: MEP Ltd2006.
178. Mortimer P. Investigation and management of lymphoedema. *Vascular Medicine*. 1990;1(1):1-20.
179. N B. A etiology and classifications of lymphoedema. In: Browse N, Burnand KG, PS M, editors. *Diseases of the lymphatics*. London: Arnold; 2003. p. 151-57.
180. Francis W, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir M. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg*. 2006;192:636-9.
181. Bains SK, Stanton AW, Cintolesi V, Ballinger J, Allen S, Zammit C, et al. A constitutional predisposition to breast cancer-related lymphoedema and effect of axillary lymph node surgery on forearm muscle lymph flow. *Breast*. 2015;24(1):68-74.
182. Stanton AW, Modi S, Bennett Britton TM, Purushotham AD, Peters AM, Levick JR, et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):549-57.
183. Kim C, Li B, Papaiconomou C, Zakharov A, Johnston M. Functional impact of lymphangiogenesis on fluid transport after lymph node excision. *Lymphology*. 2003;36(3):111-9.

184. Tobbia D, Semple J, Baker A, Dumont D, Semple A, Johnston M. Lymphedema development and lymphatic function following lymph node excision in sheep. *J Vasc Res.* 2009;46(5):426-34.
185. Baker A, Kim H, Semple JL, Dumont D, Shoichet M, Tobbia D, et al. Experimental assessment of pro-lymphangiogenic growth factors in the treatment of post-surgical lymphedema following lymphadenectomy. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R70.
186. O'Mahony S, Britton TM, Solanki CK, Ballinger JR, Pain SJ, Mortimer PS, et al. Lymphatic transfer studies with immunoglobulin scintigraphy after axillary surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(9):1052-60.
187. Bains SK, Peters AM, Zammit C, Ryan N, Ballinger J, Glass DM, et al. Global abnormalities in lymphatic function following systemic therapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(5):534-40.
188. Newman B, Lose F, Kedda MA, Francois M, Ferguson K, Janda M, et al. Possible genetic predisposition to lymphedema after breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2012;10(1):2-13.
189. Miaskowski C, Dodd M, Paul SM, West C, Hamolsky D, Abrams G, et al. Lymphatic and angiogenic candidate genes predict the development of secondary lymphedema following breast cancer surgery. *PLoS One.* 2013;8(4):e60164.
190. 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.
191. McTiernan A. Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. *Oncology (Williston Park).* 2005;19:871-81.
192. Armer JM, Stewart BR. Post-breast cancer lymphedema: incidence increases from 12 to 30 to 60 months. *Lymphology.* 2010;43(3):118-27.
193. 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.
194. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, Simoes Torpey HA, Kallan MJ, Weber AL, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):390-7.
195. Bar Ad V, Dutta PR, Solin LJ, Hwang WT, Tan KS, Both S, et al. Time-course of arm lymphedema and potential risk factors for progression of lymphedema after breast conservation treatment for early stage breast cancer. *Breast J.* 2012;18(3):219-25.
196. Williams AF, Franks PJ, Moffatt CJ. Lymphoedema: estimating the size of the problem. *Palliat Med.* 2005;19(4):300-13.

197. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1959-72.
198. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5213-9.
199. McLaughlin SA, Bagaria S, Gibson T, Arnold M, Diehl N, Crook J, et al. Trends in risk reduction practices for the prevention of lymphedema in the first 12 months after breast cancer surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;216(3):380-9; quiz 511-3.
200. Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, Weber AL, Torpey HA, Potashnik SL, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(11):2734-46.
201. Park JH, Lee WH, Chung HS. Incidence and risk factors of breast cancer lymphoedema. *J Clin Nurs*. 2008;17(11):1450-9.
202. Meeske KA, Sullivan-Halley J, Smith AW, McTiernan A, Baumgartner KB, Harlan LC, et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(2):383-91.
203. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):853-7.
204. Yen TW, Fan X, Sparapani R, Laud PW, Walker AP, Nattinger AB. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):979-88.
205. Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J*. 2004;10(5):405-11.
206. Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L, Pierce JP. Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL Study. *J Cancer Surviv*. 2013;7(1):115-23.
207. Shahpar H, Atieh A, Maryam A, Fatemeh HS, Massoome N, Mandana E, et al. Risk factors of lymph edema in breast cancer patients. *Int J Breast Cancer*. 2013;2013:641818.
208. Ugur S, Arici C, Yaprak M, Mesci A, Arici GA, Dolay K, et al. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2013;11(2):72-5.
209. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187(1):69-72.

210. Hinrichs CS, Watroba NL, Rezaishiraz H, Giese W, Hurd T, Fassl KA, et al. Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(6):573-80.
211. Deo SV, Ray S, Rath GK, Shukla NK, Kar M, Asthana S, et al. Prevalence and risk factors for development of lymphedema following breast cancer treatment. *Indian J Cancer*. 2004;41(1):8-12.
212. Lee SH, Min YS, Park HY, Jung TD. Health-related quality of life in breast cancer patients with lymphedema who survived more than one year after surgery. *J Breast Cancer*. 2012;15(4):449-53.
213. Zhu YQ, Xie YH, Liu FH, Guo Q, Shen PP, Tian Y. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(16):6535-41.
214. Shih YC, Xu Y, Cormier JN, Giordano S, Ridner SH, Buchholz TA, et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2007-14.
215. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J, Neuhaus ML, Imayama I, Baumgartner KB, et al. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):414.
216. Chandra RA, Miller CL, Skolny MN, Warren LE, Horick N, Jammallo LS, et al. Radiation therapy risk factors for development of lymphedema in patients treated with regional lymph node irradiation for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(4):760-4.
217. Kwan ML, Darbinian J, Schmitz KH, Citron R, Partee P, Kutner SE, et al. Risk factors for lymphedema in a prospective breast cancer survivorship study: the Pathways Study. *Arch Surg*. 2010;145(11):1055-63.
218. 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.
219. 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.
220. Purushotham AD, Bennett Britton TM, Klevesath MB, Chou P, Agbaje OF, Duffy SW. Lymph node status and breast cancer-related lymphedema. *Ann Surg*. 2007;246(1):42-5.
221. Bates D, Levick J, Mortimer P. Subcutaneous interstitial fluid pressure and arm volume in lymphoedema. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1992;11:359-73.
222. Casley-Smith J. Alterations of untreated lymphedema and its grades over time. *Lymphology*. 1995;28:174-85.

223. Ferrandez J, Serin D. Lymphoedème du membre supérieur. Histoire naturelle. In: Ferrandez J, Serin D, editors. Rééducation et cancer de sein. 2 ed. Paris: Elsevier Masson S.A.S.; 2006. p. 69-86.
224. Alran S, Arnaud A, Biffaud JC, Ferrandez JC, P H. Lymphoedèmes secondaires du membre supérieur après cancer du sein. In: Ferrandez JC, Bouchet JY, Theys S, M T, editors. Physiothérapie des oedèmes De la clinique à la pratique. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 153-66.
225. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46(1):1-11.
226. Bates D, Levick J, Mortimer P. Change in macromolecular composition of interstitial fluid from swollen arms after breast cancer treatment and its implications. *Clin Sci*. 1993;85:737-46.
227. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. *Lymphat Res Biol*. 2006;4:199-210.
228. Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: clinical experience with sentinel node biopsy. *Semin Oncol*. 2001;28:229-31.
229. O'Toole J, Jammallo LS, Skolny MN, Miller CL, Elliott K, Specht MC, et al. Lymphedema following treatment for breast cancer: a new approach to an old problem. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(2):437-46.
230. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer*. 2005;104(3):457-66.
231. Ocana A, Delgado C. Case 3. Upper limb lymphangiosarcoma following breast cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:1477-8.
232. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest*. 2014;124(3):915-21.
233. Armer JM, Hulett JM, Bernas M, Ostby P, Stewart BR, Cormier JN. Best Practice Guidelines in Assessment, Risk Reduction, Management, and Surveillance for Post-Breast Cancer Lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep*. 2013;5(2):134-44.
234. Harris S, Hugi M, Olivotto I, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *Can Med Assoc J*. 2001;164(2):191-9.
235. Ferrandez J. Kinésithérapie après cancer du sein. EMC. Paris: Elsevier Masson SAS; 2010. p. 1-13.
236. Cuello-Villaverde E, Forner-Cordero I, Forner-Cordero A. Linfedema: métodos de medición y criterios diagnósticos. *Rehabilitación*. 2010;44(Supl.1):21-8.

237. Position Statement of National Lymphedema Network: Screening and Early Detection of Breast Cancer-Related Lymphedema: National Lymphedema Network; [updated 04/2011; cited 27/05/2016]; Available from: <http://lymphnet.org/resources/screening-and-early-detection-of-breast-cancer-related-lymphedema-the-imperative>.
238. Harris SR, Schmitz KH, Campbell KL, McNeely ML. Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation: syntheses of guideline recommendations and qualitative appraisals. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2312-24.
239. Deltombe T, Jamart J, Recloux S, Legrand C, Vandebroek N, Theys S, et al. Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema. *Lymphology*. 2007;40(1):26-34.
240. Torres M. Évaluation de l'œdème. In: Ferrandez J, Bouchet J, Theys S, Torres M, editors. *Physiothérapie des oedèmes De la clinique à la pratique*. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 79-86.
241. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg*. 2007;59(4):464-72.
242. Skolny M, Miller C, O'Toole J, A T. Breast Cancer-Related Lymphedema: Modern Methodology of Assessment and Management. 2011;22(2):111-5.
243. Latchford S, Cashley-Smith J. Estimating limb volumes and alterations in peripheral edema from circumferences measured at different intervals. *Lymphology*. 1997;30:161-4.
244. Megens AM, Harris SR, Kim-Sing C, McKenzie DC. Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(12):1639-44.
245. Karges J, Mark B, Stikeleather S, Worrell T. Concurrent validity of upper extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement. *Phys Ther*. 2003;83:134-45.
246. Meijer RS, Rietman JS, Geertzen JH, Bosmans JC, Dijkstra PU. Validity and intra- and interobserver reliability of an indirect volume measurements in patients with upper extremity lymphedema. *Lymphology*. 2004;37(3):127-33.
247. Taylor R, Jayasingue U, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphoedema. *Phys Ther*. 2006;86:205-14.
248. Mayrovitz HN, Macdonald J, Davey S, Olson K, Washington E. Measurement decisions for clinical assessment of limb volume changes in patients with bilateral and unilateral limb edema. *Phys Ther*. 2007;87(10):1362-8.

249. Torres M, Yuste M, Prieto D. Estudio de fiabilidad y reproducibilidad de las medidas cirtométricas en miembro superior e inferior sanos. *Cuestiones de Fisioterapia*. 2010;39(3):166-78.
250. Ferrandez J, Bourassin A, Debeauquesne A. Reproductibilité des mesures périmétriques par mètre-ruban d'un membre supérieur sain. *Kinésither Scient*. 2005;453:24-8.
251. Torres Lacomba M, Yuste Sanchez MJ, Zapico Goni A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, Cerezo Tellez E, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *Bmj*. 2010;340:b5396.
252. Position Paper: Screening and Measurement for Early Detection of Breast Cancer Related Lymphedema | National Lymphedema Network [updated 12/2013; cited 27/05/2016]; Available from: <http://www.lymphnet.org/resources/position-paper-screening-and-measurement-for-early-detection-of-breast-cancer-related>.
253. Brorson H, Svensson B, K O. Volume Measurements and Follow-Up. In: Greene AK SS, H B, editors. *Lymphedema Presentation, Diagnosis, and Treatment*: Springer; 2015. p. 115-22.
254. Hidding JT, Viehoff PB, Beurskens CH, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW, van der Wees PJ. Measurement Properties of Instruments for Measuring of Lymphedema: Systematic Review. *Phys Ther*. 2016;96(12):1965-81.
255. Sander AP, Hajer NM, Hemenway K, Miller AC. Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther*. 2002;82(12):1201-12.
256. Adriaenssens N, Buyl R, Lievens P, Fontaine C, Lamote J. Comparative study between mobile infrared optoelectronic volumetry with a Perometer and two commonly used methods for the evaluation of arm volume in patients with breast cancer related lymphedema of the arm. *Lymphology*. 2013;46(3):132-43.
257. Engelberger RP, Blazek C, Amsler F, Keo HH, Baumann F, Blattler W, et al. Reproducibility and day time bias correction of optoelectronic leg volumetry: a prospective cohort study. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:138.
258. Czerniec SA, Ward LC, Lee MJ, Refshauge KM, Beith J, Kilbreath SL. Segmental measurement of breast cancer-related arm lymphoedema using perometry and bioimpedance spectroscopy. *Support Care Cancer*. 2011;19(5):703-10.
259. Stanton AW, Northfield JW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer). *Lymphology*. 1997;30(2):77-97.

260. Tierney S, Aslam M, Rennie K, Grace P. Infrared optoelectronic volumetry, the ideal way to measure limb volume. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12(4):412-7.
261. Kar SK, Kar PK, Mania J. Tissue tonometry: a useful tool for assessing filarial lymphedema. *Lymphology.* 1992;25(2):55-61.
262. Bagheri S, Ohlin K, Olsson G, Brorson H. Tissue tonometry before and after liposuction of arm lymphedema following breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(2):66-80.
263. Moseley A, Piller N. Reliability of bioimpedance spectroscopy and tonometry after breast conserving cancer treatment. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(2):85-7.
264. Chen YW, Tsai HJ, Hung HC, Tsauo JY. Reliability study of measurements for lymphedema in breast cancer patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(1):33-8.
265. Rockson S. Bioimpedance analysis in the assessment of lymphoedema diagnosis and management. *J Lymphoedema.* 2007;2:44-8.
266. Ridner SH, Dietrich MS, Deng J, Bonner CM, Kidd N. Bioelectrical impedance for detecting upper limb lymphedema in nonlaboratory settings. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(1):11-5.
267. Ward LC, Czerniec S, Kilbreath SL. Operational equivalence of bioimpedance indices and perometry for the assessment of unilateral arm lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(2):81-5.
268. Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2007;58(5):541-3.
269. Cornish BH, Chapman M, Hirst C, Mirolo B, Bunce IH, Ward LC, et al. Early diagnosis of lymphedema using multiple frequency bioimpedance. *Lymphology.* 2001;34(1):2-11.
270. Martínez I, Torres M, Romay H, Muñoz V, Martín S, O M. Linfedema postmastectomía, una complicación poco reconocida. *Semergen.* 2004;30(6):76-8.
271. Armer JM. The problem of post-breast cancer lymphedema: impact and measurement issues. *Cancer Invest.* 2005;23(1):76-83.
272. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(4):208-17.
273. Sun F, Skolny MN, Swaroop MN, Rawal B, Catalano PJ, Brunelle CL, et al. The need for preoperative baseline arm measurement to accurately quantify breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):229-40.

274. Paskett E, Naughton M, McCoy T, Case L, Abbott J. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:775-82.
275. Ferrandez J, Torres M, Bouchet J. Lymphoedèmes: consultation, stratégie de prise en charge et prevention. In: Ferrandez JB, JY, Theys S, Torres M, editors. *Physiothérapie des oedèmes De la clinique à la pratique.* Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 129-36.
276. Romay H. Caso clínico 10: Miembro superior edematizado. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas.* Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 311-20.
277. Ferrandez J, Theys S, Bouchet J, Avignon., Yvoir. CUdM-G, Grenoble. C. Actuación fisioterapéutica en patología linfática. *Fisioterapia.* 2005;27(4):210-8.
278. Theys S, Ferrandez J, Duez D, Richaud C, Bouchet J. Lymphoedème du membre supérieur après cancer du sein. Une pyramide kinésithérapique. *Kinesither Rev.* 2007;62:32-42.
279. Shah C, Arthur D, Riutta J, Whitworth P, Vicini FA. Breast-cancer related lymphedema: a review of procedure-specific incidence rates, clinical assessment AIDS, treatment paradigms, and risk reduction. *Breast J.* 2012;18(4):357-61.
280. Position Paper: The Diagnosis And Treatment Of Lymphedema | National Lymphedema Network [updated 02/2011; cited 27/05/2016]; Available from: <http://www.lymphnet.org/resources/nln-position-paper-the-diagnosis-and-treatment-of-lymphedema>.
281. Torres M. Drenaje Linfático Manual. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas.* Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 239-67.
282. Ferrandez JC, D S. Stratégie kinésithérapique des lymphoedèmes. In: Ferrandez JC SD, editor. *Rééducation et cancer du sein.* Paris: Masson; 2006. p. 121-30.
283. Brennan MJ, DePompolo RW, Garden FH. Focused review: postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(3 Suppl):S74-80.
284. Megens A, Harris SR. Physical therapist management of lymphedema following treatment for breast cancer: a critical review of its effectiveness. *Phys Ther.* 1998;78(12):1302-11.
285. Rockson SG. Precipitating factors in lymphedema: myths and realities. *Cancer.* 1998;83(12 Suppl American):2814-6.
286. Karki A, Simonen R, Malkia E, J S. Efficacy of physical therapy methods and exercise after a breast cancer operation: a systematic review. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 2001;13:159-90.

287. Kligman L, Wong RK, Johnston M, Laetsch NS. The treatment of lymphedema related to breast cancer: a systematic review and evidence summary. *Support Care Cancer*. 2004;12(6):421-31.
288. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol*. 2007;18(4):639-46.
289. Lasinski BB, Thrift KM, Squire DC, Austin MK, Smith, K.M, et al. A Systematic Review of the Evidence for Complete Decongestive Therapy in the Treatment of Lymphedema From 2004 to 2011. 2012;4(8):580-601.
290. Beck M, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Palliative care for cancer-related lymphedema: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012;15(7):821-7.
291. Fu MR, Deng J, Armer JM. Putting evidence into practice: cancer-related lymphedema. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18 Suppl:68-79.
292. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens MR. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):3-9.
293. McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2011;117(6):1136-48.
294. Földi M, Földi E, S K. *Textbook of Lymphology for Physicians and Lymphedema Therapists*. Germany: Elsevier; 2003. 496-7 p.
295. Mislin H. [Experimental detection of autochthonous automatism of lymph vessels]. *Experientia*. 1961;17:29-30.
296. Leduc O, Bourgeois P, A L. Approche expérimentale de l'influence du drainage lymphatique manuel par la lymphoscintigraphie isotopique. *Ann Kinésithér*. 1988;15:153-8.
297. Janbon C, Ferrandez JC, Vinot JM, Serin D. [A comparative lympho-scintigraphic evaluation of manual lymphatic drainage and pressotherapy in edema of the arm following treatment of a breast tumor]. *J Mal Vasc*. 1990;15(3):287-8.
298. Ferrandez JC, Serin D, Vinot JM, Felix Faure C. Évaluation linfoscintigraphique de la technique du drainage lymphatique manuel. À propos de l'exploration de 47 lymphoèdemes secondaires du membre supérieur. *Ann Kinésithér*. 1995;22:253-62.
299. Ferrandez JC, Laroche JP, Serin D, Felix-Faure C, Vinot JM. [Lymphoscintigraphic aspects of the effects of manual lymphatic drainage]. *J Mal Vasc*. 1996;21(5):283-9.
300. Hutzschenreuter P, Brummer H, Ebberfeld K. [Experimental and clinical studies of the mechanism of effect of manual lymph drainage therapy]. *Z Lymphol*. 1989;13(1):62-4.

301. Franzeck UK, Spiegel I, Fischer M, Bortzler C, Stahel HU, Bollinger A. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements. *J Vasc Res.* 1997;34(4):306-11.
302. Williams A. Manual lymphatic drainage: exploring the history and evidence base. *Br J Community Nurs.* 2010;15(4):S18-24.
303. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:Cd003475.
304. Stout NL, Pfalzer LA, Springer B, Levy E, McGarvey CL, Danoff JV, et al. Breast cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Phys Ther.* 2012;92(1):152-63.
305. Stout NL, Weiss R, Feldman JL, Stewart BR, Armer JM, Cormier JN, et al. A systematic review of care delivery models and economic analyses in lymphedema: health policy impact (2004-2011). *Lymphology.* 2013;46(1):27-41.
306. Lumachi F, Basso SM, Bonamini M, Marino F, Marzano B, Milan E, et al. Incidence of arm lymphoedema following sentinel node biopsy, axillary sampling and axillary dissection in patients with breast cancer. *In Vivo.* 2009;23(6):1017-20.
307. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3929-36.
308. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, Liljegren G, Bergkvist L, Fulep Z, et al. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer. *Br J Surg.* 2014;101(4):390-7.
309. Cowher MS, Grobmyer SR, Lyons J, O'Rourke C, Baynes D, Crowe JP. Conservative axillary surgery in breast cancer patients undergoing mastectomy: long-term results. *J Am Coll Surg.* 2014;218(4):819-24.
310. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.
311. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Westbrook KC, et al. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(6):1890-5.
312. Klimberg VS. A new concept toward the prevention of lymphedema: axillary reverse mapping. *J Surg Oncol.* 2008;97(7):563-4.

313. Boneti C, Korourian S, Bland K, Cox K, Adkins LL, Henry-Tillman RS, et al. Axillary reverse mapping: mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):1038-42; discussion 42-4.
314. Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(3):529-35.
315. Boneti C, Badgwell B, Robertson Y, Korourian S, Adkins L, Klimberg V. Axillary reverse mapping (ARM): initial results of phase II trial in preventing lymphedema after lymphadenectomy. *Minerva Ginecol*. 2012;64(5):421-30.
316. Schunemann E, Jr., Doria MT, Silvestre JB, Gasperin P, Jr., Cavalcanti TC, Budel VM. Prospective study evaluating oncological safety of axillary reverse mapping. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2197-202.
317. Connor C, McGinness M, Mammen J, Ranallo L, Lafaver S, Klemp J, et al. Axillary reverse mapping: a prospective study in women with clinically node negative and node positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3303-7.
318. Ridner S. Pretreatment lymphedema education and identified educational resources in breast cancer patients. *Patient Educ Couns*. 2006;61:72-9.
319. Stout Gergich NL, Pfalzer LA, McGarvey C, Springer B, Gerber LH, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer*. 2008;112(12):2809-19.
320. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cartwright F, Qiu Z, Goldberg JD, et al. Proactive approach to lymphedema risk reduction: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3481-9.
321. Association AL. ALA Position Statement on Monitoring for Early Detection of Breast Cancer - Related Lymphoedema [updated 12/2012; cited 27/05/2016]; Available from: <http://www.lymphoedema.org.au/about-lymphoedema/position-statements/>.
322. Gradishar W, Salerno KE. NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5 Suppl):641-4.
323. Alran S, Arnaud JC, Biffaud JC, Ferrandez JC, P H. Lymphoedèmes secondaires du membre supérieur après cancer du sein. In: Ferrandez JC, Bouchet JY, Theys S, Torres M, editors. *Physiothérapie des oedèmes*. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 153-66.
324. Shah C, Arthur DW, Wazer D, Khan A, Ridner S, Vicini F. The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *Cancer Med*. 2016;5(6):1154-62.
325. Position Paper: Lymphedema Risk Reduction Practices | National Lymphedema Network [updated 05/2012; cited 27/05/2016]; Available from:

<http://www.lymphnet.org/resources/position-paper-lymphedema-risk-reduction-practices>.

326. Stamatakos M, Stefanaki C, Kontzoglou K. Lymphedema and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer*. 2011;18(3):174-80.
327. Kilbreath SL. Breast cancer. In: Lee BB, Bergan J, SG R, editors. *Lymphedema: A precise compendium of theory and practice*. London, UK: Springer; 2011. p. 501-5.
328. Cemal Y, Pusic A, Mehrara BJ. Preventative measures for lymphedema: separating fact from fiction. *J Am Coll Surg*. 2011;213(4):543-51.
329. Fu MR, Chen CM, Haber J, Guth AA, Axelrod D. The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1847-53.
330. Cal A, Bahar Z. Women's Barriers to Prevention of Lymphedema After Breast Surgery and Home Care Needs: A Qualitative Study. *Cancer Nurs*. 2016;39(6):E17-e25.
331. Ganz PA, Yip CH, Gralow JR, Distelhorst SR, Albain KS, Andersen BL, et al. Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care): resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast*. 2013;22(5):606-15.
332. Borman P, Yaman A, Yasrebi S, Ozdemir O. The Importance of Awareness and Education in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Cancer Educ*. 2016.
333. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijen S, Smeets A, Leunen K, et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *Bmj*. 2011;343:d5326.
334. Zimmermann A, Wozniowski M, Szklarska A, Lipowicz A, Szuba A. Efficacy of manual lymphatic drainage in preventing secondary lymphedema after breast cancer surgery. *Lymphology*. 2012;45(3):103-12.
335. Castro-Sanchez AM, Moreno-Lorenzo C, Mataran-Penarrocha GA, Aguilar-Ferrandiz ME, Almagro-Cespedes I, Anaya-Ojeda J. [Preventing lymphoedema after breast cancer surgery by elastic restraint orthotic and manual lymphatic drainage: a randomized clinical trial]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(5):204-7.
336. de Oliveira MM, de Rezende LF, do Amaral MT, Pinto e Silva MP, Morais SS, Gurgel MS. Manual lymphatic drainage versus exercise in the early postoperative period for breast cancer. *Physiother Theory Pract*. 2014;30(6):384-9.
337. Box R, Reul-Hirche H, Bullock-Saxton J, Furnival C. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphedema. *Br Cancer Res Treat*. 2002;75:51-64.

338. Bendz I, Fagevik Olsen M. Evaluation of immediate versus delayed shoulder exercises after breast cancer surgery including lymph node dissection--a randomised controlled trial. *Breast*. 2002;11(3):241-8.
339. Cinar N, Seckin U, Keskin D, Bodur H, Bozkurt B, Cengiz O. The effectiveness of early rehabilitation in patients with modified radical mastectomy. *Cancer Nurs*. 2008;31(2):160-5.
340. Todd J SA, Dodwell K, Horgan A. A randomised controlled trial of two programmes of shoulder exercise following axillary node dissection for invasive breast cancer. *Physiotherapy*. 2008;94(4):265-73.
341. Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol*. 2009;48(8):1102-10.
342. 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.
343. 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(22):5138-49.
344. Ferrandez J, Serin D, Bouges S. Fréquence des lymphoèdemes de membre supérieur après traitement du cancer de sein. Facteur de risque. À propos de 683 observations. *Bull Cancer*. 1996;83:989-95.
345. Schunemann H, Willich N. [Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997;122(17):536-41.
346. Ferrandez J, Bourassin A, Debeauquesne A, Philbert C. Étude prospective ambulatoire multipraticien du lymphoèdeme du membre supérieur après cancer de sein. À propos de 76 cas. *Oncologie*. 2005;7:316-22.
347. Torres M. Caso clínico 13: Dolor en la cara medial del brazo. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 337-42.
348. Stout Gergich N, Pfalzer L, McGarvey C, Springer B, Gerber L, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer*. 2008;112:2809-18.
349. Mahamaneerat WK, Shyu CR, Stewart BR, Armer JM. Breast cancer treatment, BMI, post-op swelling/lymphoedema. *J Lymphoedema*. 2008;3(2):38-44.

350. Johansson K, Ohlsson K. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology*. 2002;35:59-71.
351. Ancukiewicz M, Miller CL, Skolny MN, O'Toole J, Warren LE, Jammallo LS, et al. Comparison of relative versus absolute arm size change as criteria for quantifying breast cancer-related lymphedema: the flaws in current studies and need for universal methodology. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(1):145-52.
352. Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ, Worrell TW. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Phys Ther*. 2003;83(2):134-45.
353. Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2009;23(2):117-24.
354. Ferrandez J, Serin D. Lymphoedème: Techniques de traitement. In: Ferrandez JS, D, editor. *Rééducation et cancer du sein*. París: Masson; 2006. p. 87-119.
355. González Viejo M. Definición y diagnóstico del linfedema postmastectomía. XVIII Jornadas Nacionales de la Sociedad Española de Rehabilitación; Tenerife (España): Madrid: Editorial científica Faes; 1997.
356. Wittlinger H, Wittlinger D, Wittlinger A, M W. *Drenaje Manual según el Método del Dr. Vodder*. Madrid: Médica Panamericana; 2012.
357. Bani H, Fasching P, Lux M, Rauh C, Willner M, Eder I, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: Assesment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns*. 2007;66:311-8.
358. Ferrandez J, Piollet I, Serin D. Comment éduquer utilement une patiente opérée d'un cancer de sein à la prevention de son lymphoedème. Être utile sans nuire à la qualité de vie. *Ann Kinésithér*. 1999;26:265-9.
359. Runowick C, editor *Lymphedema: Patient and provider education*. American Cancer Society Lymphedema Workshop; 1998: American Cancer Society.
360. Bosompra K, Ashikaga T, O'Brien PJ, Nelson L, Skelly J, Beatty DJ. Knowledge about preventing and managing lymphedema: a survey of recently diagnosed and treated breast cancer patients. *Patient Educ Couns*. 2002;47(2):155-63.
361. Adler S, Beckers D, M B. *La Facilitación Neuromuscular Propioceptiva en la Práctica*. Guía ilustrada. 3 ed: Médica Panamericana; 2012.
362. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, Folsom AR. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):981-91.

363. WHO Technical Report Series 894. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000. p. 268.
364. Geller B, Vacek P, O'Brien P, Secker-Walker R. Factors associated with arm swelling after breast cancer surgery. *J Womens Health*. 2003;12:921-30.
365. Nardone L, Palazzoni G. Impact of dose and volume on lymphedema. *Rays*. 2005;30:149-55.
366. Mak SS, Yeo W, Lee YM, Mo KF, Tse KY, Tse SM, et al. Predictors of lymphedema in patients with breast cancer undergoing axillary lymph node dissection in Hong Kong. *Nurs Res*. 2008;57(6):416-25.
367. Nesvold I, Dahl A, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså S. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol*. 2008;47(5):835-42.
368. Beurskens CH, van Uden CJ, Strobbe LJ, Oostendorp RA, Wobbes T. The efficacy of physiotherapy upon shoulder function following axillary dissection in breast cancer, a randomized controlled study. *BMC Cancer*. 2007;7:166.
369. Scaffidi M, Vulpiani MC, Vetrano M, Conforti F, Marchetti MR, Bonifacino A, et al. Early rehabilitation reduces the onset of complications in the upper limb following breast cancer surgery. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012;48(4):601-11.
370. Zhang L, Fan A, Yan J, He Y, Zhang H, Zhong Q, et al. Combining Manual Lymph Drainage with Physical Exercise after Modified Radical Mastectomy Effectively Prevents Upper Limb Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(2):104-8.
371. Lu SR, Hong RB, Chou W, Hsiao PC. Role of physiotherapy and patient education in lymphedema control following breast cancer surgery. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:319-27.
372. Stanton AW, Badger C, Sitzia J. Non-invasive assessment of the lymphedematous limb. *Lymphology*. 2000;33(3):122-35.
373. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology*. 1994;27(2):56-70.
374. Markowski J, Wilcox J, Helm P. Lymphedema incidence after specific postmastectomy therapy. *Archives Phys Med*. 1981;62:449-52.
375. Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Thiadens SR, Taylor ME. The grading of lymphedema in oncology clinical trials. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):214-25.
376. Erickson V, Pearson M, Ganz P, Adams J, Kahn K. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(2):96-111.

377. Andersen L, Hojris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study. *Acta Oncol.* 2000;39(3):399-405.
378. Kissin M, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986;73:580-4.
379. Bar Ad V, Chevillat A, Solin LJ, Dutta P, Both S, Harris EE. Time course of mild arm lymphedema after breast conservation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(1):85-90.
380. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *Bmj.* 2008;336(7644):601-5.
381. Manheimer E. Selecting a control for in vitro fertilization and acupuncture randomized controlled trials (RCTs): how sham controls may unnecessarily complicate the RCT evidence base. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2456-61.
382. Cáncer AEce. Situación del cáncer de mama en España. 2014 [updated 5/10/2016; cited 10/10/2016]; Available from: https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Documents/Mama_2014.pdf.
383. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev.* 2003;4(3):157-73.
384. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2765-72.
385. Werner RS, McCormick B, Petrek J, Cox L, Cirrincione C, Gray JR, et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology.* 1991;180(1):177-84.
386. Rioja M. Biopsia selectiva del ganglio centinela. Validación actual. In: Sánchez M, López N, editors. *Cáncer de mama Temas actuales*. Madrid: ERGON; 2008. p. 192-210.
387. Mortimer P, Bates D, Brassington H, Stanton A, Strachan D, Levick J. The prevalence of arm edema following treatment for breast cancer. *Q J Med.* 1996;89:377-80.
388. Schunemann H, Willich N. Lymphoedema of the arm after primary treatment of breast cancer. *Anticancer Res.* 1998;18(3c):2235-6.
389. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305(1):6-11.

390. Edwards TL. Prevalence and aetiology of lymphoedema after breast cancer treatment in southern Tasmania. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(6):412-8.
391. Brismar B, Ljungdahl I. Postoperative lymphoedema after treatment of breast cancer. *Acta Chir Scand.* 1983;149(7):687-9.
392. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer.* 1997;33(2):193-9.
393. Querci della Rovere G, Ahmad I, Singh P, Ashley S, Daniels IR, P M. An audit of the incidence of arm lymphoedema after prophylactic level I/II axillary dissection without division of the pectoralis minor muscle. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85:158- 61.
394. Quinlan E, Thomas R, Hack T, Kwan W, Tatemichi S, Towers A, et al. Secondary lymphoedema trajectories among breast cancer survivors. *Journal of Lymphoedema.* 2014;9(1):12-9.
395. Bennett Britton TM, Purushotham AD. Understanding breast cancer-related lymphoedema. *Surgeon.* 2009;7(2):120-4.
396. Larson D, Weisntein M, Goldbert I, Silver B, Recht A, Cady B. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *J Radiat Oncol Phys.* 1986:1575-82.
397. Goffman T, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J.* 2004;10:404-11.
398. van der Veen P, De Voogdt N, Lievens P, Duquet W, Lamote J, Sacre R. Lymphedema development following breast cancer surgery with full axillary resection. *Lymphology.* 2004;37(4):206-8.
399. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, Del Turco MR, Cardona G. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(7):1783-7.
400. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):341-50.
401. Graham P, Jagavkar R, Browne L, Millar E. Supraclavicular radiotherapy must be limited laterally by the coracoid to avoid significant adjuvant breast nodal radiotherapy lymphoedema risk. *Australas Radiol.* 2006;50(6):578-82.
402. Lopez Penha TR, Slangen JJ, Heuts EM, Voogd AC, Von Meyenfeldt MF. Prevalence of lymphoedema more than five years after breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(12):1059-63.

403. Kosir MA, Rymal C, Koppolu P, Hryniuk L, Darga L, Du W, et al. Surgical outcomes after breast cancer surgery: measuring acute lymphedema. *J Surg Res.* 2001;95(2):147-51.
404. Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G. Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *Am J Surg.* 1999;178(4):311-5.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Anexos

8



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

8 ANEXOS

8.1 ANEXO 1: INFORMACIÓN ESCRITA SOBRE EL LINFEDEMA Y LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN

¿QUIÉN TIENE RIESGO DE PADECER LINFEDEMA?

Existe riesgo cuando se ha realizado una intervención sobre la mama en combinación con disección de los ganglios axilares y/o radioterapia.

El Linfedema (hinchazón del miembro superior por dificultades en el drenaje linfático), puede aparecer inmediatamente después de la intervención, meses después, tras varios años e incluso después de 20 años. Por lo que **es importante mantener de por vida los cuidados y medidas higiénicas que le indicamos y marcamos a continuación:**

ES MUY IMPORTANTE QUE MANTENGA EN BUEN ESTADO LA PIEL DEL MIEMBRO AFECTADO Y QUE EVITE TODO AQUELLO QUE PUEDA DIFICULTAR LA CIRCULACIÓN O SOBRECARGAR EL MIEMBRO AFECTADO, para ello le recomendamos:

EN EL TRABAJO Y EN LA CASA

1. Evite golpearse, el sobreesfuerzo y las temperaturas excesivas, tanto frío como calor.
2. Sea muy cuidadosa cuando trabaje con objetos punzantes o cortantes (cuchillos, agujas, tijeras etc...).
3. Evite permanecer mucho tiempo con los brazos levantados (limpiar ventanas, azulejos etc.).
4. No lleve pesos excesivos.
5. Cuidado con las quemaduras.
6. No meta el brazo afecto en el horno, usar el otro brazo.

VESTIDOS, ALIMENTACIÓN Y CUIDADOS PERSONALES

1. No lleve reloj, ni anillos, ni pulseras que le aprieten en el brazo afecto.
2. No utilice ropa interior que apriete a nivel del pecho, hombros o brazo.
3. Extreme el cuidado de la piel, cuando se lave hágalo con suavidad y al secarse vigile que queden bien secos todos los pliegues y entre los dedos. Utilice crema corporal (Nivea o similar).
4. Cuidado al cortarse las uñas, OJO con la manicura, no provocar pequeñas heridas, no quitar las cutículas.
5. Cuidado cuando se depile la axila, es preferible utilizar una máquina eléctrica en vez de cuchillas o ceras calientes.
6. No use productos cosméticos irritantes o que le produzcan reacciones alérgicas.
7. No tome sauna, ni baños calientes, ni baños de sol. En la piscina o en la playa póngase debajo de una sombrilla.
8. Cuidado con los masajes en los brazos. Deberían aplicarlos fisioterapeutas conoedores del Drenaje Linfático Manual.
9. Evite el sobrepeso. Realice una dieta equilibrada y limite la sal en las comidas. Evite el tabaco y el alcohol.
10. Por las noches puede mantener el brazo ligeramente elevado, por ejemplo, apoyado sobre una almohada.

DEPORTES, EN EL JARDÍN, CON LOS ANIMALES

1. El realizar ejercicio es importante, pero debe evitar sobreesfuerzos y aquellos deportes que utilizan excesivamente los brazos (tenis, esquí, etc...). La natación puede ser un buen ejercicio.
2. Evite heridas en el jardín o en el campo, cualquier herida es peligrosa, pero más si hay riesgo de infección.
3. Evite los arañazos de animales en el brazo afecto, así como las picaduras de insectos.

NORMAS MÉDICAS

1. No poner inyecciones, ni extraer sangre en el brazo afecto.
2. No aplicar agujas de acupuntura en el brazo afecto.
3. No tomar la tensión arterial en el brazo afecto.

Si nota PESADEZ EN EL BRAZO, AUMENTO DE TAMAÑO, HINCHAZÓN debe acudir a su fisioterapeuta o médico (Telf de contacto 925 – 259350; ext - 413).

8.2 ANEXO 2: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS



CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS:
Drenaje Linfático Manual en la Prevención del Linfedema en
mujeres intervenidas mediante cirugía con linfadenectomía por
cáncer de mama. Seguimiento a largo plazo

Nº de Caso:

ESTUDIO PREVIO AL QUE PERTENECE

Estudio 1:	<input type="checkbox"/>	Estudio 2:	<input type="checkbox"/>
------------	--------------------------	------------	--------------------------

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

<input type="checkbox"/>	Consentimiento informado firmado 5 años	
Seguimiento 12 meses completado	S / N	
Recibió 14 sesiones DLM dentro de 3 meses postquirúrgicos	S / N	

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

<input type="checkbox"/>	Estadío clínico IV
<input type="checkbox"/>	Grupo Fármaco
<input type="checkbox"/>	Grupo Mixto

DATOS RECOGIDOS DEL ESTUDIO PREVIO:**DATOS CLÍNICOS**

Fecha nacimiento:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Índice de masa corporal	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Talla (cm):	<input style="width: 50%;" type="text"/>
Anatomía Patológica:			
▶ Tipo de tumor	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
▶ Ganglios extirpados	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
▶ Ganglios positivos	<input style="width: 100%;" type="text"/>		

DATOS TERAPÉUTICOS**Tratamiento quirúrgico**

Tipo de Intervención		Fecha	Mama Intervenida	Tiempo de drenaje (días)
Mastectomía conservadora	Mastectomía radical	/ /	D / I	

Complicaciones	Seroma	Infección de la Herida
	S / N	S / N

Tratamientos adyuvantes

Quimioterapia	Radioterapia
S / N	S / N

 <p style="font-size: small; margin: 0;">UNIVERSIDAD CASTILLA-LA MANCHA E. U. Enfermería y Fisioterapia</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Nº de caso:</div>
--	--

VALORACIÓN CIRTOMÉTRICA

FECHA	0 Pre		3 meses		6 meses		12 meses	
	D	I	D	I	D	I	D	I
-25								
-20								
-15								
-10								
- 5								
Pliegue codo								
+ 5								
+10								
+15								
+20								
+25								
Mano								
VOLUMEN								

OBSERVACIONES / INCIDENCIAS:

Situación oncológica actual	Fecha
	/ /

 UNIVERSIDAD CASTILLA-LA MANCHA E. U. Enfermería y Fisioterapia	N° de caso: <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>
---	--

FECHA DE REVISIÓN:	
REVISIÓN A LOS 24	

SITUACIÓN ACTUAL:

Situación oncológica actual

VALORACIÓN CIRTOMÉTRICA

FECHA	24 meses	
	D	I
-25		
-20		
-15		
-10		
- 5		
Pliegue codo		
+ 5		
+10		
+15		
+20		
+25		
Mano		
VOLUMEN		

OBSERVACIONES / INCIDENCIAS:

 UNIVERSIDAD CASTILLA-LA MANCHA E. U. Enfermería y Fisioterapia	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Nº de caso:</div>
---	--

FECHA DE REVISIÓN:	
REVISIÓN A LOS 48	


SITUACIÓN ACTUAL:

Situación oncológica actual

VALORACIÓN CIRTOMÉTRICA

FECHA	48 meses	
	D	I
-25		
-20		
-15		
-10		
- 5		
Pliegue codo		
+ 5		
+10		
+15		
+20		
+25		
Mano		
VOLUMEN		

OBSERVACIONES / INCIDENCIAS:

 UNIVERSIDAD CASTILLA-LA MANCHA E. U. Enfermería y Fisioterapia	N° de caso: <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>
---	--

FECHA DE REVISIÓN:	
REVISIÓN A LOS 60	

SITUACIÓN ACTUAL:

Situación oncológica actual

VALORACIÓN CIRTOMÉTRICA

FECHA	60 meses	
	D	I
-25		
-20		
-15		
-10		
- 5		
Pliegue codo		
+ 5		
+10		
+15		
+20		
+25		
Mano		
VOLUMEN		

OBSERVACIONES / INCIDENCIAS:

 UNIVERSIDAD CASTILLA-LA MANCHA E. U. Enfermería y Fisioterapia	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Nº de caso:</div>
---	--

FECHA DE REVISIÓN:	
REVISIÓN A PETICIÓN PROPIA:	

SITUACIÓN ACTUAL:

Situación oncológica actual

VALORACIÓN CIRTOMÉTRICA

FECHA		
	D	I
-25		
-20		
-15		
-10		
- 5		
Pliegue codo		
+ 5		
+10		
+15		
+20		
+25		
Mano		
VOLUMEN		

OBSERVACIONES / INCIDENCIAS:

8.3 ANEXO 3: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

 COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
HOSPITAL NACIONAL DE PARAPLEJICOS

C. E. I. C. SALIDA
FECHA: 22-4-99
N.º 97/99

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Don David García Marco, Secretario del Comité Etico de Investigación clínica del "Complejo Hospitalario de Toledo".

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Inés Martín Galán para que se realice el proyecto de investigación titulado "Eficacia del drenaje linfático manual y/o tratamiento con benzopirinas en la prevención del linfedema postmastectomía" con el medicamento benzopirona, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital Provincial, por Dña. Inés Martín Galán como investigador principal.

Lo que firmo en Toledo a 15 abril de 1999

Firmado: 

Don David García Marco

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

C.S. 7/3

Finca La Peraleda, s/n. • 45005. TOLEDO • Teléfono: 925 26 92 50

C. E. I. C. SALIDA	
FECHA:	28-2-2002
N.º	28

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

D. Antonio Gómez Rodríguez, Secretario del Comité Etico de Investigación clínica del "Complejo Hospitalario de Toledo".

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta de D^{ña}: INES MARTINEZ GALAN para que se realice el Proyecto de Investigación y Evaluación del Ensayo Clínico titulado "APLICACIÓN PRECOZ DE DRENAJE LINFATICO MANUAL EN LA PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA POSTMASTECTOMIA". Investigador Principal: Dra. Inés Martínez Galán, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado por la **Dra. Inés Martínez Galán** como investigador principal.

Lo que firmo en Toledo, a 26 de febrero de 2002.

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA	 Fdo: Antonio Gómez Rodríguez
--	---

CONSENTIMIENTO PARA CONTINUAR EL SEGUIMIENTO EN EL ESTUDIO CLÍNICO A 5 AÑOS

NOMBRE DEL ESTUDIO: “Eficacia del Drenaje Linfático Manual y/o tratamiento farmacológico con benzopironas en la Prevención del Linfedema Postmastectomía”

NOMBRE DE LA PACIENTE:

1.- La paciente anteriormente mencionada está de acuerdo *en continuar con el seguimiento a 5 años en este ensayo clínico de forma voluntaria.*

2.- Se ha explicado a la paciente extensamente el propósito del estudio, los procedimientos y lo que se espera que haga. Así como los inconvenientes de continuar con el seguimiento en el estudio.

3.- La paciente está de acuerdo en seguir cooperando completamente con el equipo de investigación (médicos y fisioterapeutas) y seguir informando de los síntomas que se puedan presentar.

4.- La paciente entiende que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento y que esta retirada no afectará en modo alguno su tratamiento o cuidados posteriores.

5.- El nombre de la paciente no aparecerá en ningún informe relativo a este estudio, ni será dado a ninguna otra persona. La paciente no tendrá derecho a restringir en modo alguno el uso que de los resultados pueda hacerse. En particular, la paciente está de acuerdo en la presentación de cualquier informe a las autoridades sanitarias.

La paciente:

El médico:

Firma

Firma

Fecha

Fecha

**CONSENTIMIENTO PARA CONTINUAR EL SEGUIMIENTO
EN EL ESTUDIO CLÍNICO A 5 AÑOS**

NOMBRE DEL ESTUDIO: “Aplicación precoz del Drenaje Linfático Manual en la Prevención del Linfedema Postmastectomía”

NOMBRE DE LA PACIENTE:

1.- La paciente anteriormente mencionada está de acuerdo *en continuar con el seguimiento a 5 años en este ensayo clínico de forma voluntaria.*

2.- Se ha explicado a la paciente extensamente el propósito del estudio, los procedimientos y lo que se espera que haga. Así como los inconvenientes de continuar con el seguimiento en el estudio.

3.- La paciente está de acuerdo en seguir cooperando completamente con el equipo de investigación (médicos y fisioterapeutas) y seguir informando de los síntomas que se puedan presentar.

4.- La paciente entiende que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento y que esta retirada no afectará en modo alguno su tratamiento o cuidados posteriores.

5.- El nombre de la paciente no aparecerá en ningún informe relativo a este estudio, ni será dado a ninguna otra persona. La paciente no tendrá derecho a restringir en modo alguno el uso que de los resultados pueda hacerse. En particular, la paciente está de acuerdo en la presentación de cualquier informe a las autoridades sanitarias.

La paciente:

El médico:

Firma

Firma

Fecha

Fecha

8.4 ANEXO 4: CONCESIÓN DE AYUDAS PARA LA FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO. CONSEJERÍA DE SANIDAD. JUNTA DE COMUNIDADES DE CASTILLA - LA MANCHA



JUNTA DE COMUNIDADES DE CASTILLA - LA MANCHA CONSEJERÍA DE SANIDAD CENTRO REGIONAL SALUD PÚBLICA
20 ABR 1999
REGISTRO GENERAL
BALIDA Nº 1543 - 03

Consejería de
Sanidad

FECHA 19 de abril de 1999	DESTINATARIO Dña. INÉS MARTÍNEZ GALÁN C/ MARCELO USERA, 155 28026 MADRID
SU REFERENCIA	
Nº REFERENCIA	
ASUNTO ERSP JA/al	
AYUDAS-99	

Tengo el gusto de comunicarle que en relación con la ayuda solicitada por Ud., en nombre de la **UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA** para la realización del proyecto de investigación "**EFICACIA DEL DRENAJE LINFÁTICO MANUAL Y/O TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON BENZOPIRONAS EN LA PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA POSTMASTECTOMIA**" le ha sido concedida una ayuda por una cuantía de 1.950.000 pesetas distribuidas en las siguientes anualidades: 1999: 850.000, 2000: 550.000, 2001: 550.000 por Resolución de 9 de abril de 1999 de la Consejería de Sanidad.

Según establece la Base Décima de la convocatoria de ayudas para investigación en salud le rogamos que nos remita a la mayor brevedad posible (El plazo máximo es de 60 días naturales a contar desde el día siguiente al de la publicación de la resolución) los siguientes documentos:

- Documento normalizado nº 6 de aceptación de la ayuda (Anexo 3º de la orden de convocatoria), cumplimentado en todos sus apartados y firmado por usted.
- Solicitud de apertura/modificación de ficha de tercero, con la firma de la entidad bancaria.
- Fotocopia del documento del Código de Identificación Fiscal.

Su número de expediente es el 98267, le rogamos que lo cite en posteriores comunicaciones relativas a su proyecto.

En el caso de no aceptación, rogamos que nos remita un escrito comunicando su renuncia a la ayuda.

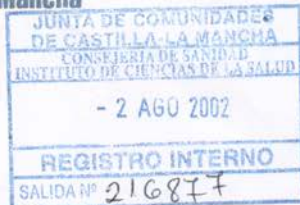


EL DIRECTOR GERENTE DEL CRSP

Fdo.: Juan Atenza Fernández

Centro Regional de Salud Pública

Ctra. Extremadura, km. 114,100
TALAVERA DE LA REINA (Toledo)



Consejería de
Sanidad

E.U. de Enfermería y Fisioterapia
Inés Martínez Galán
Campus Fábrica de Armas

Avda. Carlos III s/n
45071 TOLEDO

En relación con la solicitud de ayuda presentada a la Orden de 4-12-2001 por la que se convocan ayudas para proyectos de investigación en salud, para la realización del proyecto de investigación: **Aplicación precoz de drenaje linfático manual en la prevención del linfedema postmastectomía** en el cual figura Vd. como investigador principal, tengo el gusto de comunicarle que por Resolución de 22-07-2002 de la Consejería de Sanidad le ha sido concedida una ayuda a Universidad de Castilla-La Mancha por una cuantía de **51.210,65 €** distribuidas en las siguientes anualidades: 2002: 22.858,55€ 2003: 14.003,55€ 2004: 14.348,55€

Hemos solicitado al Sr. **Vicerrector de Investigación de Universidad de Castilla-La Mancha** que nos remita antes del 26 de agosto de 2002 los siguientes documentos:

- Documento de aceptación de la ayuda, cumplimentado en todos sus apartados, firmado por la persona que representa legalmente a la entidad y por el investigador principal.
- Solicitud de apertura/modificación de ficha de tercero con los datos bancarios de la entidad adjudicataria y con la firma del representante de la entidad bancaria.
- Fotocopia del documento del Código de Identificación Fiscal de la entidad adjudicataria.

Así mismo le informamos de la distribución por anualidades y conceptos de la ayuda concedida, según el siguiente cuadro:

CONCEPTO	1ª ANUALIDAD	2ª ANUALIDAD	3ª ANUALIDAD	TOTAL POR CONCEPTO
GASTOS DE PERSONAL	10.097,00	10.097,00	10.097,00	30.291,00
INVENTARIABLES	8.000,00	0,00	0,00	8.000,00
FUNGIBLES	180,00	180,00	180,00	540,00
VIAJES Y MANUTENCION	600,00	900,00	1.200,00	2.700,00
OTROS GASTOS	1.000,00	1.000,00	1.000,00	3.000,00
SUBTOTAL	19.877,00	12.177,00	12.477,00	44.531,00
COSTES INDIRECTOS	2.981,55	1.826,55	1.871,55	6.679,65
TOTALES POR AÑO	22.858,55	14.003,55	14.348,55	51.210,65

Instituto de Ciencias de la Salud
<http://www.jccm.es/sanidad/ics>

Ctra. Extremadura, km. 114,100
TALAVERA DE LA REINA (Toledo)



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

