



Universitat Autònoma de Barcelona

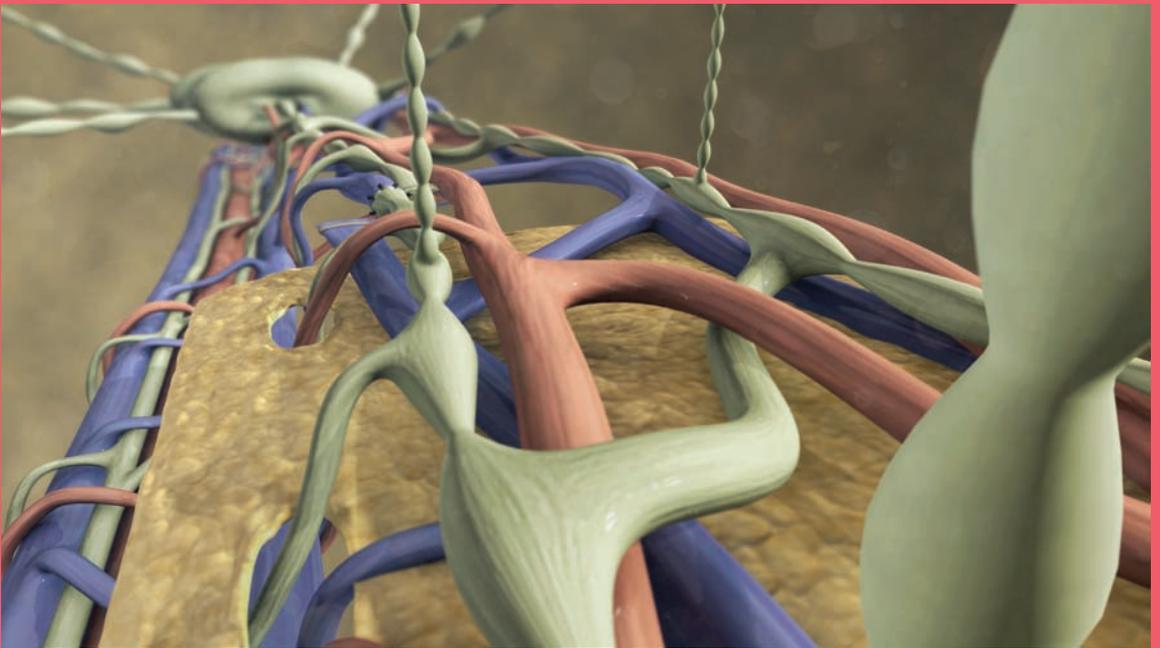
**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

---

Planificación Pre-operatoria de Anastomosis  
Linfático-venosas mediante ICG-Linfografía y  
Linfo-Resonancia Magnética



Gemma Pons i Playà

2015

---



# Planificación Pre-operatoria de Anastomosis Linfático-venosas mediante ICG-Linfografía y Linfo-Resonancia Magnética

---

Tesi doctoral presentada per la Llicenciada Gemma Pons i Playà  
per optar al títol de Doctor en Medicina

Directors de tesi: Dr. Jaume Masià i Ayala  
Professor Dr. Xavier Rius i Cornadó  
Dr. Xavier León i Vintró

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Sin ánimo de olvidarme a nadie, agradezco de antemano a todos aquellos que deberían ser nombrados en esta parte del libro y que no aparecen. Esta tesis es el resultado de 5 años de trabajo en el que han participado muchos pacientes y profesionales, sin la ayuda de los cuales no hubiese sido posible llevarla a cabo.

En primer lugar, agradezco a Jaume Masià, mi amigo y compañero profesional, por creer en mi y cogerme de la mano desde que empecé mi apasionante camino en este "hobby", que para mi es la cirugía plástica. Desde el inicio me contagió su gran entusiasmo, dedicación y esfuerzo por nuestra profesión. Y me atrapó en nuestra vorágine vital, que hoy supone para mi no sólo un trabajo sino parte de mi vida, sintiéndome muy afortunada. Sus cualidades humanas y profesionales han hecho que hoy participemos de un proyecto con repercusión internacional, del que me siento muy orgullosa. Y su particular visión avanzada hizo posible iniciar nuestro camino en el tratamiento del linfedema hace más de 7 años, y revolucionar un campo que estaba prácticamente abandonado. Mi tesis es fruto de esta inquietud compartida y probablemente sea la punta del iceberg de muchos otros trabajos que merecen ser publicados, y así aportar nuestro granito de arena en el campo de la linfología.

Agradecer sinceramente a los radiólogos, Dr. Xavier Alomar y Dr. Juan Ángel Clavero, por su entusiasmo y dedicación en el desarrollo del estudio radiológico del linfedema. El Dr. Alomar fue el motor que impulsó la Linfo-Resonancia Magnética para el estudio de linfedema, y junto al Dr. Clavero y analizando caso por caso, conseguimos obtener los resultados que hoy os presento. Sin su excelencia profesional y gran compañerismo no hubiese sido posible desarrollar este trabajo.

A mis directores de tesis, Profesor Xavier Rius y Dr. Xavier León, que junto al Dr. Jaume Masià han creído en mi de forma incondicional. Me han perseguido para que pudiese finalizar este trabajo con rigor científico y cumpliese los términos necesarios para que fuese posible llegar hasta aquí.

Gracias a mis amigos y compañeros, Carmen Vega, Susana López y Manuel Fernández por compartir desde el inicio amistad, trabajo y parte de nuestras vidas. Me siento afortunada al haber podido aprovechar la experiencia de Susana con su tesis, compartir con Carmen mano a mano la ardua tarea que supone materializar la tesis y disfrutar del siempre apoyo positivo, de Manuel.

Al resto de compañeros de trabajo y también amigos, tanto adjuntos (Lidia Sánchez-Porro, Leyre Olivares) como residentes (Elena, David, Paul y Jose), agradecer su participación en este trabajo. Su curiosidad y entusiasmo durante las cirugías han sido un motor para progresar y su paciencia y compañerismo, una ayuda para poder finalizar la tesis.

Al profesor Isao Koshima, uno de los cirujanos plásticos revolucionarios de la cirugía plástica y pionero en el campo de la supermicrocirugía y de las anastomosis linfático-venosas. Fui afortunada al poder visitarlo en el año 2009 y poder disfrutar *in situ* de su entusiasmo, su calidad humana y su trabajo. Se convirtió en un referente y estímulo para desarrollar este trabajo.

A mis colegas, Dr. Josep M. Pons, Dr. Pere Serret y Dra. Dalila Duarte que sembraron los inicios de mi aventura en la cirugía plástica y que probablemente sin su aportación, hoy no sería quién soy. Y también agradecer al Dr. Daniel Garcia por su gran amistad y compañerismo, y porqué con él inicié con ilusión nuestra carrera en cirugía plástica.

Y como no, mi más sinceros agradecimientos a Merche y Mariola por creer siempre en mi y apoyarme en todo momento. Me han perseguido también, para que finalizase mi tesis, y me han ayudado a tener las condiciones favorables para materializarla. He tenido la gran suerte de poder disfrutar de su enorme calidad humana y profesionalidad, sin las cuales nuestro proyecto de Servicio no se hubiese podido llevar a cabo.

A mis padres, Ramon y Anna, agradeceros vuestra generosidad incondicional a lo largo de mi vida. A mi padre, por ser un motor personal de avance y superación y a mi madre por su bondad y generosidad. Y a mis hermanas también, Marta y Anna, por su afecto y soporte compartido.

Y finalmente mis agradecimientos más emotivos para Raúl y Claudia, por vuestra compañía, comprensión y cariño, que se han convertido en una de mis principales motivaciones para finalizar este trabajo. Y gracias infinitas a los dos por permitir que la tesis os robase ese tiempo, que me hubiese gustado dedicaros a vosotros.

**Gemma Pons**

Barcelona, 8 de Noviembre 2015

---

# INDICE

---

1. Introducción .....	16	1.4. Tratamiento de linfedema.....	59
1.1. El sistema Linfático.....	18	1.4.1. Tratamiento conservador o manejo no quirúrgico.....	59
1.1.1. Perspectiva histórica.....	18	1.4.2. Tratamiento quirúrgico .....	60
1.1.2. Anatomía .....	22	1.4.2.1. Cirugía reductora .....	61
1.1.3. Fisiología .....	30	1.4.2.2. Cirugía Reconstructiva .....	62
1.2. Linfedema.....	33	1.4.2.2.1. Reconstrucción Linfática .....	62
1.2.1. Fisiopatología .....	33	1.4.2.2.2. Transferencia microvascular de ganglios linfáticos .	66
1.2.2. Etiología.....	38	1.4.2.2.3. Tratamiento quirúrgico combinado .....	67
1.2.2.1. Linfedema Primario .....	38	1.4.2.3. Cirugía preventiva del linfedema .....	69
1.2.2.2. Linfedema Secundario .....	41	2. Hipótesis y objetivos .....	70
1.2.3. Diagnóstico diferencial .....	43	2.1. Hipótesis .....	73
1.2.4. Epidemiología .....	46	2.2. Objetivos generales .....	73
1.2.5. Morbilidad .....	47	3. Material y métodos.....	74
1.3 Diagnóstico de linfedema.....	49	4. Resultados.....	90
1.3.1. Evaluación clínica .....	49	5. Discusión .....	114
1.3.2. Diagnóstico por la imagen:.....	53	6. Conclusiones.....	134
1.3.2.1. Linfoescintigrafía .....	54	7. Bibliografía.....	138
1.3.2.2. Linfografía con verde de indocianina .....	55		
1.3.2.3. Linfo-Resonancia Magnética .....	57		

---

## ABREVIACIONES

---

ALV	Anastomosis linfático-venosas
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CLV	Comunicaciones linfático-venosas
DLM	Drenaje linfático manual
DIEAP-TGL	Colgajo DIEAP con transferencia de ganglios linfáticos
ICG	<i>Indocyanine Green</i> (verde de Indocianina)
ICG-L	Linfografía con Verde de Indocianina
LS	Linfoescintigrafía
L-RM	Linfo-resonancia magnética
RT	Radioterapia
TC	Tomografía computarizada
TDC	Terapia descongestiva compleja
TGL	Transferencia de ganglios linfáticos
T-L	Término-lateral
T-T	Término-terminal
TVP	Trombosis venosa profunda

*“The functions of the lymphatic system have remained largely unknown (since its discovery). Two influences have contributed to our stay of ignorance, a lack of suitable methods of study...and a lack of interest”*

Philip Mc Master  
Harvey Lecture, 1942

---

## RESUMEN

---

El linfedema es una enfermedad crónica progresiva originada por una anomalía funcional del sistema linfático, que puede llegar a ser muy invalidante. El cáncer de mama es la primera causa de linfedema en países desarrollados. A pesar de su notable incidencia (más de 2.000 nuevos casos por año secundarios a cáncer de mama en España), no ha recibido la atención necesaria durante mucho tiempo. Y esto se debe principalmente a la dificultad para visualizar las finas estructuras del sistema linfático y a la complejidad para entender su fisiopatología. Durante las últimas décadas ha resurgido un interés por el sistema linfático y sus patologías asociadas, con el objetivo de conseguir un tratamiento definitivo para el linfedema. La evolución de las técnicas de diagnóstico por imagen y el desarrollo de las técnicas de supermicrocirugía han permitido avanzar en el campo de la linfología. Las anastomosis linfático-venosas son un tratamiento quirúrgico para el linfedema, que requiere la identificación y mapeo de los canales linfáticos funcionantes. Actualmente ICG-Linfografía se ha posicionado como la técnica de elección para evaluar la funcionalidad del sistema linfático, y para seleccionar los candidatos para cirugía reconstructiva del sistema linfático. La Linfo-Resonancia Magnética ofrece imágenes 3D tanto del sistema linfático superficial como profundo de una extremidad completa. Estas dos exploraciones permiten obtener imágenes del sistema linfático con suficiente resolución temporal y espacial para describir los vasos linfáticos funcionantes. Esto será esencial para la planificación pre-operatoria de la microcirugía de anastomosis linfático-venosas. Presentamos nuestro protocolo para abordar el tratamiento quirúrgico del linfedema. La aplicación de este protocolo representará un avance para unificar criterios en la selección de pacientes y para conseguir una cirugía más segura, eficaz y racional.

---

## SUMMARY

---

Lymphedema is a chronic progressive disease caused by abnormal lymphatic drainage. The main cause in developed countries is related to malignancy, especially breast cancer, and its treatment. Despite its significant incidence (more than 2.000 new cases per year due to breast cancer in Spain), this disorder did not receive the attention it deserved for a long time, mainly due to the complexity in understanding the physiology of the lymphatic system and the difficulty in visualizing its anatomy. In recent decades, however, interest in lymphedema has been revived with the intent to pursue a definitive surgical treatment. Recent advances in diagnostic imaging techniques and the development of supermicrosurgery have led to significant progress in the field of lymphology. Lymphatico-venular anastomosis is a surgical treatment for lymphedema that requires the identification and mapping of functional lymphatic channels. Currently, ICG-lymphography is the primary imaging modality to evaluate lymphedema functionality and to select the candidates for reconstructive surgical techniques. 3T MR lymphangiography offers 3D visualization of both the superficial and deep lymphatic system of an entire limb. These non-invasive tests provides images of the lymphatic system with sufficient temporal and spatial resolution to depict functional lymphatic vessels. Such knowledge is essential for preoperative planning of LVA microsurgery. We present our protocol to approach surgical treatment for lymphedema. The application of this protocol represents a step forward in unifying the criteria to select patients and to achieve a safe, effective and rational surgery.



INTRODUCCIÓN

---

## 1.1. EL SISTEMA LINFÁTICO

---

### 1.1.1. Perspectiva histórica

A pesar de que en la actualidad todavía persisten incógnitas sobre la anatomía y fisiología del sistema linfático, las primeras descripciones de dicho sistema ya se atribuyen a los griegos en el siglo IV a. C. Aristóteles lo describió como “fibras que se posicionan entre los vasos sanguíneos y nervios que contienen un líquido incoloro”. La descripción de Hipócrates de los ganglios linfáticos axilares en el año 400 a. C. fue de “vasos que contenían sangre blanca”. Más tarde Galeno de Pergamom (129-199 d C) contribuyó al conocimiento del sistema linfático al describir los ganglios linfáticos mesentéricos y vasos lácteos que contenían quilo. Pablo de Egina (607-690 d C) fue un famoso cirujano que describió las amígdalas y publicó la primera amigdalectomía en 625 d C y fue durante este proceso que encontró ganglios linfáticos infectados en la región cervical.

A medida que la disección en cadáveres humanos fue popularizándose, el sistema linfático fue ganando importancia en los estudios de anatomía humana. Nicola Massa, un anatomista italiano, fue quién hizo más revelaciones sobre el sistema linfático a través de disecciones en cadáveres y fue crítico con los trabajos previos de Galeno, afirmando que no podía haber hecho postulaciones de anatomía humana si nunca las había podido observar directamente. El libro de Massa, *Liber Introductorius Anatomie* (1536) fue una investigación de la anatomía humana a través de las disecciones en cadáver y el primero en observar los vasos linfáticos renales. A pesar de que la función de los vasos linfáticos era todavía desconocida, continuaban siendo una fuente de interés. Gabrielle Faloppio (1523-1562), cirujano y anatomista de la universidad de Padua, mencionó en sus trabajos “la vena mesentérica que contiene una materia amarilla”, la cual se corresponde probablemente con la descripción inicial de láctea. Otras contribuciones importantes hechas por italianos fueron las de Marcello Malpighi (1628-1689) quién describió los conglomerados ganglionares a lo largo del curso de los vasos

linfáticos. Posteriormente Marco Aurelio Severino, reconocido cirujano de Nápoles, fue el primero en incluir disección axilar en las mastectomías. Esto fue probado como un procedimiento acertado por Jean Louis Petit (1674-1760), quién demostró la diseminación del cáncer de mama a los ganglios linfáticos axilares. Más tarde, Henri Francois LeDran (1685-1770) fue el primero en describir la diseminación del cáncer a lo largo del sistema linfático.

A mediados del siglo XVI Eustachius es el primero en descubrir la “vena alba thoracis” mediante disecciones en animales, la cual describe como un “ducto de color leñoso”. No fue hasta mediados del siglo XVII cuando Gasparo Asselli (1581-1626), un profesor de anatomía y cirugía en Pavia, descubrió los “vassa láctea” durante una vivisección en abdomen de un perro. Sus descripciones fueron anatómicas, describió la estructura y curso de los vasos e incluso observó la presencia de válvulas dentro de los vassa láctea. A él se le atribuye el descubrimiento del sistema linfático.

Varias décadas después un médico francés, Jean Pecquet (1624-1674), hizo un nuevo descubrimiento del sistema linfático, al describir la cisterna chyli y el conducto torácico. Bartholin (1616-1680) fue quién bautizó con el nombre de linfáticos a esa nueva red de vasos descubierta. Junto a Rudbeck (1630-1702), revelaron la importancia del sistema linfático en casos de ascitis y edema así cómo la amplia distribución de los vasos linfáticos en el cuerpo. Niels Stensen (1638-1686), un estudiante de Bartholin, fue el primero en descubrir el conducto torácico derecho y los conductos parotídeos.

Como se iba avanzando lentamente en el conocimiento de la anatomía del sistema linfático, los científicos empezaron a utilizar inyecciones para descubrir detalles importantes del sistema. Jan Swammerdam (1637-1680) un biólogo y microscopista holandés usó inyecciones de sebo y cera para descubrir las válvulas linfáticas que posteriormente serían conocidas como válvulas de Swammerdam. El uso de inyecciones de mercurio por el anatomista holandés Anton Nuck (1650-1692) ayudó a iluminar las finas estructuras de los vasos linfáticos.

En las décadas posteriores poco fue aclarado sobre la función del sistema linfático hasta los hallazgos que publicaron William Hunter y sus asociados (1718-1783). Hunter, profesor y ponente en Londres, explicó que los linfáticos eran los mismos que los "lacteal" y que todos estos constituían un sistema general que se dispersaba por todo el organismo para absorción. William Hunter con su hermano John trabajaron con variedad de técnicas que incluían las inyecciones de mercurio para describir la trayectoria de los vasos linfáticos. Cruikshank, colaborador de los hermanos Hunter, publicó la *Anatomía de los Vasos Absorbentes* en 1786, que contenía ilustraciones de la red del sistema linfático e incluían inyecciones de mercurio que trazaban el drenaje linfático de la mama.

Un año más tarde de esta publicación, Paolo Mascagni, un profesor de anatomía de Italia, publicó un atlas de vasos linfáticos en humanos que era significativamente más avanzado que el trabajo de Cruikshank. Mascagni también enfatizó cuál era el origen de los vasos linfáticos y los definió como estructuras completamente separadas de los vasos sanguíneos a nivel tisular.



**Figura 1:** Imagen de una figura de cera del Museo "La Specola", Firenze, que data de 1771 y donde se observa el sistema circulatorio linfático y vascular de cara, extremidad superior y tórax.

La incógnita de cómo la linfa se dirigía a los vasos linfáticos persistió por algún tiempo, hasta que en 1854 Von Kölliker publicó su *Manual de Histología Humana*, definiendo de forma acertada que las estructuras de los vasos linfáticos "se corresponden enteramente con los capilares sanguíneos" y concluyó que los capilares linfáticos eran continuos.

Unos años más tarde un patólogo alemán, Rudolf Virchow (1821-1902), hizo las primeras investigaciones de los ganglios linfáticos que definió como barreras que sirven de filtro a inclusiones no deseadas. Él mismo publicó varios estudios sobre la implicación de los ganglios linfáticos en el cáncer con descripciones de leucemia, linfoma y pseudo-leucemia. Él nunca se refirió a estos ganglios como ganglios centinela, pero sus conocimientos sí sirvieron de base un siglo más tarde para la aparición de las técnicas de biopsia de ganglios linfáticos. A mitad del siglo XIX no se cuestionaba que la linfa circulaba por todo el organismo a través de los vasos linfáticos, pero se desconocía como se formaba. Y fue gracias a Ernest Starling, uno de los nombres más famosos de la historia de los linfáticos, que se dio un paso más allá en el conocimiento del sistema linfático. En 1896 fue capaz de demostrar la relación entre presión hidrostática y oncótica entre capilares y tejidos que permitían la formación de linfa. Y además demostró que desequilibrios en la formación y absorción de linfa desencadenaban edema.

Posteriormente varios autores remarcaron la importancia del sistema linfático en condiciones patológicas, particularmente en cáncer. Gabriel Andral (1797-1876) fue pionero en entender la composición de la sangre y el primero en diagnosticar una linfangitis carcinomatosa. Más tarde, Thomas Hodgkin (1798-1866) describió una enfermedad maligna que causaba aumento del tejido linfoide, bazo e hígado, que posteriormente fue conocida como Linfoma de Hodgkin.

Actualmente el sistema linfático se conoce como el centro del sistema inmune del organismo, siendo esencial para el mantenimiento de la homeostasis de líquidos en el organismo. No sólo permite el retorno

de líquidos extravasados, sino que aporta medios para la identificación rápida de antígenos a lo largo del organismo.

El uso de la linfografía se inició en Oporto en 1931 por Hernani Monteiro, un anatomista que estudiaba el sistema linfático in vivo, pero la contribución más importante la realizó Kinmonth (1952), que utilizó inyección directa de contraste radiopaco y promovió su uso clínico en el estudio de enfermedades del sistema linfático. En la última mitad del siglo XX el avance más importante fue la teoría del ganglio centinela. Un ganglio centinela es el primer ganglio de drenaje de un tumor primario y es el que tiene más probabilidad de estar afectado por metástasis. La aplicación rutinaria de la biopsia del ganglio centinela en melanoma ha permitido descubrir varios patrones de drenaje del sistema linfático desde varios territorios cutáneos<sup>1</sup>.

En el siglo XXI se están produciendo importantes avances en el campo de la linfología. El gran interés en conseguir un tratamiento quirúrgico definitivo del linfedema ha estimulado el desarrollo de avanzados métodos de diagnóstico de imagen como la ICG-Linfografía<sup>2</sup> y la Linfo-Resonancia Magnética<sup>3</sup>, que nos permiten ampliar los conocimientos anatómicos y fisiológicos del sistema linfático. Así mismo, la aplicación de diferentes técnicas de microcirugía avanzada para el tratamiento de linfedema también están contribuyendo al avance en el conocimiento y tratamiento del sistema linfático. Es probable que en un futuro no muy lejano, con el progreso en los conocimientos sobre angiogénesis y linfogénesis y la manipulación genética, se consiga estimular la formación de nuevos vasos linfáticos y mejorar así el transporte linfático anormal.

### 1.1.2. Anatomía

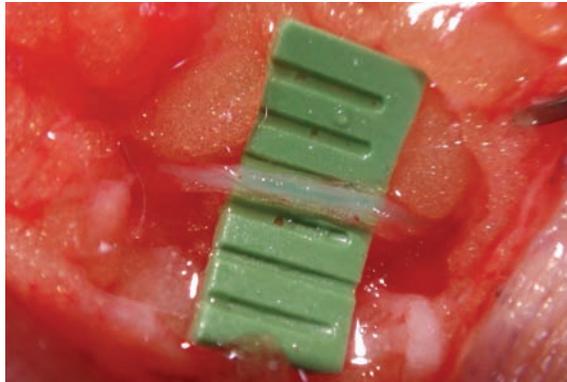
El sistema linfático es una red funcionalmente unidireccional que está formada por vasos linfáticos, ganglios linfáticos y linfa que viajan de forma paralela al sistema cardio-vascular. Se divide en sistema linfático periférico

(desde el espacio intersticial al ganglio linfático más cercano) y central (vasos linfáticos eferentes, cisterna chilo, conducto torácico y todos los órganos linfáticos). De forma característica, el sistema linfático periférico a nivel de las extremidades puede ser superficial epifascial o profundo subfascial. Los linfáticos no se encuentran en el cerebro, médula espinal, retina, hueso y cartílago.

Los vasos linfáticos se inician a nivel de la microcirculación terminal en los **capilares linfáticos**. Se encuentran localizados en el tejido conectivo, cerca de los vasos sanguíneos y están formados por una única capa de células endoteliales unidas por microfilamentos, más permeables que los de los vasos sanguíneos, permitiendo absorber fluidos y macromoléculas desde el intersticio con mayor facilidad. A diferencia de los capilares sanguíneos, su luz varía extraordinariamente de calibre. Su longitud es de 0,5 mm y su calibre es de 15 a 75 micras. Normalmente los capilares están colapsados porque no están sometidos a la presión hemodinámica que obliga a los capilares sanguíneos a estar abiertos. Un aumento en la presión intersticial comporta que los filamentos tiren de las células endoteliales y se abran los capilares, permitiendo que el líquido intersticial entre en el lumen de baja presión de los capilares linfáticos. Dichos capilares se anastomosan entre sí a modo de "dedos de guante" formando los plexos periféricos que se transforman en **pre-colectores linfáticos**. Estos vasos son cortos y de paredes finas formadas por endotelio y tejido conectivo, el cual incluye algunas células musculares y algunas válvulas.

Varios de estos pre-colectores se unen para formar los **colectores pre-ganglionares** que se dividen en superficiales (presentes en el tejido conectivo subcutáneo) y profundos (subfascial o visceral) y se encargan de transportar la linfa desde los capilares hasta los ganglios. Esta transición de capilar pre-colector a colector pre-ganglionar se inicia por un engrosamiento de la lámina basal, que se hace paulatinamente continua, apareciendo las válvulas y la túnica media formada por células musculares lisas dispuestas en espiral alrededor del vaso. Finalmente se encuentra la adventicia formada por fibras de colágeno. A nivel de dicha adventicia se

incorporan vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas amielínicas (vasa et nervi vasorum) (Figura 2). Son por tanto, vasos de estructura trilaminar, permeables al agua y a pequeñas moléculas pero impermeables a macromoléculas.



**Figura 2:** Imagen de un vaso linfático periférico con los vasa y nervi vasorum discurrendo a nivel de su adventicia.

Los colectores superficiales pueden acompañar el curso de venas superficiales pero suelen ser independientes de ellas, en cambio los profundos generalmente siguen el curso de vasos sanguíneos de cuya relación participan (Figura 3). Pueden tener un trayecto tanto rectilíneo como sinuoso (Figura 4).



**Figura 3:** Imagen de un colector linfático que sigue el curso de dos venas superficiales.



**Figura 4:** Imagen de un vaso linfático de aspecto sinuoso.

Su función es devolver el líquido drenado a la circulación gracias a las válvulas, las cuales inhiben el flujo linfático retrógrado. La sección entre un par de válvulas proximal y distal se conoce como "segmento valvular" o "linfangión". Los colectores linfáticos transportan la linfa gracias al mecanismo de bombeo de cada linfangión. Los linfangiones están inervados por el sistema nervioso simpático y se contraen a un ratio de 10-12 contracciones por minuto, funcionando como un marcapasos. En situaciones de carga linfática superior a la habitual, el ratio de contractibilidad de los linfangiones aumenta y al mismo tiempo se produce anastomosis de varios colectores adyacentes, permitiendo un flujo linfático colateral compensatorio.

Los **ganglios linfáticos** se sitúan preferentemente junto a los vasos sanguíneos, cuyo nombre toman y macroscópicamente están formados por:

- la corteza, que es la región periférica donde existen muchas células linfoides en forma de folículos linfoides (aglomeración de células linfoides contenidas en mallas de células reticulares) y los senos subcapsulares y peritrabeculares. Los senos linfáticos son espacios que reciben la linfa procedente de los colectores aferentes y la conducen a la medular
- la medular, es la parte interna donde las células se organizan. En ella también existen los senos medulares que reciben la linfa de los senos de la cortical y la dirigen a los colectores eferentes.

Los ganglios linfáticos se encargan de filtrar la linfa, procesar antígenos y producir una adecuada respuesta inmune. La linfa entra por el colector pre-ganglionar y se distribuye por los senos corticales y medulares, para salir de nuevo por los colectores post-ganglionares. A este nivel eventualmente pueden existir fístulas linfo-venosas fisiológicas.

Los **colectores post-ganglionares** salen del hilio de los ganglios y se dirigen a un nuevo grupo de ganglios o bien desembocan a los grandes troncos linfáticos. Tienen una estructura similar a los colectores pre-ganglionares, pero con un aumento progresivo de la luz y del grosor de las capas, sobretodo de la adventicia y la media, y poseen válvulas tricúspides<sup>4</sup>.



La **linfa** es el líquido que circula por el sistema linfático que finalmente se mezcla con la sangre a nivel de los confluente venosos yugulo-subclavios. Se forma en las diferentes zonas del organismo por el paso de líquido intersticial a los capilares linfáticos a nivel de la microcirculación. Está formado por proteínas, agua, ácidos grasos, sales, leucocitos, microorganismos y residuos. A diferencia de la sangre, carece de glóbulos rojos, contiene mayor cantidad de glóbulos blancos y puede contener microorganismos que al pasar el filtro de los ganglios linfáticos son eliminados. Cuando la linfa se origina contiene pocas células, pero durante su paso por los ganglios linfáticos recibe muchas células linfoides, monocitos y plasmocitos. La linfa tiene un contenido humoral y uno celular. La composición física y química del contenido humoral de la linfa es en general diferente de la del plasma. Esto se refiere también al contenido de proteínas, citoquinas y enzimas (de forma característica, la concentración de proteínas de la linfa fluctúa en función de la actividad, mientras que las proteínas del plasma permanecen estables). En la composición celular de la linfa hay las células que migran de los capilares cutáneos del espacio tisular hacia los linfáticos, los cuales juegan un papel importante en la inmuno-tolerancia de los tejidos<sup>5</sup>.

Desafortunadamente, nuestro conocimiento sobre los patrones del sistema linfático todavía se encuentra muy limitado. Han dependido durante mucho tiempo de los estudios anatómicos que realizó Sappey en el siglo XIX, cuando el mercurio se inyectaba en cadáveres humanos para poder disecar los vasos linfáticos. Dichos estudios no progresaron al prohibir el uso del mercurio por su toxicidad. Gracias a la introducción de la técnica de ganglio centinela se han revelado muchos patrones linfáticos desconocidos, que han desafiado los trabajos originales de Sappey.

Recientemente H. Suami et al<sup>6</sup> han revisado dichos conceptos anatómicos caducos al estudiar la anatomía linfática y conexiones de los ganglios linfáticos, utilizando técnicas radiográficas y peróxido de hidrógeno para identificar los ganglios linfáticos en miembros superiores de cadáveres humanos. Disecaron cada canal linfático bajo microscopio y examinaron

su trayectoria en relación a los ganglios linfáticos regionales. Los autores encontraron que la trayectoria de los vasos linfáticos superficiales en el tejido subcutáneo se basa en una red horizontal ondulante que suele ir paralela al sistema venoso cefálico y basilico.

Ellos describieron bajo el microscopio que los vasos que se originaban de la vecindad de los pulpejos de la punta de los dedos convergían en los laterales de los dedos, y se unían para formar de uno a tres troncos en cada superficie. Estos troncos discurren a lo largo de líneas medial y lateral de los dedos hasta alcanzar el espacio interdigital. Desde allí ascienden por el dorso de la mano, donde ya son muy numerosos. No se localizaron vasos linfáticos en la palma pero sí eran muy numerosos en la muñeca. En el antebrazo, los vasos linfáticos superficiales cubrían todo el área. Cada vaso linfático convergía y divergía para interconectarse, pero su diámetro no se modificaba. Por encima del codo, todos los vasos desde el antebrazo a la mano convergían hacia los ganglios de la axila. La mayoría de vasos linfáticos drenaban a un ganglio linfático principal (centinela) en la región axilar; sin embargo los vasos linfáticos que discurrían lo largo de la región posterior del antebrazo se desviaban del ganglio "centinela" para alcanzar otros ganglios de menor tamaño.

De manera similar, Suami et al han estudiado el sistema linfático superficial del tórax y encontraron que en relación a la línea medio-axilar anterior, la región anterior del tórax superior drena a ganglios de la vena mamaria externa o vena axilar, y el lado posterior drena a los ganglios escapulares. En la mayoría de casos, un único ganglio linfático axilar drena un gran territorio linfático tanto en el miembro superior como en el tórax superior<sup>7</sup>.

Los trabajos de Suami junto con los de otros anatomistas<sup>5</sup> confirman los hallazgos de la existencia de, al menos, tres vías linfáticas extra-nodales: un vaso linfático cefálico que se dirige a los ganglios supraclaviculares a través del surco deltopectoral (vías de Mascagni), otro escapular posterior que drenan a los ganglios escapulares posteriores a través del surco tricipital (vía de Caplan) y uno radio-húmero-cervical que atraviesa la axila por la cara anterior

de la vena axilar, sin hacer estación en ningún ganglio, y drena directamente en el grupo yugular interno. Este último vaso justifica hacer una disección cuidadosa y roma de la vena axilar. Estas vías linfáticas extra-nodales son una de las posibles explicaciones de porqué no siempre se desarrolla linfedema después de un vaciamiento axilar y RT por cáncer de mama.

### 1.1.3. Fisiología

El sistema linfático tiene tres funciones principales:

La primera es la preservación de la **homeostasis tisular** al retornar el ultra filtrado capilar y las proteínas que escapan del plasma desde la mayoría de tejidos a la circulación sanguínea. De 50 al 100% del plasma sale al intersticio diariamente para nutrir los tejidos circundantes. Las diferencias entre la presión hidrostática y la presión oncótica en los tejidos circundantes y vasos linfáticos, fuerza las estructuras de elevado peso molecular a pasar hacia los capilares linfáticos. La linfa es después transportada de regreso al sistema cardio-vascular. La red inicial de vasos linfáticos que absorben está formada por un sistema de capilares. La pared de los capilares linfáticos carece de células de músculo liso y en consecuencia no se contraen. Algunas de las uniones endoteliales intercelulares son de al menos 14nm de diámetro, lo que permite la entrada de partículas y agregados celulares. Cuando la presión intersticial excede la presión intraluminal estas uniones se abren, permitiendo la entrada de fluido hasta que se igualen las presiones, que es cuando se cierran las válvulas. El líquido intersticial es conducido a lo largo del linfático inicial por un pequeño gradiente de presión hidráulica. La red inicial de linfáticos drena a una serie de vasos colectores que contienen válvulas semilunares y una cubierta de músculo liso. El principal mecanismo de drenaje linfático a este nivel es el bombeo linfático a través de las válvulas que previene el reflujo. La contracción de los colectores se inicia por la propagación de un impulso eléctrico controlado por células que contienen un marcapasos. Como el músculo cardíaco, que es muy similar al músculo liso linfático, el influjo de calcio es muy importantes para el funcionamiento del

marcapasos, y en consecuencia, los antagonistas de los canales de calcio pueden causar edema periférico al interferir con el bombeo linfático.

El componente predominante del líquido linfático es el agua intersticial y las proteínas filtradas, las cuales no son reabsorbidas en el sistema capilar arterio-venoso. En un estado fisiológico normal, el sistema linfático es capaz de absorber y devolver este líquido al sistema venoso. La capacidad de los linfáticos para funcionar correctamente depende de la carga linfática y la capacidad de transporte. La carga linfática es el volumen de líquido linfático (proteínas, agua, células, grasa...). La capacidad de transporte máximo es la cantidad de volumen linfático que puede ser transportado por los linfáticos en un periodo de tiempo dado<sup>8</sup>. La diferencia entre la capacidad de transporte y la carga linfática es la reserva funcional. Cuando la carga linfática excede la capacidad máxima de transporte, el sistema linfático se encuentra saturado causando insuficiencia linfática que se manifiesta como edema intersticial.

Existen tres formas de insuficiencia linfática:

- Insuficiencia dinámica: cuando la carga linfática sobrepasa la capacidad de transporte de un sistema linfático funcional o intacto
- Insuficiencia mecánica: cuando una anomalía anatómica o funcional en el sistema linfático comportan una reducción de la capacidad de transporte
- Insuficiencia combinada: circunstancias en que hay una disminución de la capacidad de transporte y un aumento de la carga linfática

La segunda **función** es la **inmune**, ya que representa la principal ruta de transporte de antígenos y células inmunes desde los tejidos, regulando los procesos inflamatorios, al mismo tiempo que son los principales canales para eliminar material inorgánico (p.e. sílice o carbón) o células tumorales, siendo la ruta preferida para la diseminación metastásica del cáncer. En la composición celular de la linfa hay células que migran de los capilares cutáneos del espacio tisular hacia los linfáticos, los cuales juegan

un papel importante en la inmuno-tolerancia de los tejidos. Reconocen microorganismos que penetran y células tumorales, las digieren y transportan con la linfa al ganglio linfático más próximo para inhibirlas o eliminarlas. La piel contiene una variedad de células inmunes y residentes. Los macrófagos se acumulan en la vecindad de los capilares y eventualmente en las áreas inter-capilares, donde se encuentran los linfocitos dominantes alrededor de vénulas y capilares. Las células dendríticas están dispersas en la dermis y se mueven hacia la epidermis. Las células de Langerhans se acumulan en la epidermis. Se puede observar extravasación de linfocitos a través de la pared de las vénulas. Una porción de células de Langerhans y linfocitos extravasados migran a los linfáticos iniciales para ser transportados junto con la linfa a los ganglios linfáticos. Dependiendo de la región topográfica de la piel (p.e dorso del pie) se pueden producir diferentes tipos de respuesta inmune y pueden observarse acúmulo de macrófagos, células dendríticas y linfocitos<sup>5</sup>. En linfedema crónico pueden producirse cambios cutáneos inflamatorios e hiper-proliferativos debido a la exposición prolongada a sustancias de deshecho, proteínas y elevada presión intersticial. Esta condición se conoce como fibrosis linfostática. Otra consecuencia del líquido estancado es que impide la circulación de macrófagos y linfocitos lo cual comporta un riesgo elevado de infecciones, típicamente celulitis<sup>9</sup>.

Y la tercera es una **función nutricional** al ser los linfáticos intestinales, localizados en las vellosidades intestinales, los responsables de la absorción de mayor parte de grasa y lípidos liberados por los enterocitos en forma de partículas lípidas llamadas quilomicrones.

Desde el punto de vista de linfangiogénesis, un rasgo característico del sistema linfático que ha pasado desapercibido hasta recientemente es su elevada capacidad regenerativa. Estudios de la última década<sup>10,11</sup> han revelado un sistema de señal-transducción para el crecimiento de células endoteliales linfáticas, migración y supervivencia. La interrupción mecánica de un tronco linfático comporta el crecimiento de una red de linfáticos de pequeño tamaño en un intento de conectar los extremos dañados de los colectores. La obstrucción crónica mecánica a un determinado nivel se sigue

de la formación de colaterales y una red densa de pequeños linfáticos distal a la obstrucción (conocido como *dermal back flow*). Estos vasos brotan de los linfáticos existentes. Además, los ganglios linfáticos pueden surgir a lo largo de los linfáticos aferentes de los tejidos periféricos en caso de estimulación antigénica crónica (p.e infección). El factor C y D de crecimiento endotelial (VEGF-C) han sido propuestos como la citoquina que estimula la migración y proliferación del endotelio linfático. En condiciones normales la concentración de VEGF-C en el endotelio linfático vascular es menor que en el serum. Los receptores VEGFR-3 para VEGF-C y VEGF-D están presentes en la superficie de las células endoteliales linfáticas<sup>12</sup>. Actualmente se están llevando a cabo prometedores estudios a nivel de estos receptores y factores de crecimiento con el objetivo de conseguir estimular la linfangiogénesis<sup>13</sup>.

---

## 1.2. LINFEDEMA

---

El linfedema puede definirse como una condición patológica específica caracterizada por aumento de volumen de los tejidos blandos, especialmente el subcutáneo, debido a la lesión de la capacidad de transporte del sistema linfático o al desequilibrio entre la carga linfática y su capacidad de transporte, ocasionado por la obstrucción o enfermedad de sus vasos y/o ganglios en la región afecta del organismo<sup>14</sup>.

### 1.2.1. Fisiopatología

Los vasos linfáticos retornan el ultra-filtrado capilar y proteínas plasmáticas de la mayoría de tejidos a la circulación sanguínea, contribuyendo a mantener la homeostasis tisular. Cuando el drenaje linfático es anómalo se produce edema periférico o linfedema.

Los linfáticos también desempeñan una importante función de vigilancia inmune ya que representan la principal ruta de transporte de antígenos

y células inmunes desde los tejidos. En consecuencia cuando la función linfática está alterada hay predisposición a infecciones (celulitis, erisipelas). Además los linfáticos parecen tener un papel importante en la inmunotolerancia, de manera que un fallo en la supresión de la respuesta inmune para deshacerse de antígenos tisulares periféricos puede desencadenar una enfermedad autoinmune.

Finalmente los linfáticos intestinales son responsables de la absorción de la mayor parte de grasa. Parece que la relación entre grasa y linfáticos va más allá del intestino, ya que el depósito de grasa es una característica clínica de linfedema.

Así pues, el sistema linfático juega un papel fundamental en las enfermedades cardiovasculares, infección e inmunidad, cáncer y con mucha probabilidad también en la obesidad.

El edema se manifiesta como el exceso de líquido intersticial, y es un importante signo de enfermedad en medicina clínica. Puede producirse en los pulmones (edema pulmonar), cavidad abdominal (ascitis) y otras cavidades del organismo (sinovial, pericárdico y pleural), pero la localización más común es en el espacio periférico subcutáneo. El edema se desarrolla cuando el ratio de filtrado microvascular (capilar y venular) excede la capacidad de drenaje linfático por un periodo suficiente. Las causas pueden ser un ratio de filtrado microvascular alto, un flujo linfático lento, o la combinación de ambos.

El ratio de filtrado se basa en el principio de Starling de intercambio de líquidos. En términos simples, el filtrado microvascular de líquidos desde los capilares al intersticio se debe al gradiente de presión hidráulica entre la pared de los vasos sanguíneos ( $P_c - P_i$ , donde  $P_c$  indica la presión capilar y  $P_i$  indica la presión intersticial) y es opuesta al gradiente de presión osmótica ( $\pi_p - \pi_i$ , donde  $\pi_p$  indica la presión osmótica plasmática y  $\pi_i$  indica la presión osmótica intersticial de las proteínas tisulares), la cual es la fuerza de succión que retiene líquido dentro de los vasos. La acumulación

de filtrado capilar en el intersticio se evita principalmente a través del drenaje linfático y no a través de la reabsorción como clásicamente se pensaba. Tradicionalmente se pensaba que el 90% del líquido intersticial era reabsorbido por los capilares del extremo final de las venas. Principios fisiológicos clásicos nos han enseñado que la circulación sanguínea aporta oxígeno, nutrientes y agua a los tejidos, mientras que el sistema linfático es responsable de drenar proteínas, células y exceso de fluido de los tejidos. La circulación linfática es un sistema vascular unidireccional que transporta y devuelve al torrente sanguíneo el exceso de fluido tisular. La homeostasis tisular depende de los capilares arteriales, venosos y linfáticos, y de la función fagocitaria de los macrófagos y de otros elementos del tejido conjuntivo, creando el microambiente apropiado para la función e integridad celular.

Clásicamente se ha establecido que la linfa intersticial se forma del líquido que ya ha salido de los capilares arteriales y sufre modificaciones que se derivan del metabolismo celular local. En su mayor parte es reabsorbida por los capilares venosos, pero queda una fracción, formada sobre todo por proteínas de alto peso molecular, que no puede pasar a los capilares venosos y es entonces derivada al sistema linfático. Esta visión clásica en que se creía que el sistema venoso era el principal sistema de reabsorción del líquido intersticial no es aceptada por la evidencia moderna<sup>8,15-17</sup>, la cual demuestra que en la mayoría de lechos vasculares hay una disminución del filtrado neto a lo largo de la longitud de los capilares bien perfundidos. Cuando se toman mediciones directamente de la presión intersticial ( $P_i$ ) y la presión osmótica de las proteínas tisulares ( $\pi_i$ ) de músculo, mesenterio o piel, la suma de todas las fuerzas de Starling no es una fuerza de absorción (la cual tiene lugar en los capilares venosos) sino más bien una ligera fuerza de filtración (que ocurre en los capilares linfáticos). Datos de 12 tejidos confirman que la presión sanguínea venular excede la suma de presiones que se oponen a la filtración en un estado de flujo continuo. Los vasos de intercambio (principalmente vénulas capilares y post-capilares) pueden reabsorber líquido por un periodo corto de tiempo si las presiones de Starling están alteradas (p.e una hemorragia

hará caer la  $P_c$  suficientemente para permitir una reabsorción venosa transitoria), pero las fuerzas de Starling se reajustarán rápidamente a un estado de filtración.

La razón que no sostiene la reabsorción microvascular mantenida es que el ultrafiltrado del líquido intersticial absorbido en la parte inferior del glicocalix (de la pared de los capilares sanguíneos) aumenta la concentración de proteínas plasmáticas subglicocálix ( $\pi_g$  i  $\pi_i$ ) y por otra parte cae la presión intersticial ( $P_i$ ) a medida que se elimina líquido del intersticio. Los cambios en  $\pi_g$  y  $P_i$  gradualmente van anulando las fuerzas netas de absorción y finalmente un estado continuo de leve filtrado es restaurado.

Por tanto, el equilibrio del líquido tisular depende de la función linfática en la mayoría de tejidos. Al retornar el ultrafiltrado capilar y proteínas plasmáticas filtradas al torrente sanguíneo, los vasos linfáticos completan la circulación extravascular de fluidos y proteínas y mantienen la homeostasis tisular y plasmática. Si el sistema linfático falla al intentar captar exceso de filtrado microvascular debido a un aumento de la presión capilar,  $P_c$ , (p.e. en fallo cardíaco o sd. Post-flebítico) o por presión osmótica plasmática reducida (p.e. sd. Nefrótico, malnutrición, enfermedades del hígado o aumento de la conductancia endotelial como en la inflamación) entonces se produce un edema de filtración. Todos los edemas crónicos indican un fallo de drenaje linfático. En consecuencia al estudiar clínicamente un edema periférico (p.e. subcutáneo) habría que analizar primero la función linfática para conocer si se trata de un daño primario o si simplemente la circulación linfática normal se ha visto sobrepasada por un filtrado microvascular excesivo.

Existen muchas circunstancias clínicas en que más de un factor fisiológico contribuyen al edema crónico periférico. Por ejemplo, en fallo cardíaco el edema es causado inicialmente por un filtrado micro-vascular elevado debido a presiones venosas elevadas que sobrepasan la capacidad de drenaje linfático. Sin embargo con la cronicidad, el filtrado micro-vascular mantenido inhabilita el drenaje linfático, así que eventualmente incluso

cuando el fallo cardíaco está controlado ya se ha producido un daño irreversible en los vasos linfáticos resultando linfedema. Así pues, en la valoración clínica se deberían considerar todos los posibles factores fisiológicos que pueden influir tanto el drenaje linfático como en la filtración microvascular, más que confiar que el diagnóstico es debido a una sola causa como el fallo cardíaco. Por tanto, se debería considerar la presencia de edema crónico como sinónimo a la presencia de linfedema, y más cuando todo edema representa un fallo de drenaje linfático relativo.

Otra de las principales funciones del sistema linfático es la función inmune. Los vasos linfáticos aferentes aportan la principal ruta desde los tejidos para antígenos solubles y células inmunológicas (linfocitos, células dendríticas y macrófagos). Los ganglios linfáticos existen para filtrar la linfa que pasa a través de ellos, para procesar los antígenos, y producir una adecuada respuesta inmune. La linfa aferente es importante como estímulo para la función y estructura del ganglio linfático. Los microorganismos que penetran son inmediatamente reconocidos como extraños y desintegrados, y se establece una memoria inmune. Antígenos escapados de otras células también son reconocidos y desintegrados, pero hay que tener en cuenta que el sistema linfático es "tolerante", de manera que evita que se produzca una reacción inflamatoria. Las infecciones recurrentes son un suceso común en linfedema. La celulitis es una inflamación diseminada aguda de la piel y tejido subcutáneo causada por una bacteria, normalmente *Streptococcus* o *Staphylococcus*. Es probable que alteraciones en el tráfico de células inmunes comprometan la inmuno-vigilancia tisular, pero el mecanismo exacto es desconocido. En filarisis, la progresión del linfedema se debe a un proceso en dos pasos: el primero se inicia por el parásito de la filaria y el sistema inmune innato del huésped; el segundo paso es propagado por el sistema inmune adaptativo del huésped y por infecciones secundarias. La alteración que se observa a nivel de los vasos linfáticos es una dilatación de los mismos y no una obstrucción.

La absorción de grasa por los lacteals intestinales y transporte por el sistema linfático ha sido reconocido durante siglos, pero la relación entre grasa

periférica y función linfática es un hallazgo reciente. El transporte de tejido graso periférico y la homeostasis deben ser en parte regulados por el sistema linfático, ya que se ha observado un aumento de depósito de grasa en linfedema. Esto explica por qué, de igual manera que el drenaje linfático es el responsable de devolver al torrente sanguíneo proteínas intersticiales, es muy probable que las lipoproteínas extravasculares sigan el mismo proceso<sup>8</sup>. Debido a que el drenaje linfático dañado puede influenciar el depósito de grasa y obesidad, es muy posible que también se produzca a la inversa. El aumento de peso es un importante factor de riesgo de desarrollo de linfedema asociado a cáncer de mama. Se ha demostrado mediante pruebas de imagen que los sujetos obesos tienen un drenaje linfático significativamente menor que la población normal. A pesar de estas relaciones establecidas, el mecanismo exacto entre patologías de lípidos (obesidad, DB, hipercolesterolemia y obesidad) y la función linfática persisten sin aclarar.

## 1.2.2. Etiología

### 1.2.2.1. Linfedema Primario

El linfedema primario es infrecuente y suele afectar aproximadamente 1/100,000 niños<sup>18</sup>. En la población pediátrica suele aparecer al nacimiento (49,2%), infancia (9,5%) o adolescencia (41,3%). En los varones suele aparecer al nacimiento (68%) mientras que en las mujeres suele desarrollarse en la adolescencia (55%). Las extremidades inferiores afectan en el 91,7% de pacientes; el 50% tiene linfedema unilateral y el 50% bilateral. El 18% de niños tienen afectación genital que suele asociarse a linfedema de extremidad inferior. Y solo el 4% tienen afectación genital aislada<sup>19</sup>.

El linfedema primario se debe a la acumulación de líquido rico en proteínas (linfa) en el espacio intersticial como resultado de una alteración intrínseca anatómica o funcional de los vasos linfáticos o ganglios que tiene lugar presumiblemente durante estadios tardíos de la linfangiogenesis.

Hasta recientemente se desconocía la causa del linfedema primario y en consecuencia los pacientes se clasificaban en función de los signos

clínicos y edad de aparición como congénito (después de nacer y antes de los 2 años), praecox (2 a 35 años) y tardía (más de 35 años). El desarrollo de linfografía con contraste directo permitió en su momento distinguir las diferentes categorías en función de anomalías estructurales, pero las causas fundamentales siguen sin conocerse.

La identificación de mutaciones en el linfedema humano ha permitido un mayor entendimiento del papel de estos genes y sus proteínas codificadas. A pesar de que los sistemas sanguíneo y linfático están relacionados estructural y embriológicamente y funcionan de forma conjunta, se desarrollan a través de mecanismos moleculares diferentes. Sin embargo la disfunción de genes linfáticos tiene consecuencias cardiovasculares (p.e. mutaciones en FOXC2 que es causa del Sd. Linfedema-distiquiasis se asocia a enfermedad congénita cardíaca en 5% de los casos).

El primer gen identificado como causa de linfedema fue el VEGFR3<sup>9</sup>. Se observó que este gen está mutado en algunos casos de la enfermedad de Milroy, una forma congénita de linfedema con afectación de pies y extremidades inferiores (Figura 6). Un hidrocele ocurre en un tercio de hombres afectados. El mecanismo de linfedema no se debe a una ausencia de linfáticos iniciales tal como sugirieron modelos animales (no hay defectos macro-estructurales de los linfáticos), sino a un fallo de la absorción linfática de fluido a nivel de los linfáticos iniciales<sup>21</sup>.



**Figura 6:** Niña de 1 mes de edad afecta de Sd. Milroy, donde se observa linfedema bilateral de piernas y pies.

Posteriormente fue identificado el gen del Sd. De linfedema-distiquiasis, FOXC2<sup>22,23</sup> que es una forma familiar de linfedema que se caracteriza por la distiquiasis (pestañas aberrantes que se originan por alteración de desarrollo de glándulas de meibomio) que ocurre al nacimiento. La aparición de linfedema no ocurre hasta la pubertad o incluso tardíamente hasta la edad adulta. Las mutaciones en este gen causan fibras de músculo liso aberrante rodeando los capilares iniciales y ello contribuye a una disfunción linfática. Así mismo hay una disfunción valvular y en consecuencia se produce reflujo linfático. Mutaciones FOXC2 causan incompetencia de venas superficiales en 100% de casos e incompetencia de venas profundas en un tercio de los casos. Esto presumiblemente refleja el hecho que las células endoteliales linfáticas derivan de las células endoteliales venosas<sup>24</sup>.

La identificación de otros genes ha ocurrido lentamente. El Sd hipotricosis-linfedema-telangiectasia fue descubierto en 2003 y es causado por una mutación en SOX18<sup>25</sup>, mientras que en 2009 CCBE1 se identificó para el Sd Hennekan linfangiectasia-linfedema<sup>26</sup>. Recientemente el gen GJC2 ha sido descubierto y parece afectar las *gap junctions*<sup>27</sup>.

Otros genes recientemente descubiertos son GATA2<sup>28</sup>, que causa el Sd. Emberger en el que se asocia linfedema, inmunodeficiencia y mielodisplasia, y la mutación KIF11<sup>29</sup>, que causa el Sd de microcefalia-linfedema, para el cual el fenotipo de linfedema es idéntico al Sd de Milroy con afectación a pies y piernas. Recientemente se ha encontrado una mutación en VEGFC como causa de Enfermedad de Milroy, en la cual no se han hallado mutaciones en VEGFR3. Hasta la fecha existen al menos 13 mutaciones en genes conocidos causantes de linfedema humano hereditario.

Alternativamente, el linfedema primario puede clasificarse en función de la anomalía de los vasos linfáticos. Estos pueden ser aplásicos, hipoplásicos o hiperplásicos. Estos términos sugieren una anomalía en el desarrollo del sistema linfático, lo cual es propio del linfedema congénito.

El linfedema primario hipoplásico puede ser a la vez subdividido en hipoplasia proximal o distal. La más frecuente es distal y suele manifestarse de forma leve, bilateral con síntomas confinados no más allá del tobillo. En cambio las causas de hipoplasia proximal suelen afectar a la extremidad completa.

El linfedema primario hiperplásico tiene un aumento en el número y tamaño de linfáticos (suelen ser dilatados y tortuosos). Puede asociarse a otras anomalías congénitas, y el conducto torácico puede estar ausente o anormal en estos pacientes.

El linfedema primario es más difícil de tratar que el secundario sobretodo porque tiene menos linfáticos funcionantes. Futuros avances en secuenciación genética serán importantes para conseguir tratamientos eficaces.

#### 1.2.2.2. Linfedema Secundario

Es el tipo más común de linfedema. Sin tener en cuenta la filariasis (1ª causa de linfedema a nivel mundial), el cáncer de mama es la primera causa de linfedema en extremidad superior, mientras que la disección axilar, inguinal, radioterapia y trauma son las principales causas de linfedema de extremidad inferior. Sin embargo otras causas incluyen infecciones recurrentes y enfermedad metastásica.

La lesión del sistema linfático es responsable de aproximadamente el 99% de casos de linfedema en el adulto y el 3% de enfermedad pediátrica. El riesgo total de linfedema después de tratamiento por enfermedades malignas es de 15%. Las dos variables más importantes para predecir si se va a desarrollar linfedema es la linfadenectomía y la radioterapia. Suele ser inusual que aparezca linfedema tras cirugía de linfadenectomía axilar aislada porque los linfáticos tienen una excelente capacidad regenerativa, sin embargo el riesgo de aparición es elevado si se asocia a RT, ya que el tejido fibroso cicatricial reduce el rebrote de los ductos.

El riesgo total de linfedema después de tratamiento por cáncer (incluyendo aquellos pacientes a los que no se realizó linfadenectomía

o radioterapia) ha sido estimada de: cabeza y cuello (4%), genito-urinario (10%), melanoma (16%), ginecológico (20%) y sarcoma (30%)<sup>30</sup>.

La primera causa de linfedema de extremidad superior se debe a cáncer de mama. En países desarrollados un tercio de las mujeres que han tenido linfadenectomía axilar y RT desarrollarán esta condición<sup>31</sup>. El edema suele iniciarse 12 meses después de la lesión de los vasos linfáticos. Tres cuartos de las pacientes desarrollarán edema en los 3 primeros años después de la lesión y el riesgo de linfedema es de 1% cada año posterior. El riesgo de linfedema es más elevado en casos de enfermedad avanzada, dependiendo de la extensión de la resección y el número de ganglios linfáticos resecaos. La mastectomía radical modificada tiene una mayor probabilidad de causar linfedema en comparación a la mastectomía simple. Extirpar más de 15 ganglios axilares aumenta 10 veces el riesgo de linfedema en comparación a extirpar menos de 5 ganglios<sup>32</sup>. La radioterapia es el factor de riesgo mayor para el desarrollo de linfedema secundario a cáncer de mama. Cuando se incluye la axila en el campo de irradiación, el riesgo de linfedema se duplica, comparado a cuando se irradia sólo la mama y ganglios supraclaviculares<sup>33</sup>. En pacientes que han recibido linfadenectomía y/o radioterapia, la variable más significativa que desencadenará linfedema es la obesidad<sup>34</sup>.

Los tumores malignos pélvicos o abdominales son la causa más frecuente de linfedema en la extremidad inferior. La tasa de linfedema después de linfadenectomía y/o radioterapia ha sido estimada para las siguientes enfermedades malignas: próstata (13%), útero (18%), melanoma (25%), vulvar (28%), sarcoma (25%), pene (30%) y cervical (42%). La tasa de linfedema de genitales y extremidad inferior disminuye cuando se realiza biopsia de ganglio centinela en lugar de linfadenectomía<sup>35</sup>.

La filariasis es una infección parasitaria que constituye la primera causa de linfedema a nivel mundial. El 90% de casos son debidos a *W. Bancrofti* y se transmite por la picada de un mosquito. Ochenta y tres países son endémicos para esta enfermedad y el 70% de casos ocurren en Bangladesh, India,

Indonesia y Nigeria. Se estima que a pesar que 120 millones de personas están infectadas, sólo 40 millones manifiestan clínicamente el linfedema. Pacientes con riesgo de filariasis viven en ambientes tropicales/subtropicales por que al ser hábitats húmedos permiten que los parásitos sobrevivan. Con frecuencia viven en regiones con pocas medidas de higiene. La localización más frecuente de la filariasis es la extremidad inferior y/o genitales, aunque la extremidad superior y mama también pueden verse afectadas<sup>36</sup>.

### 1.2.3. Diagnóstico diferencial

El linfedema es más común en extremidades inferiores (80%), pero también puede tener lugar en extremidades superiores, cara, tronco y genitales externos. Las causas y manejo del linfedema de extremidad inferior en la población occidental son diferentes de los países en vías de desarrollo, donde la primera causa es la filariasis. En países occidentales existen varias causas tanto locales como sistémicas que pueden desencadenar edema de extremidades inferiores, siendo necesario un diagnóstico diferencial entre ellas para poder ofrecer el tratamiento adecuado a cada una de ellas. Las causas locales incluyen linfedema primario y secundario, lipedema, trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa crónica, complicaciones post-operatorias, e idiopática. Las causas sistémicas se deben a insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal, hipoalbuminemia y nefropatía con pérdida de proteínas<sup>37</sup>.

Hay que diferenciar que en la forma más pura de linfedema, ya sea primario o secundario, hay una reducción del transporte linfático debido a la incapacidad del sistema linfático para manejarse con el filtrado microvascular, el cual se acumula en el intersticio en un inicio y posteriormente al cronificarse evoluciona con exceso de depósitos de grasa y proliferación de fibrosis. En cambio, una situación completamente diferente es cuando la capacidad de transporte del sistema linfático es normal o incluso puede estar aumentada, pero se encuentra saturada por un exceso de carga filtrada de los capilares sanguíneos. Esta es la situación típica de las causas sistémicas de edema (p.e. fallo renal, insuficiencia cardíaca congestiva...). Sin embargo hay que

tener en cuenta que cuando esta última situación se cronifica, puede haber un deterioro gradual del drenaje linfático que al final desencadenará una reducción global de su capacidad de transporte. En este estadio de la enfermedad, las válvulas de los vasos linfáticos se vuelven incompetentes desencadenándose una forma mixta de edema-linfedema, difícil de tratar. A parte de las causas sistémicas, las principales causas de edema de extremidades con las que debe llevarse un diagnóstico diferencial con linfedema son:

- Lipedema o lipomatosis de extremidades: aparece en mujeres a edad temprana y pueden tener historia familiar. Se debe a deposición epifascial de grasa. Clínicamente se manifiesta por aumento elástico y simétrico de ambas piernas respetando los pies, no hay fóvea, existe hipotermia cutánea, signo de Stemmer negativo y alteraciones de la posición plantar. La pérdida de peso no afecta la apariencia de las extremidades<sup>38</sup>.
- Trombosis venosa profunda e Insuficiencia venosa crónica: la TVP comporta obstrucción del flujo venoso, que ocurre principalmente en el plexo sóleo. Clínicamente se manifiesta como la pantorrilla sensible, caliente e inflamada. El edema es con fóvea y normalmente más blando que en el linfedema establecido. Con frecuencia hay factores de riesgo asociados como cirugía reciente, inmovilidad, enfermedades malignas o trombofilia. El diagnóstico se confirma con ecografía doppler y el tratamiento es anticoagulantes. Una de las secuelas a largo plazo de la TVP es el síndrome post-flevítico, en el que hay reflujo en el sistema venoso profundo resultando un edema crónico de extremidades, lipodermato-escleriosis, venas varicosas y en casos severos, úlceras venosas.
- Edema post-quirúrgico (sobre todo después de reconstrucción arterial): la incidencia después de reconstrucción arterial es alta, especialmente en caso de bypass fémoro-poplíteo. Si el edema es significativo (superior a 4,5 cm de aumento de diámetro), es más probable que sea debido a trombosis de vena tibial o poplíteo. Después de la reconstrucción arterial puede lesionarse el drenaje linfático debido a la disección en el muslo o la región poplíteo<sup>39</sup>.

La principal razón para llevar a cabo un buen diagnóstico diferencial es no sólo confirmar el diagnóstico sino descartar una situación potencialmente letal como la TVP. Un examen general es necesario para excluir causas médicas como el fallo cardíaco. Un análisis serológico bioquímico o de orina puede descartar patologías hepáticas o renales.

La linfoescintigrafía (LS) es capaz de excluir linfedema como causa de edema de extremidades inferiores en un tercio de los casos. En pacientes con úlceras venosas y venas varicosas revelará una disminución significativa del drenaje linfático en ambas extremidades. Esto se debe a que la insuficiencia venosa está asociada a insuficiencia linfática. En enfermedad post-trombótica mostrará una reducción del flujo subfascial, mientras que el flujo epifascial permanece normal. En linfedema, tanto los linfáticos epifasciales como subfasciales son anormales. En pacientes con lipedema la LS confirma que los vasos linfáticos periféricos son normales, aunque puede haber un enlentecimiento del flujo en estos pacientes en comparación con la población normal<sup>40</sup>.

El examen con TC puede ser útil no sólo para el diagnóstico sino también para monitorizar los efectos del tratamiento. En linfedema los hallazgos habituales incluyen engrosamiento de la piel de la pantorrilla y del compartimento subcutáneo, aumento de la densidad de grasa y engrosamiento de aponeurosis perimuscular. Es típico la imagen en panel de abejas. En pacientes con insuficiencia venosa crónica, existe un aumento del compartimento subcutáneo y engrosamiento de la piel, pero no existe la imagen de panel de abejas. En el lipedema aparece un aumento del compartimento subcutáneo, mientras que piel y compartimento subfascial son normales.

La RM puede diferenciar entre linfedema, lipedema y flevedema. En el linfedema existe edema circunferencial, aumento del volumen subcutáneo y un patrón en panel de abejas por encima de la fascia entre el músculo y subcutáneo con marcado engrosamiento de la piel. En casos crónicos puede haber un aumento del volumen de la extremidad de hasta un 40%.

Después de cirugía reconstructiva, la RM muestra edema local alrededor de la circunferencia de la extremidad pero restringido al tejido subcutáneo, pudiendo haber un aumento del volumen de la extremidad<sup>41</sup>. En TVP hay edema de los músculos de las piernas, sobre todo en el compartimento posterior, con un aumento del volumen de la extremidad. En lipedema, la RM confirma que los linfáticos periféricos son normales, el incremento del tejido blando se debe solo a grasa localizada en el compartimento epifascial, y hay ausencia de edema subcutáneo<sup>42</sup>.

### 1.2.4. Epidemiología

A pesar de que se desconoce con exactitud la prevalencia real del linfedema, es una entidad frecuente que supone una carga importante al sistema sanitario ya que es crónica e incurable. El linfedema en la mayoría de pacientes suele ser tolerable si se siguen los tratamientos adecuados. Sin embargo en algunos individuos puede ser significativamente progresivo y causar complicaciones mayores, afectando gravemente su calidad de vida.

Se estima que el linfedema afecta alrededor de 140-250 millones de personas en todo el mundo<sup>36</sup>. Dos estudios poblacionales han estimado que la prevalencia de linfedema es entre 1,33 y 1,44 por 1000 habitantes en dos países europeos<sup>43,44</sup>. El ratio real de linfedema se desconoce, pero probablemente está infraestimado porque los pacientes con linfedema subclínico o leve puede que no soliciten un tratamiento. Aproximadamente el 99% de individuos con linfedema tienen enfermedad secundaria, siendo el linfedema primario infrecuente. Puede aparecer a cualquier edad y en dos tercios de los casos es unilateral. En países desarrollados la causa más común es linfadenectomía y/o radioterapia por cáncer de mama. La frecuencia real de esta complicación es difícil de cuantificar, debido a que su registro y medición aún no han sido estandarizados de una manera satisfactoria, aunque actualmente se estima -dependiendo del método empleado-, una incidencia entre el 5 y el 42%<sup>34</sup>. La frecuencia de linfedema es aproximadamente 33-47% después de linfadenectomía axilar y RT y de

4-17% después de biopsia de ganglio centinela y RT<sup>46</sup>. En países en vías de desarrollo y también a nivel mundial, la primera causa es la infección parasitaria que causa la filariasis. Al menos el 90% de los pacientes con linfedema tienen afectación de la extremidad inferior debido a filariasis, linfadenectomía/ RT inguinal, obesidad o linfedema primario. El 9% de pacientes con linfedema tienen enfermedad de extremidad superior, la mayoría son mujeres que han sido tratadas por cáncer de mama. El linfedema genital aislado es la tercera causa más común (1%) y se debe a linfadenectomía / RT inguinal, obesidad o linfedema primario<sup>47</sup>.

### 1.2.5. Morbilidad

Casi todos los paciente con linfedema tienen progresión de su enfermedad. Con el paso del tiempo el líquido intersticial rico en proteínas causa el depósito de grasa en el tejido subcutáneo. En consecuencia la circunferencia de la extremidad o genitales aumenta progresivamente. La grasa en una extremidad puede aumentar hasta un 73% y a medida que el área linfo-edematosa aumenta, el paciente se siente cada vez más inhabilitado para su uso.

A nivel psico-social tiene un impacto negativo en el bienestar, autoimagen y sexualidad afectando a su autoestima. Cuanto más severa la enfermedad, mayor pérdida de autoestima y más afectación en la calidad de vida. Así mismo supone un problema importante en el vestir, sobretodo si la afectación es unilateral o en los pies donde obliga al uso de tallas diferentes de zapatos.

Las infecciones son el problema "funcional" más frecuente. Una extremidad con linfedema tiene un riesgo superior de celulitis debido a la lesión de la actividad inmune (disfunción de los linfáticos como defensa inmunológica), disminución del transporte de oxígeno a la piel, ambiente rico en proteínas que favorece el crecimiento de bacterias. Una celulitis superficial puede evolucionar rápidamente a sepsis, motivo por el cual es aconsejable el tratamiento con antibióticos.

El linfedema también puede ocasionar problemas ortopédicos al afectar indirectamente al sistema músculo-esquelético. Pueden tener una reducción de la capacidad para movilizar la extremidad debido sobretodo al peso, lo cual puede comportar al inicio una hipertrofia muscular porque dicho músculo debe movilizar mayor cantidad de tejido. Sin embargo en casos severos el músculo no puede compensar y disminuye su funcionalidad, sufriendo atrofia. Todo ello conlleva lesión de las articulaciones.

Los pacientes con linfedema también pueden tener vesículas linfáticas cutáneas que pueden ser inestéticas y causar sangrado o fístula (linforrea). La piel también puede volverse hiperqueratósica. Suelen afectar sobretodo piernas y pies aunque las vesículas también pueden encontrarse en escroto y genitales.

En pacientes extremadamente obesos (BMI 61) el linfedema puede evolucionar a "linfedema masivamente localizado". Suele afectar sobretodo a extremidad inferior y abdomen. Son pacientes con grandes dificultades en la deambulación, para vestirse y sentarse si hay afectación perineal (Figura 7).



**Figura 7:** Imagen de paciente afecta de elefantiasis en ambas extremidades inferiores con lesiones cutáneas que muestran la severidad del proceso.

El linfedema crónico puede predisponer a algunos pacientes a linfangiosarcoma, aunque la incidencia es muy baja (0,07-0,45%). El tumor de Stewart-Treves, clásicamente se refiere a un linfangiosarcoma

que aparece en una extremidad superior después de un tratamiento por cáncer de mama. El pronóstico es pobre debido a metástasis pulmonares y recurrencia local. La supervivencia media es de menos de 2 años tras el diagnóstico.

---

## 1.3 DIAGNÓSTICO DE LINFEDEMA

---

### 1.3.1. Evaluación clínica

Un adecuado diagnóstico de linfedema es esencial para un tratamiento apropiado. En la mayoría de pacientes el diagnóstico de linfedema puede establecerse fácilmente mediante la historia clínica y examen físico.

La evaluación clínica de pacientes con linfedema primario debe incluir una historia detallada incluyendo antecedentes familiares y examen físico. Los test genéticos junto con las descripciones fenotípicas detalladas permiten clasificar síndromes familiares linfangio-displásicos y otras alteraciones congénitas caracterizadas por la presencia de linfedema. En linfedema secundario, la historia debería incluir edad de aparición de signos y síntomas, y eventualmente, preguntar sobre viajes a países tropicales, y finalmente una historia detallada de todas las posibles causas que podrían originar un linfedema secundario.

Los pacientes pueden manifestar sensación de pesadez, tirantez, incomodidad, motilidad limitada e hinchazón localizada en una región o en toda la extremidad.

Los signos clínicos incluyen edema con fóvea en estadios iniciales de la enfermedad (Figuras 8 y 9) y sin fóvea en estadios avanzados, cambios cutáneos como piel de naranja o piel rugosa, decoloración cutánea rojorosa, hiperqueratosis, dermatitis, eccema, úlceras, varices, vesículas linfáticas, fístula de líquido y decoloración de uñas blanquecina o amarillenta.



**Figuras 8 y 9:** Examen para demostrar fovea a nivel de una extremidad afecta de linfedema. Se presiona con un dedo durante 1 minuto sobre la extremidad y si al descomprimir se observa la huella digital es indicativo de fovea.



También deberían valorarse la presencia del signo de *Stemmer* (cuadratura de los dedos e imposibilidad de pellizcar la piel en la base de los dedos) (Figura 10) o hinchazón de la parte delantera del pie (*buffalo hump*).

Otros datos a tener en cuenta son malformaciones arterio-venosas o capilares, discrepancia de la longitud de cualquier extremidad, celulitis, linfangitis, malnutrición, inmunodeficiencia o raramente enfermedades malignas como el linfangiosarcoma<sup>48</sup>.



**Figura 10:** Imagen de paciente afecta de Signo de *Stemmer*, que consiste en la imposibilidad de pellizcar la piel en la base de los dedos.

La causa más frecuente de linfedema es el tratamiento del cáncer de mama. Una inflamación del brazo en el post-operatorio inmediato puede ser una situación transitoria secundaria a la cirugía o RT que tiene tendencia a regresar espontáneamente en semanas. Pero el linfedema secundario puede aparecer en cualquier momento, incluso después de más de 20 años del tratamiento inicial. Sin embargo el 75% de casos aparece durante el primer año después del tratamiento quirúrgico.

Pacientes supervivientes después de cáncer de cabeza y cuello pueden desarrollar linfedema de estructuras externas (área submental) o internas (laringe, faringe, cavidad oral) como resultado del tratamiento. En patología ginecológica maligna también se observa alta incidencia de linfedema secundario sobretodo en aquellos pacientes sometido a linfadenectomía asociada a RT.

Pacientes con un BMI superior a 50 son pacientes de riesgo de linfedema inducido por la obesidad y si el BMI es superior a 60 tienen la enfermedad con mucha probabilidad. Por tanto los pacientes obesos deben examinarse para localizar áreas de linfedema masivo localizado. Estas grandes áreas de panículo suelen ser el muslo, abdomen o área púbica.

La anamnesis y evaluación clínica permiten llevar a cabo un estadiaje del linfedema basado en la clasificación de la *International Society of Limphology*<sup>49</sup>.

### Estadaje de linfedema (*International Society of Lymphology*):

- **Estadio 0 (o Ia):** condición latente o subclínica en la que el edema no es evidente pero sí está alterada el transporte de la linfa. Pueden pasar meses o años antes que el edema se manifieste (estadio I a III).
- **Estadio I:** es la acumulación temprana de líquido relativamente rico en proteínas, que se resuelve con la elevación de la extremidad. Puede haber fóvea. También puede observarse un aumento de las células proliferativas (Figura 11).
- **Estadio II:** La elevación de la extremidad raramente reduce el edema y la fóvea es manifiesta. En estadios tardíos II, la extremidad puede o no tener fóvea ya que se inicia la fibrosis tisular (Figura 12).
- **Estadio III:** abarca la elefantiasis linfoestática donde la fóvea es ausente y aparecen los cambios cutáneos tróficos como acantosis, depósitos e grasa y sobrecrecimiento de verrugas (Figura 13).

En cada estadio, el grado de severidad puede valorarse en función de la diferencia de volumen: leve (menos 20% de aumento del volumen de la extremidad), moderado (20-40% de aumento) o severo (aumento superior al 40%)



**Figuras 11, 12 y 13:** Imágenes de pacientes afectas de linfedema grado I, II y III en extremidad superior derecha según la clasificación de la *International Society of Lymphology*.

Se debe tomar documentación fotográfica y medidas de contorno y volumen de las extremidades. El método tradicional y todavía más utilizado para la medida objetiva de linfedema es la medida de la circunferencia en varios puntos de la extremidad tomando las prominencias óseas como referencias. Es un método simple, práctico, reproducible y económico. Se dice que puede ser inexacto, pero si se toman medidas secuencialmente cada 4 cm desde referencias anatómicas estandarizadas (el tobillo o muñeca hasta la región proximal de pierna o brazo respectivamente) se consiguen medidas tan exactas como la volumetría. Siempre hay que tomar medidas de ambas extremidades aunque se trate de casos unilaterales (ya que en el caso de la extremidad superior, el brazo dominante tiene un volumen 1,5% superior). La definición de linfedema mediante este método se establece cuando existe una diferencia superior a 2 cm respecto a la extremidad normal. El volumen de cada segmento se calcula de acuerdo a la fórmula de cono truncado y la asociación de todos los datos permiten obtener el volumen de la extremidad<sup>45</sup>.

La medida del volumen por desplazamiento de agua es más exacta pero también menos práctica y más difícil de manejar. En este caso se determinará el diagnóstico de linfedema cuando la diferencia sea superior a 200 ml<sup>50</sup>.

Otros métodos como la tonometría de piel y tejidos blandos que mide la tensión al presionar la piel es menos estandarizada, pero es útil para determinar el grado de fibrosis tisular subcutánea. Así mismo la elastografía permite medir las propiedades mecánicas de los tejidos mediante ultrasonidos.

### 1.3.2. Diagnóstico por la imagen:

En algunos casos la evaluación y diagnóstico de linfedema representa un desafío. En casos avanzados de linfedema el diagnóstico puede frecuentemente establecerse mediante una evaluación clínica detallada.

Sin embargo las pruebas de imagen son necesarias para establecer el diagnóstico diferencial entre estadios precoces de linfedema y otras formas de edema. Las pruebas de imagen además permiten detectar aquellos individuos en situación de riesgo de desarrollar linfedema, en cuyo caso se les puede ofrecer un tratamiento preventivo.

Varias pruebas de imagen utilizadas en el pasado, como la linfografía con contraste directo (método *Kinmonth*), actualmente están en desuso debido a sus potenciales efectos adversos. Esta prueba consistía en la exposición de los vasos linfáticos e inyección directa de contraste oleoso en el vaso linfático canulado. Permitía visualizar muy claramente los vasos linfáticos pero existía elevado riesgo de lesión del endotelio linfático y posterior oclusión y de embolización grasa pulmonar. Este método fue reemplazado por la linfografía isotópica o linfoescintigrafía, convirtiéndose en la prueba de elección para el diagnóstico de linfedema durante mucho tiempo. Sin embargo en los últimos años se han desarrollado técnicas de imagen todavía más específicas y menos invasivas que están contribuyendo al progreso en el estudio y conocimiento del sistema linfático <sup>51</sup>.

### 1.3.2.1. Linfoescintigrafía

Prueba de imagen estandarizada que permite una evaluación global de la funcionalidad del sistema linfático. También aporta información comparativa para la evaluación post-operatoria. Las imágenes son capturadas e interpretadas a los 60, 120 y 180 minutos después de la inyección del radiotrazador (normalmente Tc-99m). Los principales parámetros evaluados son la trayectoria del trazador, el tiempo que tarda el trazador en alcanzar la axila, la presencia o ausencia de linfáticos colectores mayores, visualización de ganglios y la presencia de flujo dérmico retrógrado (*dermal back-flow*). La LS puede aportar imágenes morfológicas o cualitativas del sistema linfático con una definición que puede considerarse limitada al comparar con otras pruebas de

imagen. Sin embargo si se asocia a técnicas más avanzadas, como la linfoescintigrafía SPECT-CT, puede ser muy informativa sobretodo en relación a la disfunción de los ganglios<sup>47</sup>. Hay que tener en cuenta que las imágenes, a pesar de ser estáticas, también pueden contener información cuantitativa o funcional, tal como la habilidad del sistema linfático de transportar los radiotrazadores coloideos, y ello puede ser comparado con la población normal o con la extremidad sana en casos de afectación unilateral<sup>52</sup>. No obstante es una prueba costosa, que requiere dedicación por parte del profesional, requiere el uso de los materiales adecuados, y debe ser aplicada con el método apropiado. Además, siempre debe ser analizada e interpretada teniendo en cuenta la situación específica de cada paciente y las demandas del médico, y no produce imágenes de suficiente calidad para la planificación de los procedimientos quirúrgicos. Finalmente es una prueba lenta y costosa y que comporta exposición a radiaciones ionizantes, siendo potencialmente teratógena durante el embarazo <sup>53</sup>.

### 1.3.2.2. Linfografía con verde de indocianina

Ogatta et al <sup>54</sup> en el año 2007 fueron los primeros en publicar la aplicación de ICG-L para la evaluación de linfedema. Desde entonces se ha convertido en el estudio innovador esencial para el diagnóstico y seguimiento evolutivo del linfedema. Es una prueba segura, simple, (portátil y fácil de manejar), mínimamente invasiva y útil para la evaluación pre, intra y post-operatoria de los canales linfáticos. Actualmente debido a que los hallazgos que aporta son consistentes, se está posicionando como el primer estudio de imagen ante la sospecha de linfedema, y es esencial para llevar a cabo un diagnóstico adecuado y una posterior indicación terapéutica.

Se basa en la inyección subcutánea a nivel del espacio interdigital de una molécula fluorescente (verde de indocianina) en una dosis de 0,1-0,2 ml. Esta molécula al ser excitada por energía luminosa (p.e. fotones) a una determinante longitud de onda, emite fotones con una diferente longitud de onda que será detectada por la correspondiente cámara de infrarrojos

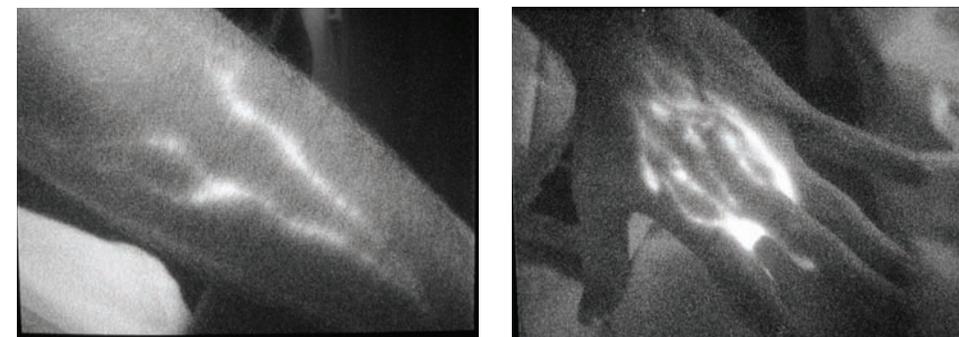
y trasladada en forma de imagen fluorescente a un monitor (Figura 14). La molécula es captada y transportada por canales linfáticos activos, pudiendo ser visualizados a tiempo real como canales fluorescentes en un monitor. El examen completo es grabado y convertido digitalmente a AVI o MPEG2 y almacenado en un disco duro de ordenador.



**Figura 14:** Imagen del dispositivo de ICG-L formado por la cámara de infrarrojos y el monitor que permite visualizar las imágenes fluorescentes (PDE - Photodynamic Eye).

ICG-L aporta información muy valiosa en nuestra evaluación permitiendo identificar si hay o no alteración del sistema linfático<sup>55</sup>. Primero, inmediatamente tras la inyección de ICG, muestra la velocidad y trayectoria de la molécula (Figuras 15 y 16). Y no sólo informa sobre el número de canales linfáticos realzados o destacados, su apariencia y contractibilidad sino también la localización exacta de los canales linfáticos funcionantes y su capacidad de transporte. Incluso puede ser analizado con precisión el pulso del líquido linfático en los vasos y la velocidad de la linfa en los vasos linfáticos. En general, aporta información de aspectos superficiales del sistema linfático (vasos linfáticos, reflujo, reflujo dérmico, colaterales). Toda esta información es de crucial importancia para la selección de los

pacientes candidatos a cirugía, ya que sólo aquellos con canales linfáticos funcionantes podrán someterse a cirugía reconstructiva.



**Figura 15 y 16:** Imágenes de ICG-L de un sistema linfático funcionante visualizado a nivel de antebrazo y mano. A tiempo real se puede visualizar la velocidad del flujo linfático y la contractibilidad de las válvulas.

A pesar de sus numerosas ventajas, la limitación más importantes de esta prueba es que sólo es capaz de detectar vasos linfáticos no más allá de 1,5-2 cm de profundidad de la superficie cutánea. Por tanto puede estudiar el sistema linfático superficial pero no las estructuras profundas. Así mismo el campo de superficie cutánea que se puede evaluar es limitado, no siendo posible un estudio global de toda la extremidad. Sin embargo con el progreso tecnológico es muy probable que en un futuro no muy lejano, dichas limitaciones podrán superarse, posicionándose como la prueba de imagen de elección ante la sospecha de linfedema<sup>55</sup>.

### 1.3.2.3. Linfo-Resonancia Magnética

Técnica de aparición reciente que utiliza la inyección de un medio de contraste, gadolinium intradérmico, el cual es captado por linfocitos, permitiendo visualizar los vasos linfáticos en pacientes con linfedema. Se trata de una modificación de la angiografía por RM (3D volumétrica y con contraste)<sup>56</sup>. Permite llevar a cabo una técnica no invasiva para evaluar el estado anatómico y funcional de los vasos linfáticos y ganglios en linfedema a través de la visualización precisa a tiempo real del flujo linfático destacado en los canales linfáticos y dentro de los ganglios linfáticos<sup>3</sup>. En linfedema, el tejido

subcutáneo se revela con la característica distribución reticular (en panal de abejas) en el compartimento epifascial, acompañado de un engrosamiento de la capa cutánea. Estos cambios son circunferenciales. En linfedema crónico se observa el acúmulo de grasa y fibrosis debido al estasis de linfa. Al mismo tiempo la L-RM permite obtener imágenes tri-dimensionales de la extremidad completa, y describir el número, apariencia y trayecto de los vasos linfáticos de tanto el sistema superficial como del profundo<sup>57</sup> (Figura 17).

Al visualizar el sistema linfático profundo, permite complementar la limitación de ICG-L. Además hay estudios que confirman que es un examen más sensible y que aporta información más detallada en la detección de anomalías del sistema linfático, que la propia LS<sup>58</sup>.



**Figura 17:** Imagen de L-RM con reconstrucción 3D en señal MIP de una paciente afecta de linfedema primario de extremidades inferiores, donde se observa a nivel de extremidad inferior derecha un sistema linfático hiperplásico e hipoplásico a nivel contralateral. A nivel abdominal existe un sistema linfático compensatorio desde la extremidad hiperplásica a la hipoplásica.

### Pruebas de imagen convencionales

Las modalidades de imagen convencional como MRI, TC y US pueden ser utilizadas para el diagnóstico de linfedema, pero muestran signos indirectos de alteración de la función de los vasos linfáticos. Con frecuencia su información debe ser complementada por la aportada por la LS. Por este motivo, en los últimos tiempos están siendo progresivamente sustituidas por exámenes más novedosos, específicos y con menor morbilidad tales como la ICG-L y L-RM, previamente descritos.

## 1.4. TRATAMIENTO DE LINFEDEMA

Actualmente todavía no existe un tratamiento curativo para el linfedema, pero un diagnóstico adecuado y un tratamiento precoz permiten un manejo satisfactorio de esta entidad. Los principales objetivos del tratamiento son evitar la progresión de la enfermedad, conseguir una reducción clínica y mantenida del volumen de la extremidad, aliviar los síntomas derivados del linfedema y prevenir infecciones cutáneas.

### 1.4.1. Tratamiento conservador o manejo no quirúrgico

Ante la sospecha de linfedema, el primer tratamiento indicado es la fisioterapia conocida como terapia descongestiva compleja (TDC)<sup>48</sup>. Se trata de una terapia mixta que incluye cuidados cutáneos, manguitos de compresión, ejercicio, y drenaje linfático manual. La compresión mediante vendaje inelástico o manguito elástico son la base del tratamiento de linfedema. Programas de educación del paciente incluyen automanejo con el objetivo de mejorar la autonomía del paciente.

La TDC comprende dos etapas sucesivas:

- **Primera fase:** intenta obtener la mayor reducción de volumen de linfedema mediante varios componentes: vendaje inelástico y drenaje linfático manual, cuidado cutáneo y de uñas, y ejercicio. El objetivo es conseguir una reducción del 30-40% del volumen de linfedema, eliminando sólo el componente líquido de linfedema
- **Segunda fase:** ayuda a estabilizar el volumen de linfedema a lo largo del tiempo y se basa en llevar una prenda de compresión elástica, ejercicio, cuidado cutáneo y a veces drenaje linfático manual <sup>48</sup>.

La TDC es un tratamiento estandarizado y recomendado para el linfedema, pero sus diferentes componentes deben ser evaluados de forma separada. Cada paciente debe recibir un programa de tratamiento personalizado para adaptar el papel de cada componente de TDC. El tratamiento debe llevarse a cabo de forma rigurosa y el paciente debe estar completamente informado de que el linfedema es una enfermedad crónica, y que su manejo terapéutico conservador tiene limitaciones. Debe seguirse durante toda la vida del paciente para evitar agravamientos y complicaciones.

### 1.4.2. Tratamiento quirúrgico

Las limitaciones del tratamiento conservador convencional han llevado al desarrollo de varios procedimientos quirúrgicos, los cuales incluyen el grupo de tratamientos excisionales o reductores de volumen que disminuyen el tejido fibrótico y graso en estadios tardíos de la enfermedad, y el grupo de técnicas reconstructivas que tienen el objetivo de mejorar y restaurar la funcionalidad del sistema linfático dañado. Dichos tratamientos pueden reducir el peso de la extremidad afecta, minimizar la frecuencia de episodios de linfangitis y/o mejorar la cosmética y funcionalidad de la extremidad y de esta manera mejorar la calidad de vida de estas pacientes. A pesar de que todavía no existen consensos ni protocolos definitivos acerca del tratamiento quirúrgico, los recientes avances en las técnicas de microcirugía y supermicrocirugía, y la aparición

de prometedores métodos diagnóstico, probablemente permitirán establecer un tratamiento quirúrgico estandarizado en un futuro no muy lejano.

#### 1.4.2.1. Cirugía reductora

Técnica quirúrgica indicada como opción paliativa en casos de linfedema severo. Se basa en el concepto de que en el linfedema se produce una alteración del metabolismo de la grasa que comporta una hipertrofia del tejido subcutáneo, el cual se asocia a un aumento del líquido intersticial, fibrosis y atrofia muscular <sup>59</sup>. El primer caso descrito fue en 1912 por Sir Charles <sup>60</sup>, quien publicó la primera cirugía para linfedema. Llevó a cabo una cirugía de escisión masiva y muy agresiva a nivel del escroto, en la que resecó todo el tejido cutáneo y subcutáneo por encima de la fascia profunda, dejando una gran superficie cruenta que cubrió mediante injertos cutáneos. Posteriormente Homans (1936) utilizó el mismo principio pero primero tomó injertos cutáneos de la región anatómica que iba a ser resecada. Con este método se consiguió disminuir el volumen y peso de la extremidad afecta, pero corría el riesgo de complicaciones muy severas como trombosis de la vena profunda, pérdida de la funcionalidad de la extremidad y/o recurrencia del linfedema. Posteriormente se fueron introduciendo modificaciones de la técnica quirúrgica descrita por Charles, sin obtener resultados satisfactorios, motivo por el cual en la actualidad estas intervenciones están desaconsejadas.

Más recientemente, Brorson y Svenson <sup>61</sup> han introducido la técnica de liposucción para tratamiento quirúrgico del linfedema, la cual tiene el objetivo de extraer la grasa subcutánea para reducir el volumen total de la extremidad. Se basa en la aspiración de la grasa subcutánea mediante una cánula metálica que se conecta a un sistema de succión en vacío. Está indicada cuando no hay fovea ni fibrosis, sino que el linfedema se debe a depósitos excesivos de grasa. A pesar que la liposucción es efectiva en la reducción del volumen del tejido adiposo hipertrófico (Figuras 18-20), hay que tener en cuenta que tiene el riesgo de dañar los vasos linfáticos

residuales y agravar el linfedema, por lo que obliga al uso de prendas de compresión durante toda la vida. Por este motivo, la liposucción se considera indicada en estadios crónicos y avanzados de linfedema en que no existen vasos linfáticos funcionantes para poder llevar a cabo una cirugía reconstructiva. El manejo a largo plazo de esta técnica requiere estricto cumplimiento por parte del paciente y solo debe ser realizada por un equipo multidisciplinar de cirujanos, enfermería y médicos fisioterapeutas para conseguir los resultados óptimos.



**Figura 18:** Imagen pre-operatoria de paciente afecta de linfedema grado III en extremidad inferior derecha.

**Figura 19:** Imagen de post-operatorio inmediato tras cirugía de liposucción linfática selectiva.

**Figura 20:** Imagen post-operatoria a los 6 meses de cirugía y tras el uso permanente de media de compresión.

## 1.4.2.2. Cirugía Reconstructiva

### 1.4.2.2.1 Reconstrucción Linfática

Se han descrito varios procedimientos con el objetivo de drenar el líquido linfático atrapado en la extremidad afecta de linfedema, ya sea a través de interposición de colgajos, a partir de otros vasos linfáticos, o dirigiéndolo directamente a la circulación venosa.

## Linfangioplastia

En 1908 Handley introdujo la linfangioplastia mediante “linfáticos” artificiales creados al insertar a nivel subcutáneo hebras de seda que conectaban áreas edematosas con normales. Ransohoff (1945) implantó hebras dobles de nylon y Hogeman (1955) utilizó tubos finos de polietileno con agujeros laterales cada 2-3 cm, los cuales eran insertados desde la pierna hasta la región media del abdomen y un año después eran extraídos cuando se suponía que se había creado un canal permanente. Estos métodos fueron abandonados por su ineficiencia<sup>62</sup>.

## Interposición de colgajos

En 1935 Sir Harold Gillies<sup>62</sup> describió el primer colgajo de interposición para el tratamiento de linfedema de extremidad inferior. En una intervención en dos tiempos, transfirió un colgajo formado por piel y tejido subcutáneo desde el brazo a la pared abdominal y muslo para derivar el flujo linfático obstruido a nivel de la región inguinal. El concepto de la interposición de colgajo era el precursor de la actual técnica de transferencia de tejido linfático-adiposo, en el que se transfiere mediante técnicas de microcirugía ganglios linfáticos incluidos en un colgajo de tejido adiposo. En 1996, Goldsmith<sup>63</sup> propuso el colgajo de omento mayor rico en tejido linfático para el tratamiento de linfedema post-mastectomía, pero este procedimiento fue desfasado debido a su elevada morbilidad y resultados impredecibles.

## Derivaciones linfático-linfáticas y linfático-venosas

Baumeister y Siuda<sup>64</sup> han llevado a cabo la técnica de derivaciones linfático-linfáticas, basadas en la obtención de vasos linfáticos sanos de la región medial del muslo y su utilización como injerto compuesto. Dicho injerto es colocado a nivel subcutáneo en el hombro y anastomosado entre linfáticos de la región superior del brazo a nivel distal y linfáticos de la región supraclavicular a nivel proximal. La permeabilidad de las anastomosis ha sido demostrada por los autores mediante LS, y la reducción de volumen de la extremidad afecta ha sido mantenida hasta 3 años después de la intervención. Sin embargo, la

extensa cicatriz a nivel de la zona donante del muslo no es despreciable y el procedimiento puede comportar el riesgo de linfedema de la extremidad donante. Algunos años más tarde, Campisi y Boccardo<sup>65,66</sup> han utilizado la interposición de un injerto venoso entre el cabo proximal de un vaso linfático y el cabo distal de otro linfático para llevar a cabo el bypass de la región obstruida. También ellos han utilizado la técnica de implantación linfático-venosa microquirúrgica, que se basa en crear una derivación linfático-venosa mediante la implantación a una pequeña vena de un conglomerado de tejido conectivo y adiposo que contiene vasos colectores, vasos linfáticos y capilares linfáticos. Este procedimiento no se basa estrictamente en la técnica de anastomosis microvascular, siendo dudosa su eficacia al tener tendencia a la oclusión a largo plazo debido al contacto del endotelio venoso con la adventicia y tejido adiposo peri-linfático que aumenta el riesgo de trombosis a nivel de la anastomosis.

### Anastomosis linfático-venosas

El concepto de derivación linfo-venosa fue primero descrito por Laine en 1963 utilizando un modelo animal. Posteriormente, Yamada<sup>67</sup> realizó experimentos similares en perros y después aplicó la técnica para el tratamiento de pacientes con linfedema de extremidad inferior. En los años 70 O'Brien utilizó el mismo concepto y más tarde publicó su experiencia clínica en el tratamiento de linfedema<sup>68,69</sup>. Muchos otros han ido refinando la técnica inicial y mostrando su experiencia clínica<sup>70</sup>. Conceptualmente la técnica se basa en la existencia fisiológica de comunicaciones linfo-venosas, las cuales se activan funcionalmente sólo cuando hay un aumento de la presión linfática.

En las últimas décadas, gracias al avance de las técnicas de microcirugía y a la evolución de los medios de magnificación, instrumental microquirúrgico (Figuras 21 y 22) y métodos de diagnóstico se han podido desarrollar las nuevas técnicas de supermicrocirugía<sup>71</sup> que no son más que un refinamiento de las técnicas utilizadas por O'Brien y sus antecesores. Esta nueva disciplina, desarrollada y popularizada por

I. Koshima<sup>72,73</sup>, permite trabajar con estructuras vasculares de 0.3 a 0.8 mm (vasos linfáticos y vénulas subdérmicas) y crear finas conexiones entre ellas mediante suturas de nylon de 11-0 o 12-0 y agujas de 30-50-micron, conocidas como **anastomosis linfático-venosas (ALV)**.



**Figuras 21 y 22:** Imágenes del material específico de supermicrocirugía con unas puntas de 0,35-0,40 mm que permiten trabajar con las delicadas estructuras del sistema linfático.

Dichas anastomosis se llevan a cabo mediante mínimas incisiones (2-3 cm longitud) a nivel de la superficie cutánea de la extremidad afectada. El proceso comporta una mínima disección para localizar mediante microscopio de alta magnificación (x20 a x30) a nivel subdérmico los vasos linfáticos y las vénulas subdérmicas, los cuales se anastomosarán entre sí mediante suturas de 11-0 y 12-0 (Figura 23) con el objetivo de drenar la linfa directamente a la circulación venosa. Es un procedimiento con mínima morbilidad, que en algunos casos puede llevarse a cabo bajo anestesia local y que requiere un corto período de hospitalización.



**Figura 23:** Imagen, prácticamente imperceptible, de una sutura de 11-0 en el extremo distal del porta-agujas.

Los resultados preliminares obtenidos mediante esta técnica para el tratamiento del linfedema han sido prometedores, sobretodo en los casos de linfedema con diagnóstico precoz, en cuyos casos incluso se ha llegado a conseguir una restauración completa de la extremidad <sup>74</sup>.

#### 1.4.2.2.2 Transferencia microvascular de ganglios linfáticos

La transferencia microquirúrgica tisular es una técnica quirúrgica habitual en cirugía plástica, mediante la cual se obtiene un colgajo de tejido autólogo de una zona donante distante, trasplantado a la zona receptora. Se preserva su vascularización mediante la anastomosis de los vasos del colgajo a vasos localizados en la región receptora. Becker y colaboradores<sup>75</sup> se basan en esta técnica para el tratamiento del linfedema de extremidad superior. Obtienen un colgajo cutáneo que incluye ganglios linfáticos de la región inferior abdominal próxima a la ingle y los trasplantan a la región axilar, donde presumiblemente existe un bloqueo de la circulación linfática. Lin y colaboradores<sup>76</sup> han empleado una técnica similar, pero el colgajo ha sido transferido a la región de la muñeca. Así mismo en los últimos años están surgiendo zonas donantes alternativas (colgajos submental <sup>77</sup>, supraclavicular <sup>78</sup>, torácico lateral...) con el fin de evitar la potencial morbilidad a nivel de extremidad inferior en la transferencia de ganglios linfáticos inguinales<sup>79,80</sup>.

El concepto de esta técnica se basa en la linfangiogénesis que se origina entre el tejido microvascular rico en ganglios linfáticos y la región receptora afecta de linfedema. Se cree que la transferencia de ganglios linfáticos sanos producirán factor C de crecimiento endotelial vascular, que estimula la linfangiogénesis y nuevas conexiones entre los vasos linfáticos proximal y distal. Mediante esta neolinfangiogénesis se pretende restaurar la circulación linfática. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el concepto de neo-linfangiogenesis tiene muchos puntos débiles. El conocimiento acerca de la reproducibilidad y predictibilidad de esta técnica es pobre, pueden influir muchos factores tales como la localización anatómica de los ganglios linfáticos, la variedad de posibles

zonas donantes y factores que definen el posible by-pass intra-ganglionar fisiológico. De hecho no existen datos veraces que confirmen que los vasos linfáticos se regeneran desde los ganglios transferidos. Por tanto, serán necesarias más investigaciones para entender los mecanismos implicados y valorar la efectividad de la técnica.

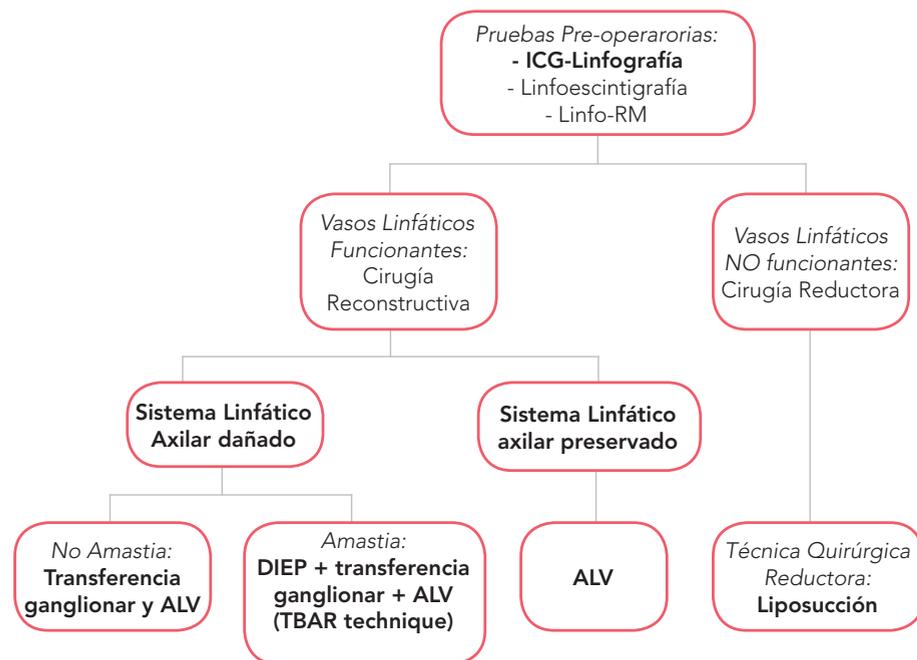
#### 1.4.2.2.3. Tratamiento quirúrgico combinado <sup>51</sup>

En el manejo quirúrgico del linfedema es crucial individualizar el tratamiento para cada paciente, independientemente del estadio clínico del linfedema y su evolución en el tiempo. Un estudio pre-operatorio completo permite determinar cuál es la opción terapéutica más efectiva en función de los hallazgos. Los resultados obtenidos por ICG-L, L-RM y LS nos muestran el estado del sistema linfático a tiempo real y nos permiten tomar la decisión terapéutica apropiada. La tendencia actual no es utilizar una sola técnica quirúrgica en el tratamiento de linfedema, sino que tras analizar el estado funcional y morfológico del sistema linfático, ofrecer la combinación adecuada de las diferentes técnicas para poder ofrecer tratamiento a todos los niveles de la enfermedad.

El algoritmo de acción terapéutica conocido como BLAST (*Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment*) (Figura 24) resume la tendencia actual en el tratamiento quirúrgico del linfedema de extremidad superior secundario a cáncer de mama y se basa en:

1. Si el estudio mediante ICG-L y L-RM nos muestra que no hay evidencia de canales linfáticos funcionantes y el linfedema es avanzado y sin fóvea, la indicación terapéutica es la técnica reductora de liposucción basada en la técnica de *H. Brorson*.
2. Si el estudio mediante ICG-L y L-RM nos muestra que no hay evidencia de canales linfáticos funcionantes y existe fóvea, hay que llevar a cabo terapia de rehabilitación intensiva para revalorar posteriormente la posibilidad de técnica quirúrgica reductora.

3. Si el estudio mediante ICG-L y L-RM nos muestra que hay evidencia de canales linfáticos funcionantes, optamos por una técnica reconstructiva en función del daño localizado en el sistema linfático:
- Si el sistema linfático axilar no está dañado, indicaremos cirugía de ALV a nivel de la extremidad afecta.
  - Si el sistema linfático axilar está dañado, indicaremos cirugía de autotransplante de ganglios linfáticos en la región axilar tras la liberación y resección del tejido fibrótico e irradiado de región axilar. Esta técnica se complementará con cirugía de ALV a nivel de la extremidad.
  - Si la paciente precisa tratamiento simultáneo de reconstrucción mamaria y linfedema, se indicará la técnica TBAR (*Total Breast Anatomy Restoration*) que consiste en la reconstrucción mamaria mediante colgajo de perforantes tipo DIEAP que incluirá ganglios linfáticos que se trasplantarán en la axila. Al mismo tiempo se complementará con ALV a nivel distal de la extremidad.



**Figura 24:** Algoritmo BLAST para el manejo quirúrgico del linfedema secundario de extremidad superior.

Cuando se indica la técnica quirúrgica apropiada para cada paciente según el grado de lesión de su sistema linfático, se puede mejorar clínicamente el grado de linfedema y los síntomas subjetivos. Los mejores resultados se obtienen cuando el tratamiento reconstructivo microquirúrgico se lleva a cabo en estadios precoces de la enfermedad, siempre que un estudio preoperatorio preciso nos confirme una funcionalidad mínima del sistema linfático, condición necesaria para llevar a cabo cirugía reconstructiva mediante ALV y/o transferencia de ganglios linfáticos. Por el contrario, aquellos pacientes con fibrosis importante de la extremidad y sin funcionalidad del sistema linfático se beneficiarán de procedimientos reductores como la liposucción.

#### 1.4.2.3. Cirugía preventiva del linfedema

En la actualidad se están introduciendo técnicas quirúrgicas de prevención del linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama. Dichas técnicas tienen el objetivo de restituir de forma inmediata las alteraciones anatómicas derivadas de la cirugía oncológica del cáncer de mama. Se basan en reemplazar los ganglios linfáticos resecaos por otros ganglios vascularizados obtenidos de una región donante y que se conectan a la red linfática del brazo mediante sutura directa a los canales aferentes. Así mismo también se pueden llevar a cabo ALV, localizando y preservando durante el proceso de disección axilar, vasos linfáticos aferentes que provienen del brazo<sup>81,82</sup>. Esta reconstrucción funcional y fisiológica preventiva es una oportunidad excelente para evitar el desarrollo de linfedema. Sin embargo, sólo aquellas pacientes con factores de riesgo tales como la obesidad y que presenten un patrón de sistema linfático insuficiente determinado pre-operatoriamente por ICG-L podrán beneficiarse de este procedimiento preventivo.



2

HIPÓTESIS Y  
OBJETIVOS

---

## 2.1. HIPÓTESIS

---

El estudio pre-operatorio mediante ICG-L y L-RM es un método de mapeo fiable para localizar con exactitud los vasos linfáticos funcionantes, que serán seleccionados para llevar a cabo la cirugía de anastomosis linfático-venosas en pacientes afectados de linfedema.

---

## 2.2. OBJETIVOS GENERALES:

---

Para poder demostrar la hipótesis se han realizado los estudios necesarios con los siguientes objetivos:

- Demostrar el valor de la L-RM y la ICG-L como pruebas de diagnóstico pre-operatorio, para la localización de los vasos linfáticos funcionantes.
- Demostrar que los hallazgos clínicos se corresponden con la información aportada por la L-RM y la ICG-L.
- Demostrar que los vasos linfáticos localizados son funcionantes y permiten llevar a cabo una anastomosis linfático-venosa permeable.
- Proponer un algoritmo para la planificación pre-operatoria de las anastomosis linfático-venosas.



3

MATERIAL  
Y MÉTODOS

El presente estudio prospectivo se ha desarrollado a partir de información obtenida de los datos aportados por la L-RM y la ICG-L pre-operatorias, realizada en 82 pacientes que han sido intervenidos mediante la técnica quirúrgica de ALV para el tratamiento de linfedema, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Clínica Planas a partir del año 2010 hasta Junio 2015.

La base de datos a partir de la cual se obtuvo la información para la realización del estudio fue diseñada una vez creada la hipótesis de trabajo y cumplimentada en tres tiempos:

1. Durante el análisis de las imágenes de la L-RM, un único radiólogo y un único cirujano plástico obtuvieron los datos referentes a la información aportada por dicha exploración.
2. En el pre-operatorio inmediato, se rellenó la información referente a la ICG-L.
3. Durante el proceso quirúrgico, se cumplimentaron los datos referentes a los hallazgos intra-operatorios.

Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se dispuso de la siguiente información:

- N° de historia clínica
- Nombre y apellidos
- Edad en el momento de la realización de la cirugía de anastomosis linfático-venosas
- Peso
- Talla
- Posibles factores de riesgo:
  - Tabaco
  - Diabetes Mellitus
  - Tratamiento previo con RT

- Ganglios linfáticos de post-vaciamiento axilar positivos
- Número de episodios de linfangitis
- Antecedente y tipo de reconstrucción mamaria
  - Localización de linfedema:
    - Extremidad superior derecha
    - Extremidad superior izquierda
    - Extremidad inferior derecha
    - Extremidad inferior izquierda
  - Causa de linfedema
    - Estadio de Linfedema (según la clasificación de la *International Society of Lymphology* – ver pág 31 Diagnóstico de Linfedema-): grados I,II y III
    - Patrón obtenido por ICG-L:
      - Lineal
      - Splash
      - Stardust
      - Difuso
      - Lineal / Splash
      - Lineal / Stardust
    - Fecha de realización de la cirugía de linfedema
    - Tipo de cirugía:
      - ALV
      - ALV + TGL
      - ALV + DIEAP-TGL
    - Características de las coordenadas obtenidas por la L-RM:
      - Calibre
      - Profundidad

- Concordancia entre la coordenada obtenida por la L-RM y la información aportada por la ICG-L
- Cirugía: Sí / No
- Calibre intra-operatorio del vaso linfático localizado
- Posibilidad de realizar ALV:
  - Sí
  - No, por vaso linfático ausente
  - No, por ausencia de venas o vaso linfático esclerótico
- Tipo de anastomosis:
  - Flujo directo
  - Flujo reverso

Tras una evaluación clínica detallada del paciente afecto de linfedema, es esencial un diagnóstico adecuado mediante pruebas de imagen para poder seleccionar a aquellos pacientes que todavía poseen un sistema linfático con una mínima funcionalidad. Para poder establecer este diagnóstico se llevó a cabo una prueba de imagen diagnóstica, ICG-L, que nos permitió reconocer de forma fiable un sistema linfático funcional. A los pacientes candidatos a cirugía reconstructiva, se les llevó a cabo la técnica de ALV que podía asociarse o no a otras técnicas como la TGL o DIEAP-TGL.

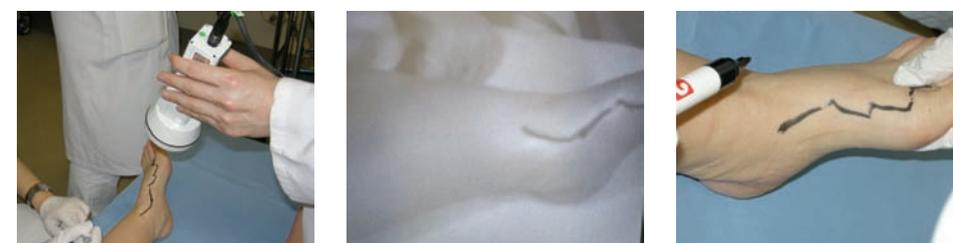
En todos los pacientes candidatos a cirugía de ALV se procedió de la misma manera:

- Se realizó L-RM diagnóstica aproximadamente 1-4 semanas antes de la cirugía. Las imágenes fueron analizadas a posteriori y de forma conjunta por un cirujano plástico y un radiólogo.
- Se realizó ICG-L pre-operatoria el día antes de la cirugía y ese mismo día se transfirió también la información obtenida por la L-RM sobre la

superficie cutánea de la extremidad afectada. De esta manera se obtuvo el mapa que permitió establecer la estrategia quirúrgica.

- El día de la cirugía se llevó a cabo la técnica de ALV asociada o no a otras técnicas reconstructivas como la TGL o DIEAP-TGL.

La ICG-L se realizó mediante la utilización del dispositivo Photodynamic Eye (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japan), el cual está equipado con una cámara CCD que funciona como detector con un diodo emisor de luz (LED) de 760 nm<sup>83</sup> (Figuras 25-27). Esta prueba consiste en la inyección subcutánea en los espacios interdigitales de 0.2-0.4 ml de tinta ICG (Diagnogreen 0,5%) utilizada como agente trazador óptico. En el estudio pre-operatorio sólo se realizó en la extremidad afectada de linfedema, mientras que cuando la prueba se utilizó con fines diagnósticos para seleccionar los pacientes candidatos a cirugía reconstructiva se realizó de forma bilateral para poder comparar ambas extremidades. El ICG es capturado y transportado por los canales linfáticos funcionantes, los cuales, gracias a la cámara de infrarrojos, se visualizan como líneas fluorescentes en un monitor.



**Figura 25:** Imagen que muestra la utilización de la cámara de infrarrojos del dispositivo PDE, que permite trazar el mapa del sistema linfático a tiempo real.

**Figura 26:** Imagen del monitor que muestra una línea fluorescente que corresponde a un canal linfático funcionante.

**Figura 27:** Imagen del mapa del sistema linfático que trazamos a nivel de la superficie cutánea de la extremidad.

Pre-operatoriamente, ICG-L aporta información del grado de lesión del sistema linfático. Se puede visualizar el número y apariencia (sinuosa,

tortuosa, lineal...) de los vasos linfáticos y la presencia de flujo dérmico retrógrado, y así mismo comparar con la extremidad no afecta, en casos de linfedema unilateral. Cuando ICG es captada por un vaso linfático y transportada de distal a proximal significa que ese canal linfático mantiene la contractibilidad y conserva funcionalidad. En estos casos, se ofrece una técnica quirúrgica reconstructiva. La ICG- L se repite el día antes de la cirugía para trazar a tiempo real el mapa del sistema linfático funcionando sobre la superficie cutánea de la extremidad. A pesar de su fiabilidad y múltiples ventajas, el inconveniente de la ICG-L es que sólo nos permite visualizar linfáticos superficiales localizados no más allá de 1,5 – 2 cm de profundidad respecto a la superficie cutánea. Además en algunos casos puede dar falsos negativos debido a que técnicamente la información que aporta no es siempre reproducible. Es decir, es posible que en un mismo paciente con una ICG-L diagnóstica positiva, se obtenga una ICG-L preoperatoria negativa o no informativa. Y esto se debe a condiciones técnicas como el manejo de la luz al utilizar la cámara de infrarrojos o a no esperar el tiempo necesario para visualizar los vasos linfáticos funcionantes, o bien a un agravamiento del linfedema. Para contrarrestar estos inconvenientes, la información de ICG-L es complementada con la aportada por la L-RM, prueba que carece de estas limitaciones.

La técnica de la L-RM usada en nuestro estudio se basa en secuencias 3D gradiente eco potenciadas en T1 con supresión de grasa con una matriz de 320 x 380, fov de 30 x 30 cm, tiempo de repetición 8 ms y tiempo de eco 4.2 ms, ángulo de inclinación de 80 grados y tiempo de adquisición de unos 2 minutos, que permite visualizar los vasos linfáticos. Se realizan 3 adquisiciones en estaciones distintas en extremidades inferiores y 2 estaciones en las extremidades superiores. Para el procesamiento e interpretación de las imágenes se suman las estaciones y se realizan reconstrucciones multiplanares (MPR) en Máxima intensidad de señal (MIP). Estas secuencias se repiten unas 3-4 veces hasta ver caer la señal dentro de los conductos linfáticos.

En las extremidades inferiores se utiliza antena de 16 canales específica para angiografía de miembros inferiores y para la extremidad superior se coloca el paciente boca abajo en posición de "superman" con varias antenas de superficie de 16 y 4 canales para cubrir toda la extremidad. Para conocer el grado y distribución del linfedema en la extremidad afecta se realizan secuencias axiales en T2 fat sat con un grosor de corte de 5 mm, campo de visión de 30 x 40 y matriz de 220 x 200, Tiempo de repetición de 4300 ms, Tiempo de eco de 45 ms y Tiempo de inversión de 150 ms.

En nuestro estudio se utiliza una resonancia magnética de 3T, la cual consigue visualizar mayor número de linfáticos con menor necesidad de contraste (MAGNETOM Verio, Siemens, Enlargen Germany) (Figura 28). La L-RM no solo ofrece imágenes de elevada resolución, sino que como la ICG-L también puede considerarse un examen funcional. El medio de contraste es transportado por canales linfáticos todavía contráctiles, que son los únicos canales potencialmente adecuados para llevar a cabo la cirugía de ALV.

Debido a cuestiones técnicas, sólo la extremidad afecta puede ser examinada en casos de afectación de extremidad superior. En cambio, sí es posible examinar ambas extremidades al mismo tiempo en casos de afectación de extremidad inferior. Para poder trazar el mapa de los canales linfáticos, se colocan marcadores (pastillas de vitamina A) en la superficie cutánea que dan alta señal en las secuencias linfográficas. Son puntos fijos predeterminados localizados a lo largo de una línea de referencia. En la extremidad superior la línea se traza desde el acromion a la base del pulgar, pasando a través de un punto central en la fosa cubital. En la extremidad inferior, la línea va desde la cresta ilíaca superior hasta la base del primer dedo del pie, pasando a través de un punto central de la rótula. Empezando desde el punto central de la fosa cubital o de la rótula (punto 0), los marcadores se colocan cada 10 cm a lo largo de la línea de referencia.



**Figura 28:** Imagen de RM 3T (MAGNETOM Verio, Siemens, Enlargen Germany) con una paciente afecta de linfedema en extremidad inferior derecha, a la que se le va a realizar estudio.

Después de la inyección intradérmica de 0.8 ml de un medio de contraste que contiene gadobenate dimeglumine (MultiHance®, Bracco, Italy) y 0.2 ml de Scandinebisa en los espacios interdigitales y en la base del primer dedo, se pueden visualizar vasos linfáticos profundos y superficiales, y a veces también ganglios linfáticos.

Las imágenes obtenidas son analizadas desde un punto de vista morfológico y topográfico y permiten obtener reconstrucciones 3D de la extremidad completa visualizando tanto el sistema superficial como el profundo. Se obtiene información a cerca del tamaño de los vasos, apariencia, localización, profundidad en relación al tejido subcutáneo, presencia de *dermal back flow*, etc. La información obtenida no sólo ofrece una valoración global del sistema linfático de la extremidad, sino que también contribuye a seleccionar el canal linfático más adecuado

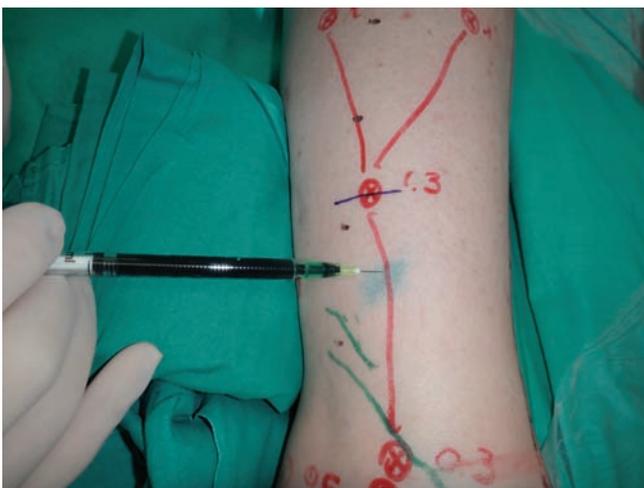
para la ALV. Los canales linfáticos óptimos para ALV se localizan lo más proximal posible, y tienen buen calibre y una apariencia lineal o más o menos sinuosa. Pueden ser distales respecto a un área de *dermal back flow* (signo de obstrucción linfática) (Figura 29).



**Figura 29:** Imagen de L-RM con reconstrucción 3D en MIP de una paciente afecta de linfedema secundario de extremidad superior izquierda. Se visualizan numerosos canales linfáticos de aspecto sinuoso que ascienden desde la mano, hacia región cubital y desde aquí cruzan el antebrazo hasta alcanzar la región medial del brazo. A nivel del dorso de la mano, región dorso cubital del antebrazo y codo se observan áreas de *dermal back flow*.

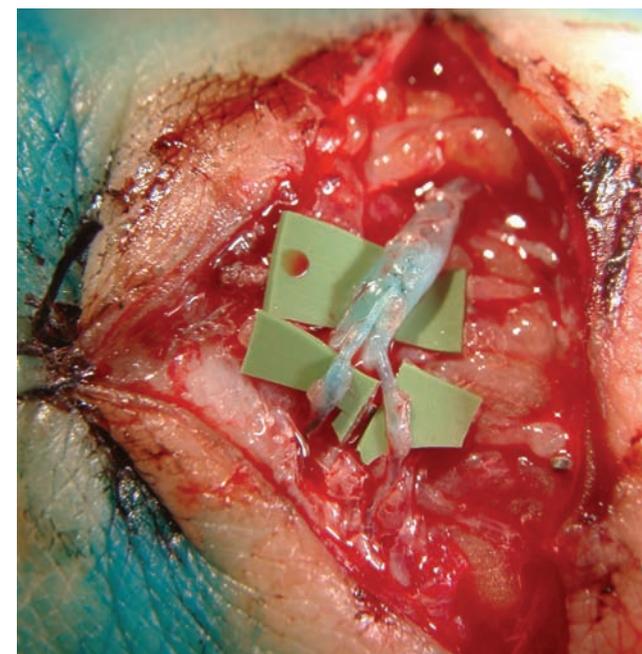
La evaluación conjunta de las imágenes por un mismo radiólogo y un mismo cirujano plástico permite obtener un par de coordenadas para cada vaso linfático seleccionado. Los valores de las coordenadas se establecen en relación a los marcadores hiper-intensos previamente colocados a lo largo de la extremidad afecta. En visión axial también es posible medir el calibre y la profundidad del vaso linfático en el espesor del tejido subcutáneo. Todos los datos se transcriben y almacenan en un CD convencional, lo cual permite la posibilidad de revisar las imágenes en el mismo quirófano. Los datos de las coordenadas son transferidos a la superficie cutánea el día antes de la intervención y después de haber realizado ICG-linfografía.

La técnica quirúrgica de ALV se lleva a cabo normalmente bajo anestesia general para evitar el discomfort para el paciente debido a la duración de la cirugía. Basándonos en el mapa trazado en la extremidad gracias a la información combinada de ICG-L y L-RM, se puede saber exactamente la localización de los vasos linfáticos funcionantes más adecuados para la cirugía de ALV. Desde el punto de vista estratégico se escogen las localizaciones más proximales con el fin de derivar vasos linfáticos que recluten linfa de una mayor región anatómica. En los puntos cutáneos seleccionados, se inyecta a nivel subdérmico una pequeña cantidad de anestésico local con epinefrina que reduce el sangrado y facilita la cirugía. También se inyecta 0.1-0.2 ml de tinta *Patent V Blue* a unos 2 cm distal a la incisión cutánea planificada (Figura 30). Cuando esta tinta linfotrópica es captada por los vasos linfáticos (se une a la albúmina y se excreta por la orina y bilis), se facilita al cirujano la localización y disección de dichos vasos linfáticos y la posterior comprobación de la permeabilidad de la anastomosis.



**Figura 30:** Inyección subdérmica de *Blue Patent Dye* a nivel distal del punto planificado para ser intervenido.

A continuación se inicia la incisión cutánea de 2-4 cm de longitud y se localiza el canal linfático, el cual es cuidadosamente disecado y anastomosado de forma término-lateral (Figura 31) o término-terminal (Figura 32) con una vénula o vena subdérmica de calibre similar (0,5-0,8 mm), mediante suturas de 11 y 12-0 y bajo magnificación microscópica (Figuras 33-35).



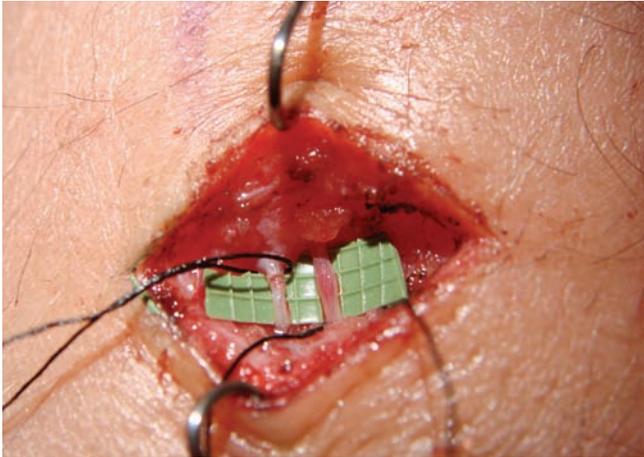
**Figura 31:** Imagen de dos vasos linfáticos anastomosados de forma término-lateral con una vena, la cual al ser de mayor calibre no permitía una anastomosis término-terminal. Se observa como el *Blue Patent Dye* circula por la vena, lo cual es un signo de permeabilidad de las ALV.



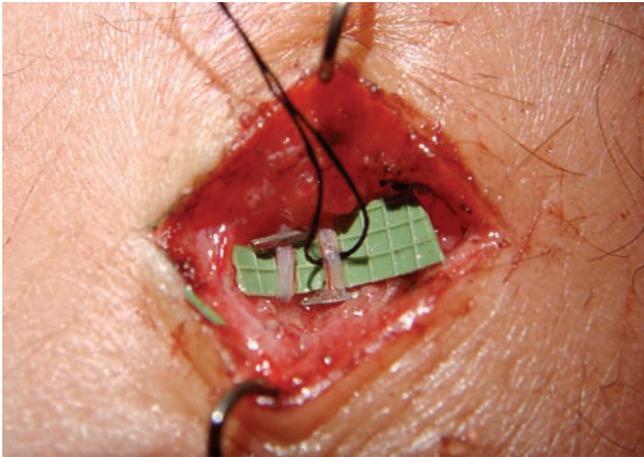
**Figura 32:** Imagen de una incisión cutánea donde se han llevado a cabo 5 ALV término-terminales.

Los vasos linfáticos funcionantes tendrán una apariencia traslúcida, mientras que los lesionados y no aptos para ALV, estarán con frecuencia dilatados, escleróticos y débilmente teñidos o con ausencia de *Blue Patent*. Las vénulas subdérmicas de pequeño tamaño permiten llevar a cabo anastomosis T-T de forma eficaz ya que suelen tener menor presión que los vasos linfáticos, minimizando de esta manera el riesgo de flujo retrogrado y posible trombosis<sup>84</sup>. A pesar de que hay que tener en cuenta que la probabilidad de trombo intraluminal es muy baja, incluso después

de la manipulación quirúrgica. Esto se debe a la baja concentración de proteínas de coagulación en la linfa periférica.



**Figura 33:** Imagen de una incisión cutánea que muestra un vaso linfático y una vénula subdérmica, preparados para la ALV.



**Figura 34:** Imagen tras la colocación de un microclip vascular a nivel distal de la vénula y a nivel proximal del vaso linfático, para después proceder a la vasotomía e inicio de la ALV.



**Figura 35:** Imagen de una ALV termino-terminal mediante suturas de 11-0.

Post-operatoriamente, la extremidad se mantiene en reposo y elevada y se administran dilatadores vasculares (prostaglandina E1) durante 4 días. 4 o 5 horas después de la cirugía ocasionalmente se produce un eritema de la extremidad afectada, debido a flujo reverso desde el sistema venoso al sistema linfático. Esta situación se revierte espontáneamente en 4 días aproximadamente (Figuras 36-38). La necesidad de mantener el uso de manguitos y de TDC será valorada de forma individualizada al mes de la intervención.



**Figura 36:** Imagen pre-operatoria de paciente afectado de linfedema grado II avanzado en extremidad superior izquierda.

**Figura 37 :** Imagen de eritema post-operatorio transitorio en extremidad superior izquierda secundario a reflujo de sangre venosa al sistema linfático tras cirugía de ALV.

**Figura 38:** Imagen de extremidades superiores a las 4 semanas post-cirugía de ALV en extremidad superior izquierda.

### Técnicas Estadísticas:

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la relación entre las características de los pacientes, de la relación de los datos aportados por la L-RM (localización, calibre y profundidad) y los hallazgos intra-operatorios, y de la relación entre los datos de las pruebas diagnósticas y la posibilidad o no de realizar la técnica quirúrgica de ALV. Así mismo y de forma indirecta, se ha analizado la validez y complementariedad de la información aportada por

L-RM con la aportada por ICG-L. A continuación se evaluó la existencia de relación entre todas estas variables y los resultados obtenidos.

Se procedió en primer lugar a llevar a cabo un estudio descriptivo de las diferentes variables analizadas. La existencia de relación entre variables cualitativas se realizó con un test de Chi-cuadrado o un test exacto de Fisher en función de las condiciones de aplicación. En el caso de variables cualitativas ordenadas se utilizó el test de asociación lineal para la valoración de las variables. La comparación entre los valores de variables continua en función de una variable cualitativa se llevó a cabo utilizando el Student-t test o un test de ANOVA en función del número de categorías de la variable cualitativa. Se consideraron como significativos valores de  $P < 0.05$ .

El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS 17.0.



RESULTADOS

Se realizaron un total de 82 procedimientos quirúrgicos mediante la técnica quirúrgica de ALV, en 82 pacientes. En 4 pacientes se llevó a cabo de forma bilateral, es decir en ambas extremidades, de manera que se intervinieron un total de 86 extremidades. A efectos de evaluación de las variables relacionadas con los resultados, se consideraron la totalidad de las extremidades intervenidas como casos independientes.

### Descripción de la población de estudio:

En nuestro estudio se analizaron los datos de 82 pacientes (77 mujeres y 5 varones) cuya edad media en el momento de realizar la cirugía fue de 45.5 años, tal como se muestra en la Figura 39.

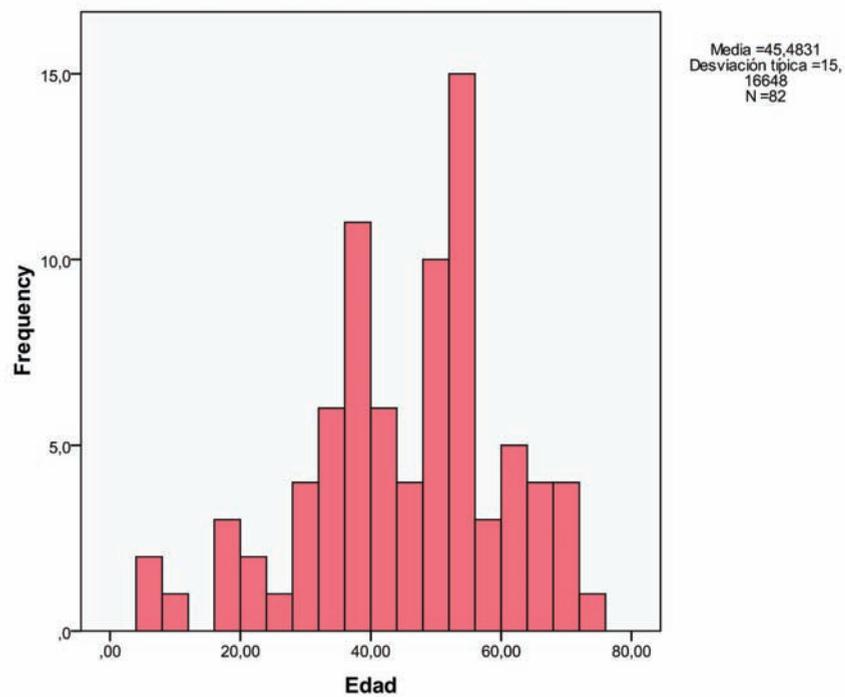
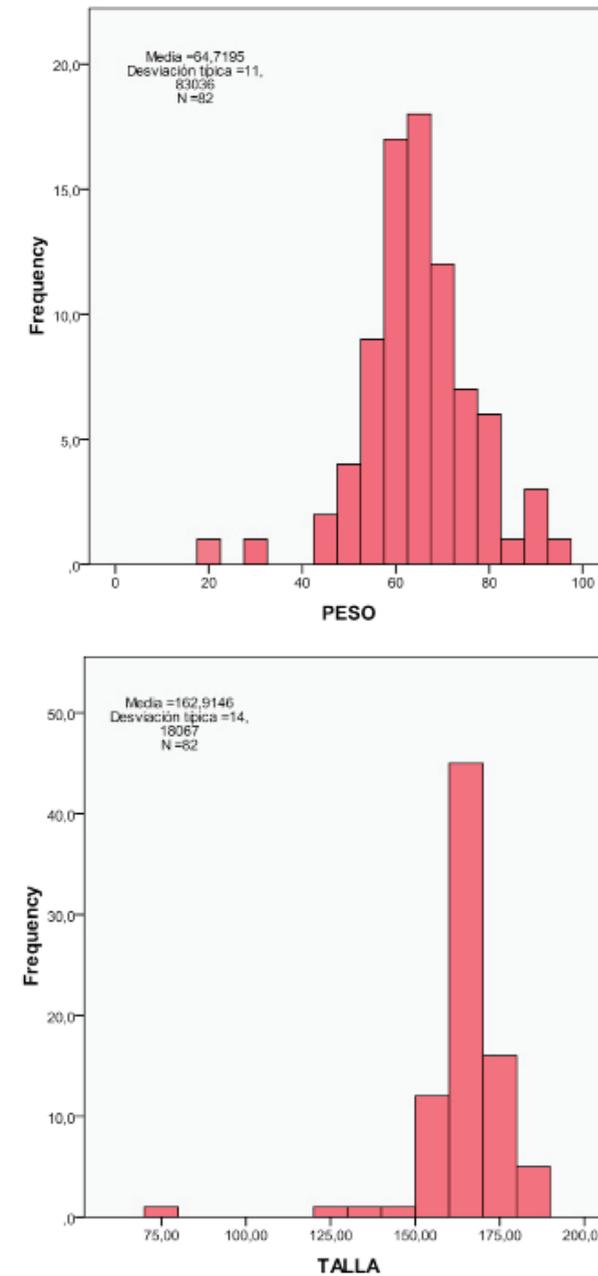


Figura 39: Distribución de la edad de los pacientes en el momento de la cirugía.

El peso, talla e IMC medio de los pacientes en el momento de la cirugía fue respectivamente de 64,7 kg, 162,9 cm y 23,8 y se detalla en las Figuras 40, 41 y 42:



Figuras 40 y 41: Distribución de la edad y peso de los pacientes en el momento de la cirugía.

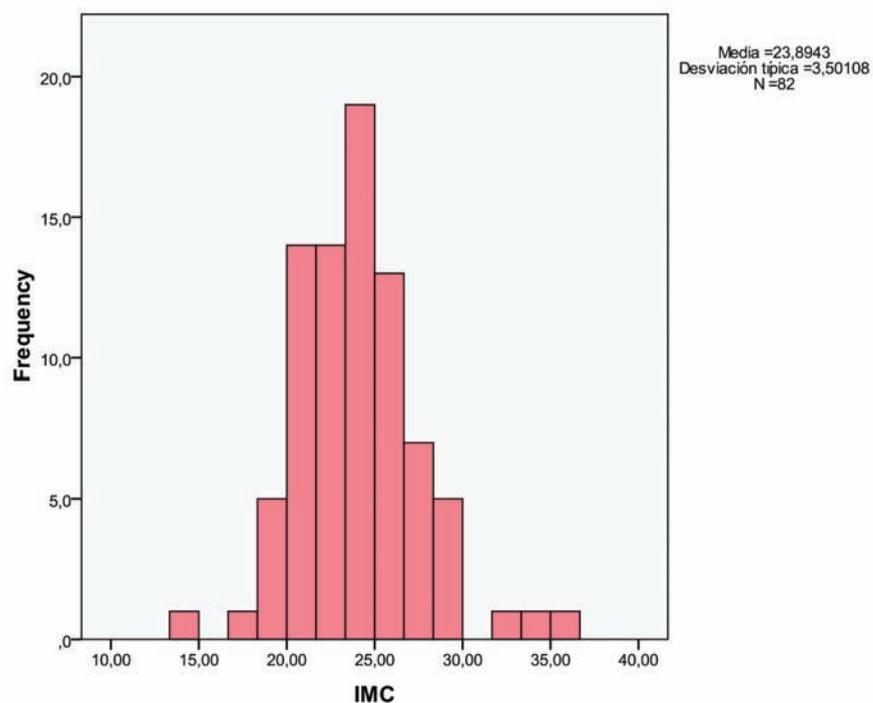


Figura 42: Distribución del IMC de los pacientes en el momento de la cirugía.

El mayor porcentaje de pacientes estaban afectados de linfedema secundario (74,3%). Y la principal causa de linfedema secundario fue oncológica (70,7%).

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
Primario	21	25,6
Secundario oncológico	58	70,7
Secundario no oncológico	2	2,4
Secundario traumático	1	1,2
Total	82	100,0

Figura 43: Distribución de los pacientes según la etiología del linfedema.

El linfedema se encontraba localizado en extremidades superiores en mayor porcentaje, 60,5%, tal como muestra la Figura 44:

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Superior derecha	27	31,4
Superior izquierda	25	29,1
Inferior izquierda	16	18,6
Inferior derecha	18	20,9
Total	86	100,0

Figura 44: Distribución de los pacientes según la localización del linfedema.

Existieron diferencias significativas en la etiología del linfedema en función de su localización en las extremidades superiores o inferiores (Chi-cuadrado,  $P=0.0001$ ). Los linfedemas primarios aparecieron de forma preferente en la extremidad inferior (56,7%), mientras que los secundarios afectaban sobretodo a extremidad superior (92,3%). Esto se debe a que la primera causa de linfedema en nuestro medio es por cáncer de mama, hecho que explica que en nuestra serie el mayor porcentaje de casos de linfedema sea secundario y afecte a extremidades superiores.

Localización	Causa linfedema	Causa linfedema		Total
		Primario	Secundario	
Superior	Primario	4	48	52
	Secundario	7,7%	92,3%	100,0%
Inferior	Primario	17	13	30
	Secundario	56,7%	43,3%	100,0%
Total	Primario	21	61	82
	Secundario	25,6%	74,4%	100,0%

Figura 45: Tabla de contingencia Localización. \* Causa de linfedema.

Un 4,9% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de linfedema, tal como muestra la siguiente Figura 46.

Antecedentes familiares	Frecuencia	Porcentaje
Si	4	4,9
No	78	95,1
Total	82	100,0

**Figura 46:** Distribución de los pacientes según antecedentes familiares de linfedema.

Al analizar la relación entre los antecedentes familiares y la etiología del linfedema, se observó que existían diferencias significativas en la frecuencia de antecedentes familiares entre los pacientes con linfedema primario y secundario (Test exacto de Fisher, P=0.05). A pesar de que pocos pacientes con linfedema primario tenían antecedentes familiares conocidos de linfedema (sólo 14,3%), sí había diferencias significativas en relación a los pacientes con linfedema secundario.

Causa linfedema		Antecedentes familiares		Total
		Si	No	
Causa linfedema	Primario	3 14,3%	18 85,7%	21 100,0%
	Secundario	1 1,6%	60 98,4%	61 100,0%
Total		4 4,9%	78 95,1%	82 100,0%

**Figura 47:** Tabla de contingencia Causa de linfedema. \* Antecedentes familiares.

Se analizaron diferentes variables que podían estar relacionadas con la aparición y empeoramiento de linfedema: tabaco, episodios de linfangitis, RT asociada, ganglios post-vaciamiento positivos y antecedente de

reconstrucción mamaria. La mayoría de pacientes de nuestro estudio eran no fumadores (91,5%).

Tabaco	Frecuencia	Porcentaje
Fumador	7	0,5
No Fumador	75	91,5
Total	82	100,0

**Figura 48:** Distribución de los pacientes según sean o no fumadores.

El 64,6% de los pacientes no había sufrido ningún episodio de linfangitis, el 20,7% menos de 2 episodios y el 14,6% había tenido más de 2 linfangitis.

Episodios de linfangitis	Frecuencia	Porcentaje
No	53	64,6
≤ 2	17	20,7
> 2	12	14,6
Total	82	100,0

**Figura 49:** Distribución de los pacientes según el antecedente de episodios de linfangitis.

El 56,1% de la muestra había recibido RT, mientras que el 43,9% no presentaba el antecedente de RT.

Antecedente de RT	Frecuencia	Porcentaje
Si	46	56,1
No	36	43,9
Total	82	100,0

**Figura 50:** Distribución de los pacientes según hayan recibido RT previa.

El 76,8% de pacientes no presentaba antecedente de ganglios post-vaciamiento positivos.

Ganglios post-vaciamiento +	Frecuencia	Porcentaje
SI	19	23,2
No	63	76,8
Total	82	100,0

**Figura 51:** Distribución de los pacientes según presenten o no antecedente de ganglios positivos post-vaciamiento.

La mayor parte de los pacientes no habían recibido reconstrucción mamaria (70,7%). Aquellas pacientes que sí habían sido reconstruidas, se les había reconstruido principalmente con colgajos de perforantes (17,1%).

Reconstrucción mamaria	Frecuencia	Porcentaje
No	58	70,7
Sí: colgajo de perforantes	14	17,1
Sí: colgajo muscular	3	3,7
Sí: implantes	2	2,4
Sí: colgajo muscular + implante	5	6,1
Total	82	100,0

**Figura 52:** Distribución de los pacientes según hayan sido o no intervenidos de reconstrucción de mama.

Cuando se analizaron estas variables en la subpoblación de pacientes afectas de linfedema secundario a cirugía oncológica, se observó que el porcentaje de pacientes que había recibido RT era superior (79,3%). Sin embargo, se observó que sólo había un ligero aumento del porcentaje de ganglios post-vaciamiento positivos (32,8%) y de antecedente de reconstrucción mamaria (39,6%).

Antecedente de RT	Frecuencia	Porcentaje
SI	46	79,3
No	12	20,7
Total	58	100,0

**Figura 53:** Distribución de los pacientes afectos de linfedema secundario de origen oncológico en función de si habían recibido RT previa.

Ganglios positivos	Frecuencia	Porcentaje
SI	19	32,8
No	39	67,2
Total	58	100,0

**Figura 54:** Distribución de los pacientes afectos de linfedema secundario de origen oncológico en función de si los ganglios post-vaciamiento habían resultado positivos.

Reconstrucción mamaria	Frecuencia	Porcentaje
No	35	60,3
Sí: colgajo de perforantes	14	24,1
Sí: colgajo muscular	3	5,2
Sí: implantes	2	3,4
Sí: colgajo muscular + implante	4	6,9
Total	58	100,0

**Figura 55:** Imagen de una figura de cera del Museo "La Specola", Firenze, que data de 1771 y donde se observa el sistema circulatoria linfático y vascular de cara, extremidad superior y tórax.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes según el grado de linfedema. Esta clasificación en grado I, II y III se corresponde con la clasificación establecida por la *International Society of Lymphology* (ver página 52 Diagnóstico de Linfedema). En nuestra muestra la mayoría de pacientes (73,2%) presentaban un linfedema estadio II.

Estadio de linfedema	Frecuencia	Porcentaje
I	8	9,8
II	60	73,2
III	14	17,1
Total	82	100,0

Figura 56: Distribución de los pacientes según el grado de linfedema.

Debido a que en la literatura se ha relacionado IMC y episodios de linfangitis como posibles factores de riesgo asociados a aparición y empeoramiento de linfedema<sup>85</sup>, se analizaron posibles relaciones entre el estadio de linfedema y dichas variables.

Estadio	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mín.	Máx.
				Límite inferior	Límite superior		
I	8	22,1273	1,88273	20,5533	23,7013	19,38	24,91
II	60	24,0418	3,00653	23,2651	24,8184	18,37	34,24
III	14	24,2720	5,59159	21,0435	27,5005	13,89	35,16
Total	82	23,8943	3,50108	23,1250	24,6636	13,89	35,16

Figura 57: Tabla de Contingencia Estadio linfedema\* IMC.

En nuestra muestra no se observaron diferencias en el IMC en función del estadio de linfedema (Test de ANOVA,  $p=0.319$ ). A pesar de que está demostrada la relación entre obesidad y linfedema<sup>34</sup>, en nuestra serie no se observa dicha relación debido a que consideramos imprescindible una normalización de peso previa a la cirugía. De esta manera la paciente se somete a la cirugía en la mejor de las condiciones posibles y en consecuencia es cuando se pueden conseguir los mejores resultados.

		Episodios linfangitis			Total
		No	1 o 2	Más de 2	
Estadio Linfedema	I	7 87,5%	1 12,5%	0 ,0%	8 100,0%
	II	39 65,0%	14 23,3%	7 11,7%	60 100,0%
	III	7 50,0%	2 14,3%	5 35,7%	14 100,0%
Total		53 64,6%	17 20,7%	12 14,6%	82 100,0%

Figura 58: Tabla de contingencia Estadio linfedema \* Episodios linfangitis.

En cambio sí se observó una tendencia a la asociación entre el número de episodios de linfangitis y el estadio de linfedema (Test de asociación lineal  $p=0.028$ ). El 87,5% de pacientes en estadio I nunca habían tenido un episodio de linfangitis mientras que el 35% de pacientes en estadio II y el 50% de pacientes en estadio III habían tenido como mínimo un episodio de linfangitis.

El estudio con ICG-L se realizó pre-operatoriamente en cada paciente y se diseñó un patrón que significaba la imagen del estado funcional del sistema linfático. Un patrón lineal indicaba un sistema linfático funcionando, mientras que un patrón no lineal indicaba ausencia de funcionalidad. El patrón no lineal se subclasificó en splash, stardust y diffuse en función de la gravedad del linfedema<sup>83</sup>. Existe la posibilidad de que en un mismo paciente se observen patrones mixtos.

Patrón de ICG-L	Frecuencia	Porcentaje
Lineal	15	18,3
No lineal: Splash	2	2,4
No lineal: Stardust	5	6,1
No lineal: Diffuse	8	9,8
Lineal - Splash	41	50,0
Lineal - Stardust	11	13,4
Total	82	100,0

Figura 59: Distribución de los pacientes en función del patrón obtenido en el estudio de ICG-L.

La mayoría de nuestros pacientes tenían un patrón lineal (81,7%), ya sea de forma lineal pura o con patrón mixto asociado a patrón splash o stardust. Esto significaba que la ICG-L había demostrado la funcionalidad del sistema linfático en la mayoría de los pacientes de nuestro estudio.

Cuando se analizó la relación del estadio del linfedema en función del patrón obtenido por ICG-L, se observó que existían diferencias significativas (Test exacto de Fisher,  $p=0.0001$ ). En el estadio I había el mayor porcentaje de patrón lineal (75%) mientras que no existía en el patrón III. En el estadio II el 63,5% presentaban un patrón mixto (splash-stardust), mientras que el patrón difuso se encontraba en mayor porcentaje (33%) en estadio III.

			Estadio			Total
			I	II	III	
ICG-L	Linear	Recuento	6	9	0	15
		% dentro de ICG-L	40,0%	60,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Estadio	75,0%	14,3%	0,0%	17,4%
	Splash	Recuento	0	2	0	2
		% dentro de ICG-L	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Estadio	0,0%	3,2%	0,0%	2,3%
	Stardust	Recuento	0	4	1	5
		% dentro de ICG-L	0,0%	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de Estadio	0,0%	6,3%	6,7%	5,8%
	Diffuse	Recuento	1	2	5	8
		% dentro de ICG-L	12,5%	25,0%	62,5%	100,0%
		% dentro de Estadio	12,5%	3,2%	33,3%	9,3%
	Linear / Splash	Recuento	1	40	3	44
		% dentro de ICG-L	2,3%	90,9%	6,8%	100,0%
		% dentro de Estadio	12,5%	63,5%	20,0%	51,2%
	Linear / Stardust	Recuento	0	6	6	12
		% dentro de ICG-L	,0%	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Estadio	,0%	9,5%	40,0%	14,0%
	Recuento	8	63	15	86	
	% dentro de ICG-L	9,3%	73,3%	17,4%	100,0%	
	% dentro de Estadio	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 60: Tabla de contingencia Estadio de linfedema \* Patrón ICG-L.

La relación también se observó al utilizar el patrón simplificado de ICG-L:

			Estadio			Total
			I	II	III	
Patrón ICG-L	Linear	Recuento	7	55	9	71
		% dentro de ICG-L-COD	9,9%	77,5%	12,7%	100,0%
No lineal	Recuento	1	8	6	15	
	% dentro de ICG-L-COD	6,7%	53,3%	40,0%	100,0%	
Total		Recuento	8	63	15	86
		% dentro de ICG-L-COD	9,3%	73,3%	17,4%	100,0%

Figura 61: Tabla de contingencia Patrón ICG \* Estadio Linfedema.

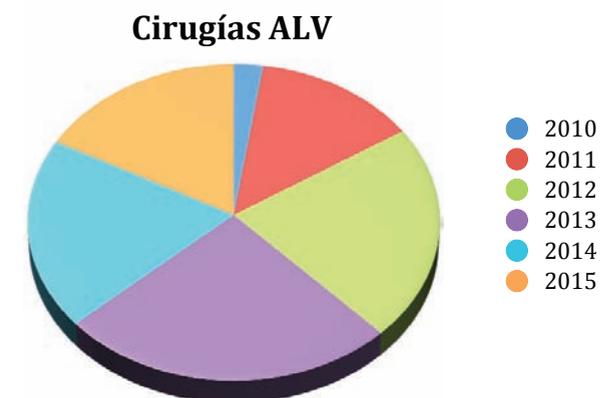
Existieron diferencias en el estadio de linfedema en función del patrón de ICG-L en el límite de la significación estadística (Test exacto de Fisher,  $p=0.058$ ). Es decir, el 81,7% de los pacientes que se intervinieron tenían un sistema linfático funcional demostrado por un patrón lineal obtenido de ICG-L y la mayoría, 73,3%, se encontraban en un estadio II de linfedema. Estos datos ratifican la importancia del estudio pre-operatorio funcional y la selección adecuada de los pacientes para llevar a cabo cirugía de ALV.

### Descripción de los procedimientos quirúrgicos

Teniendo en cuenta que el presente estudio finalizó en Junio 2015, la Figura 61 muestra el número de procedimientos quirúrgicos por año realizados a lo largo del tiempo estudiado.

Año	Frecuencia	Porcentaje
2010	2	2,4
2011	11	13,4
2012	18	22,0
2013	21	25,6
2014	16	19,5
2015	14	17,1
Total	82	100,0

Figura 61: Distribución de las cirugías según los años.



La cirugía que se llevó a cabo fue siempre ALV asociada o no a otras técnica como TGL o DIEAP-TGL. La distribución de la población según el tipo de cirugía reconstructiva para linfedema se detalla en la Figura 62, observándose que la mayoría de pacientes, 73,2%, recibieron cirugía de ALV de forma aislada:

Tipo de cirugía de linfedema	Frecuencia	Porcentaje
ALV	60	73,2
ALV + TGL	14	17,1
ALV + TGL + DIEAP	8	9,8
Total	82	100,0

Figura 62: Distribución de los pacientes en función del tipo de cirugía que habían recibido.

### Análisis de las variables obtenidas por ICG-L y L-RM:

La siguiente tabla nos muestra que la L-RM nos aportó información de 599 coordenadas (cada una de las cuales se correspondía con un vaso linfático), de las cuales se seleccionaron 351 (58,6%) para ser intervenidas.

Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Si	351	58,6
No	248	41,4
Total	599	100,0

Figura 63: Distribución de las coordenadas obtenidas por la L-RM según fueron o no seleccionadas para ser intervenidas.

La concordancia entre las coordenadas obtenidas por la L-RM y la información obtenida por la ICG-L se produjo en el 33,9%, tal como se muestra en la Figura 64:

Concordancia L-RM e ICG-L	Frecuencia	Porcentaje
Si	203	33,9
No	396	66,1
Total	599	100,0

Figura 64: Distribución de las coordenadas obtenidas por la L-RM según hubiesen coincidido o no con la información de ICG-L.

Se observaron diferencias significativas (Chi-cuadrado,  $P=0-0001$ ) en el porcentaje de coordenadas en que había concordancia L-RM e ICG-L y las que fueron intervenidas. En el 81,8% de coordenadas intervenidas existía concordancia entre L-RM e ICG-L. El 18,2% de coordenadas que no fueron intervenidas pero en las que sí había concordancia entre L-RM e ICG-L, se debe a que correspondían a un mismo canal linfático que ya había sido seleccionado en otro punto de su trayectoria para ser anastomosado.

		Cirugía		Total
		Si	No	
Concordancia L-RM - ICG-L	Si	166 81,8%	37 18,2%	203 100,0%
	No	185 46,7%	211 53,3%	396 100,0%
Total		351 58,6%	248 41,4%	599 100,0%

Figura 65: Tabla de contingencia Concordancia RM-PDE \* Cirugía.

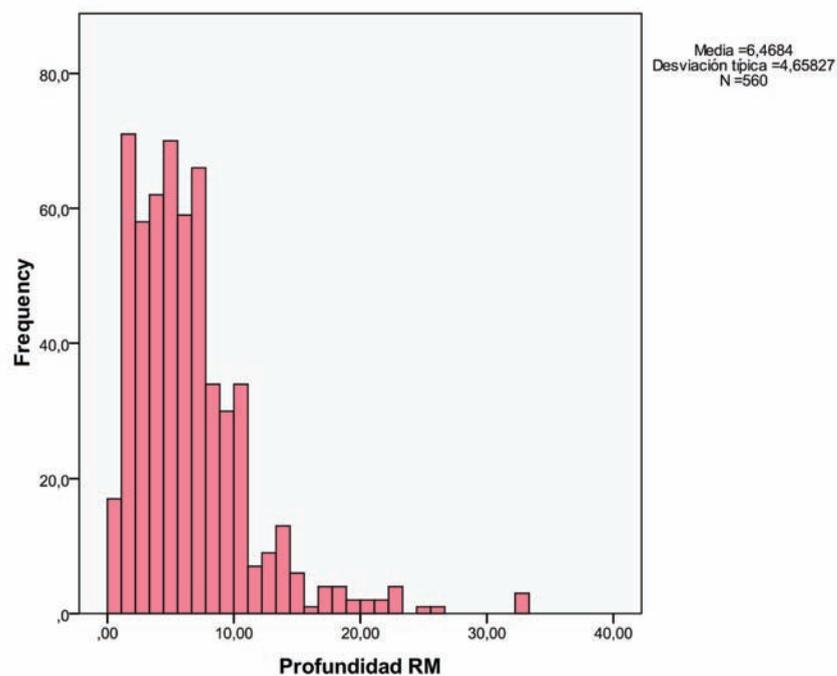
En cada extremidad afecta de linfedema se obtuvieron una media de 6,87 coordenadas (mediana 7,00 y desviación típica 1,902) de la L-RM y el número medio de estas coordenadas que fueron seleccionadas para ser intervenidas fue de 4,04 (mediana 4,00 y desviación típica 1,50).

De los puntos intervenidos se localizó el vaso linfático en el 82,6% de casos y se llevó a cabo ALV de forma satisfactoria en el 73,3%. En un 9,3% de casos el vaso linfático fue localizado pero no se consiguió llevar a cabo ALV por ausencia de vena en la mayoría de casos y excepcionalmente por encontrarse esclerosado. En un 17,4% de casos no se localizó el canal linfático.

ALV	Frecuencia	Porcentaje
Si	253	73,3
No: linfático ausente	60	17,4
No: ausencia de vena / vaso linfático esclerosado	32	9,3
Total	345	100,0

**Figura 66:** Distribución de los puntos intervenidos en relación a si se había podido llevar a cabo la ALV.

Los valores medios del calibre del vaso linfático obtenido por la L-RM y el calibre real intra-operatorio fueron de 2,16 mm y 0,5 mm respectivamente. La profundidad media a la que se localizó el vaso linfático fue de 0,64 cm (desviación media 0,46), tal como se muestra en la Figura 67:



**Figura 67:** Distribución de la profundidad a la que la L-RM localizaba el vasos linfáticos.

La siguiente tabla de contingencia muestra la relación entre las coordenadas obtenidas de L-RM positiva e ICG-L positiva y la posibilidad de llevar a cabo ALV de forma satisfactoria:

		Concordancia L-RM-ICG-L		Total
		Si	No	
ALV	Si	149 91,4%	104 57,1%	253 73,3%
	No (Linfático ausente)	5 3,1%	55 30,2%	60 17,4%
	No (Vena ausente)	9 5,5%	23 12,6%	32 9,3%
Total		163 100,0%	182 100,0%	345 100,0%

**Figura 68:** Tabla de contingencia ALV \* Concordancia L-RM ICG-L.

Existieron diferencias significativas entre concordancia de la información de L-RM e ICG-L y la posibilidad de llevar a cabo ALV de forma satisfactoria (Chi-cuadrado,  $P=0.0001$ ). Cuando la información de L-RM era la misma que la de ICG-L, se localizó el vaso linfático en 96,9% de casos y se llevó a cabo la ALV en el 91,4% de casos. En el 5,5% de casos el vaso linfático fue localizado, pero la ALV no fue posible por ausencia de venas para llevar a cabo la anastomosis. En el 3,1% de casos no se pudo llevar a cabo la ALV por no encontrar el vaso linfático, ya fuese por técnica quirúrgica inapropiada o por transmisión incorrecta de la información sobre la superficie cutánea de la extremidad afectada.

Se analizaron estos resultados en función de si el linfedema era primario o secundario para valorar si existían diferencias significativas.

### Concordancia L-RM – ICG-L en función de anastomosis para linfedema primario

		Concordancia L-RM ICG-L		Total
		Si	No	
ALV	Si	43	39	82
		100,0%	59,1%	75,2%
	No (Linfático ausente)	0	21	21
		0,0%	31,8%	19,3%
No (ausencia venas/ Esclerosis linfático)		0	6	6
		0,0%	9,1%	5,5%
Total		43	66	109
		100,0%	100,0%	100,0%

Figura 69: Tabla de contingencia ALV \* Concordancia L-RM ICG-L.

### Concordancia L-RM /ICG en función de anastomosis para linfedema secundario

		Concordancia L-RM ICG-L		Total
		Si	No	
ALV	Si	106	65	171
		88,3%	56,0%	72,5%
	No (Linfático ausente)	5	34	39
		4,2%	29,3%	16,5%
No (ausencia venas/ Esclerosis linfático)		9	17	26
		7,5%	14,7%	11,0%
Total		120	116	236
		100,0%	100,0%	100,0%

Figura 70: Tabla de contingencia ALV \* Concordancia L-RM IC.

No aparecieron diferencias significativas en el nº total de ALV realizadas en función de la etiología del linfedema (Student-t test,  $P=0.236$ ). Tal como muestra la Figura 69, en linfedema primario cuando había concordancia entre ICG-L y L-RM se consiguió llevar a cabo ALV en el 100% de casos. Mientras que la Figura 70 muestra que en linfedema secundario cuando había concordancia entre ICG-L y L-RM se había realizado ALV en 88,3% de casos. Es importante considerar estos datos porque a pesar de que la literatura dice que el linfedema primario tiene un tratamiento más complejo que el secundario (al tener menos vasos linfáticos funcionantes)<sup>86</sup>, mediante nuestra estrategia diagnóstica hemos podido llevar a cabo incluso mayor número de ALV en linfedema primario que en secundario.

La Figura 71 muestra que se han realizado de 3 a 5 ALV por extremidad, tanto en linfedema primario como en secundario.

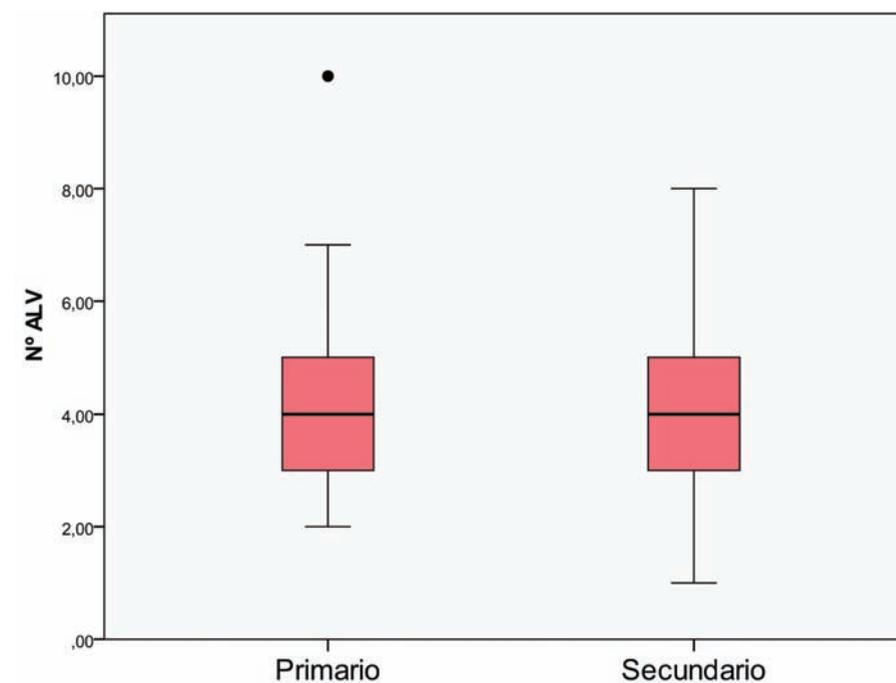


Figura 71: Distribución del número de ALV en función de la etiología del linfedema.

Cuando la cirugía de ALV se llevó a cabo basándonos solo en la información de L-RM ( es decir, la ICG-L no aportaba información, era negativa), el vaso linfático se localizó en un 71,9% de los casos y se pudo llevar a cabo la ALV en un 60,4%. En el 28,1% de casos no fue posible llevar a cabo la ALV por no localizarse el vaso linfático.

ALV con L-RM + /ICG -	Frecuencia	Porcentaje
Si	58	60,4
No (linfático ausente)	27	28,1
No (vena ausente /esclerosis)	11	11,5
Total	96	100,0

**Figura 72:** Distribución de la posibilidad de llevar a cabo la ALV en función de la información obtenida por L-RM de forma aislada.

5

DISCUSIÓN

El sistema linfático se conoce desde los tiempos de Hipócrates y es el sistema circulatorio más antiguo cronológicamente hablando. El sistema circulatorio sanguíneo fue desarrollado más tarde en el curso de la evolución filogenética de los seres vivos, cuando lo necesitaron para desarrollar un aparato muscular que permitiese una vida más activa.

A pesar de su larga trayectoria, el sistema linfático ha sido el menos conocido y de menos impacto de todo el sistema circulatorio<sup>17</sup>. Esto probablemente se ha debido a la menor prevalencia de los procesos patológicos del sistema linfático en comparación con los arteriales o venosos, por los pocos medios de diagnóstico sencillos que permitan entender con precisión la fisiopatología de cada proceso, y también porque los resultados terapéuticos han sido durante mucho tiempo decepcionantes. A pesar de recibir menos atención de la debida, el linfedema es una condición patológica que puede ser muy inhabilitante y condicionar el resto de la vida. Por este motivo, en las últimas décadas ha resurgido un gran interés en el sistema linfático y sus patologías asociadas<sup>69,75,87,88</sup>. El objetivo es conseguir un mayor conocimiento de la anatomía y fisiología del sistema linfático, entender la fisiopatología del linfedema y aportar métodos de diagnóstico fiables y tratamientos quirúrgicos eficaces que permitan obtener resultados estables.

La gran revolución en el campo de la linfología se ha producido gracias sobretodo a dos avances contemporáneos: el desarrollo de métodos de diagnóstico por imagen poco invasivos que aportan gran resolución diagnóstica<sup>54,89</sup>, y el desarrollo de las técnicas de supermicrocirugía<sup>71,72</sup>.

El principal reto que ofrece el sistema linfático es la dificultad para su visualización. Esto ha comportado déficits de conocimiento de su anatomía y fisiopatología y ha hecho muy difícil poder trabajar con él.

Durante mucho tiempo, la única prueba diagnóstica disponible para el estudio del sistema linfático era la linfografía directa, la cual a pesar de que permitía obtener imágenes de calidad, era compleja, costosa y

sobretodo tenía elevada morbilidad, motivos por los cuales cayó pronto en desuso. La LS se posicionó a continuación y hasta recientemente para sustituir la linfografía directa. La LS permite obtener información del sistema linfático, pero las imágenes morfológicas que ofrece son pobres, siendo limitada la resolución espacial y temporal lo cual no permite la identificación y localización individualizada de canales linfáticos<sup>58</sup>. Y sobretodo el principal inconveniente es que comporta irradiación. Estas desventajas han motivado la búsqueda de técnicas de diagnóstico por imagen más avanzadas. Actualmente, gracias a ICG-L<sup>54</sup> y la L-RM<sup>90</sup> hemos conseguido imágenes de elevada resolución y a tiempo real del sistema linfático. Ello ha permitido avanzar en el conocimiento de la anatomía del sistema linfático, profundizar en la fisiopatología del linfedema, llevar a cabo diagnósticos acertados y evaluar de forma objetiva los resultados del tratamiento quirúrgico de linfedema. Todo ello se ha conseguido con una baja morbilidad para el paciente.

Especialmente la ICG-L se ha posicionado como el examen de elección llevado a cabo de forma rutinaria ante la sospecha de linfedema. Esto se debe a que es un examen mínimamente invasivo (basado en nuestra experiencia, la hemos realizado en más de 500 pacientes sin haber observado ningún caso de alergia ni complicación) persistiendo sólo a nivel de los espacios interdigitales donde se ha inyectado ICG, un ligero prurito que se resuelve en 2-4h y una tinción verdosa de la dermis que en condiciones normales desaparece en 7-10 días como máximo. Es una prueba simple que se puede realizar en el consultorio o en el propio quirófano y que no requiere ninguna preparación especial ni por parte del paciente ni por parte del médico para ejecutarla ni para analizar las imágenes. No se requiere un especialista en técnicas de imagen y el mismo cirujano plástico puede realizar el examen. El único factor a tener en cuenta al ejecutar la prueba es ajustar el brillo y contraste de la cámara de infrarrojos y saber manejar la luz ambiental para que no influya en las imágenes obtenidas, ya que la cámara de infrarrojos es fotosensible. Debido a su baja morbilidad puede ser repetida en el mismo paciente, dejando un lapso de tiempo mínimo de 15 días para asegurarnos que ha desaparecido completamente el ICG residual.

La información que aporta es altamente fiable y precisa. Cuando el vaso linfático se muestra en el monitor con un patrón de imagen lineal fluorescente se sabe con total certeza que ese vaso linfático existe a ese nivel y es funcional. Si durante la cirugía no se encuentra ese canal linfático visualizado en el monitor y marcado en la superficie cutánea, se debe con mucha probabilidad a un error técnico por parte del cirujano. Antes que existiese la ICG-L para la planificación pre-operatoria, se desconocía cual era el estado del sistema linfático del paciente y las incisiones se llevaban a cabo de forma aleatoria con baja probabilidad de encontrar vasos linfáticos funcionantes. Así, Koshima y colaboradores en el año 2005<sup>73</sup>, y antes de que ellos mismos empezaran a utilizar ICG-L para la planificación de las ALV<sup>55</sup>, describieron que llevaban a cabo incisiones aleatorias donde había poco grosor de subcutáneo. Es decir, en regiones laterales y mediales de la extremidad intentando seguir las estructuras venosas, al sospechar que los vasos linfáticos se encontraban en relación a las mismas. Ello comportaba la gran desventaja de que desconocían si en aquella extremidad realmente existían vasos linfáticos funcionantes, y en caso de que sí estuviesen, era poco probable que los localizaran. De esta manera llevaban a cabo múltiples incisiones innecesarias y sólo podían conocer si el vaso linfático era funcional al seccionarlo<sup>84</sup>.

A pesar de las múltiples ventajas de ICG-L, en algunos casos es negativa o no informativa, es decir, ICG no es captada por ningún vaso linfático y bien o no se observa patrón lineal en el monitor o simplemente la imagen que se obtiene es difusa (*dermal back flow*) sin visualizarse imágenes lineales.



**Figura 73:** Imagen de ICG-L donde se observa dermal Back Flow a nivel del dorso de la mano y no se observa ninguna imagen lineal. Correspondería a una extremidad con un patrón linfático no funcional.

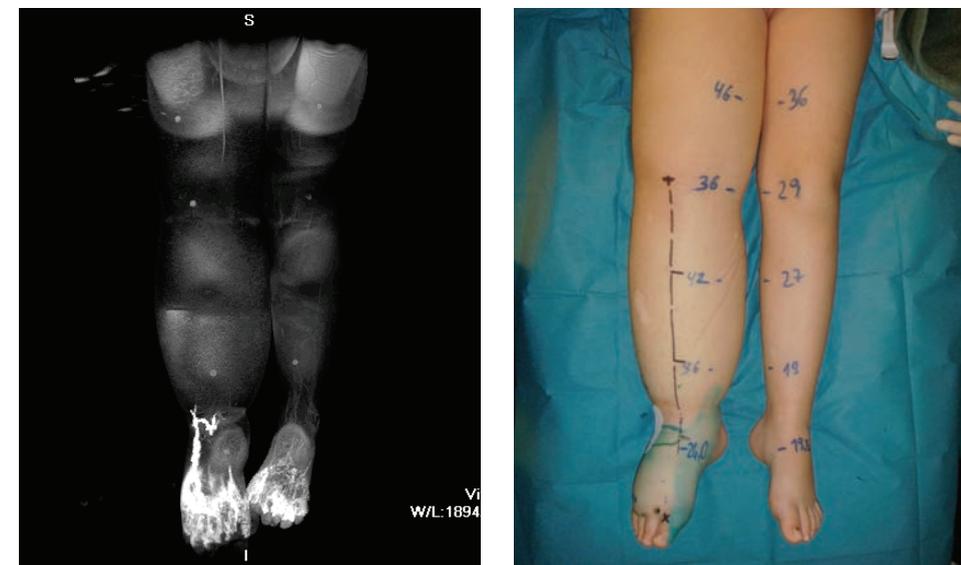
En nuestro estudio esto se ha observado en 16 pacientes (19.7%). Se podría discutir porqué estos pacientes con ICG-L negativa son sometidos a cirugía reconstructiva, cuando deberían ser tratados con una cirugía reductora de volumen. La explicación se debe a que, como hemos descrito anteriormente (ver Material y Métodos), en aquellos pacientes a los que se indica una técnica reconstructiva, en total se les realiza dos ICG-L. Una de las pruebas es diagnóstica para diferenciar entre un sistema linfático funcional y uno no funcional; y la segunda prueba se realiza el día previo a la cirugía a aquellos pacientes que han tenido una primera ICG-L diagnóstica positiva. Teniendo en cuenta que la información de nuestra base de datos se corresponden sólo con los de la ICG-L pre-operatoria, esto explica porqué algunos pacientes son aceptados para una cirugía reconstructiva (ya que tenían una ICG-L diagnóstica informativa) y tienen una ICG-L pre-operatoria no informativa. En este caso se trataría de un falso negativo, ya que en estos pacientes con resultado no informativo, la L-RM sí ha visualizado canales linfáticos. El motivo por el cual la ICG-L pre-operatoria es negativa, siendo la previa positiva, se debe a una cuestión técnica relacionada con la ejecución de la prueba (déficit en el manejo de la luz que interfiere con la cámara de infrarrojos o a no esperar el suficiente tiempo para que el ICG sea captado por el sistema linfático) o debido a un empeoramiento del linfedema.

Para solventar estas limitaciones de ICG-L, en el año 2010 empezamos a utilizar la L-RM para la planificación pre-operatoria de ALV. Esta prueba nos ofrece una definición tridimensional anatómica y global del sistema linfático periférico, permite visualizar troncos linfáticos, ganglios y tejidos blandos y al mismo tiempo puede detectar anomalías anatómicas y funcionales del sistema linfático.

L-RM puede ser utilizada sin contraste para conocer la anatomía del sistema linfático<sup>90</sup>, sin embargo para evaluación funcional del sistema linfático, es decir para conocer el transporte linfático y absorción ganglionar, es necesario la L-RM con contraste<sup>3</sup>. Las ventajas de la L-RM hacen que se convierta en la técnica de imagen, que junto con la ICG-L, sustituya a la LS. Genera imágenes de función linfática y anatomía detallada sin el riesgo de la exposición a radiaciones ionizantes de la LS. Hasta el momento la L-RM se ha utilizado para diagnóstico anatómico y funcional y para evaluación pre y post-operatoria de la circulación linfática después de cirugía<sup>57,89</sup>, pero no ha sido utilizada para la planificación de cirugía de ALV. Nuestro estudio es el primero en que se utiliza la información combinada de ICG-L y de L-RM, no solo para un análisis global e individualizado del sistema linfático, sino también para una planificación adecuada de la cirugía, concretamente de los puntos que van a ser seleccionados para llevar a cabo la cirugía de ALV.

Se han analizado 86 extremidades en 82 pacientes, afectados en su mayoría de linfedema secundario oncológico (70,7%) en estadio II (73,2%) de extremidad superior (92,3%), de los cuales el 79,3% presentaban antecedente de RT. Estos datos demográficos se explican porque en nuestro medio la primera causa de linfedema es el cáncer de mama, sobretodo si se asocia a RT. La cirugía se ha planificado en función de los resultados de ICG-L y L-RM y conociendo de antemano la existencia de un sistema linfático funcionante.

Cuando la información de la ICG-L ha coincidido con la L-RM hemos localizado el vaso linfático en el punto exacto marcado en el 96,9% de casos y hemos realizado la anastomosis en el 91,4%. Es decir, la información es consistente y se correlaciona con la clínica. En el 5,5% de casos el vaso linfático fue localizado, pero la ALV no fue posible debido a la ausencia de venas para llevar a cabo ALV. En el 3,1% de casos no se pudo llevar a cabo la ALV por no encontrarse el vaso linfático, ya fuese por técnica quirúrgica inapropiada o por transmisión incorrecta de la información sobre la superficie cutánea de la extremidad afectada. Nuestros resultados confirman la validez de nuestra estrategia en la planificación pre-operatoria de las ALV (Figuras 74 a 79).



**Figura 74:** Imagen de L-RM con reconstrucción 3D en MIP de una paciente afectada de linfedema primario de extremidades inferiores, donde se observa a nivel de extremidad inferior derecha un único canal linfático de aspecto sinuoso en región lateral de pie y tobillo.

**Figura 75:** Imagen de la paciente afectada de linfedema grado III en extremidad inferior derecha y linfedema subclínico en extremidad inferior izquierda.



**Figura 76:** Imagen Intra-operatoria del pie afecto de linfedema grado III con las imágenes cutáneas lineales en color verde que corresponden a la información de ICG-L y que coinciden con los puntos obtenidos por la L-RM.

**Figura 77:** Imagen de 2 ALV término-terminales realizadas en el punto exacto marcado por ICG-L y L-RM.



**Figura 78:** Imagen Intra-operatoria del vaso linfático dilatado y de aspecto sinuoso que correspondía al vaso linfático localizado por la L-RM en la región lateral de pie y tobillo.

**Figura 79:** Imagen post-operatoria de extremidad inferior derecha tras haber llevado a cabo un total de 6ALV en dos incisiones cutáneas, marcadas por la información de la L-RM y de la ICG-L.

Se podría cuestionar el motivo por el que se consideran necesarias ambas pruebas y si se puede prescindir de una de ellas. Evidentemente que es factible realizar ALV como realizaba Koshima en el año 2005 de forma

aleatoria, pero hoy en día no es admisible y no tiene sentido ignorar la valiosa información que nos aportan las pruebas pre-operatorias. ICG-L y L-RM permiten llevar a cabo cirugía de ALV de forma eficaz, disminuyendo el tiempo operatorio y con baja morbilidad para la paciente. A nivel coste-beneficio, son exploraciones de bajo coste, el cual queda perfectamente compensado por la reducción del tiempo quirúrgico y por la seguridad en la ejecución de ALV funcionantes.

La ICG-L es sin duda la técnica de elección utilizada de forma rutinaria para la evaluación de la funcionalidad del sistema linfático. Desde el inicio de su aplicación para cirugía de linfedema en el año 2002<sup>2</sup> hasta la actualidad ha permitido avanzar en el conocimiento de la anatomía y fisiología del sistema linfático. Actualmente todos los profesionales que se dedican a cirugía de linfedema con rigor metodológico, utilizan ICG-L para la valoración del sistema linfático. Yamamoto et al han demostrado que los hallazgos de ICG-L son consistentes y han establecido una clasificación de los diferentes patrones obtenidos por ICG-L en función de la severidad del linfedema (lineal y *dermal back flow*)<sup>91</sup>, los cuales son una guía para el manejo quirúrgico del linfedema<sup>92</sup>. Por tanto, evidentemente es factible realizar ALV basándonos exclusivamente en la ICG-L, ya que está demostrada la fiabilidad de dicha exploración. Sin embargo el número total de ALV que podríamos realizar sería inferior que si adjuntásemos la información de la L-RM. Teniendo en cuenta que cuantas más ALV se consigan realizar, más probabilidad de mejoría del linfedema<sup>93</sup>, nuestro resultado se podría ver afectado. Así mismo en aquellos casos en que la ICG-L fuese no informativa ( en nuestro estudio ha sido en el 19,5% de casos), no podríamos realizar la cirugía o bien tendríamos que realizar las incisiones de forma aleatoria con muy poca probabilidad de encontrar vasos linfáticos (y menos de encontrar aquellos que son funcionantes), aumentando el número de cicatrices y prolongando el tiempo operatorio de forma innecesaria.

Si hipotéticamente se decidiese prescindir de la ICG-L y utilizar sólo la L-RM como exploración pre-operatoria, habría que tener en cuenta que

requiere algo más de preparación que la ICG-L, requiere más tiempo de ejecución, y algunos pacientes no son capaces de someterse a ella por motivos de claustrofobia. Además las coordenadas que obtenemos de las imágenes no son tan exactas como la información obtenida por la ICG-L, la cual es a tiempo real. Esto se debe a que la posición de la extremidad durante la prueba puede no coincidir con la posición antes de la cirugía, de manera que puede haber un decalaje al trazar la línea de referencia a nivel de la extremidad y al transferir los datos de las coordenadas de cada vaso linfático. Al ser la incisión cutánea de 2-3 cm de longitud se permite un error de localización de este tamaño, pero no más allá. Así mismo el calibre medio del vaso linfático obtenido en la L-RM (2,16 mm) difiere del calibre medio real obtenido durante la cirugía (0,5 mm). La importante diferencia de calibre se debe a la amplificación de la imagen en las reconstrucciones en señal MIP que puede amplificar en 200%-300% el tamaño real. Todos estos factores hacen que la L-RM utilizada de forma aislada ofrezca un diagnóstico menos ágil y fiable que la ICG-L. Sin embargo cuando se complementa con ICG-L permite optimizar la planificación pre-operatoria al obtener mayor información del sistema linfático, lo cual es crucial para planificar la estrategia quirúrgica.

En nuestro estudio hemos observado que de las coordenadas marcadas sólo por L-RM (siendo la ICG-L negativa), hemos podido detectar el vaso linfático en un 71,4% de casos y hemos podido realizar la ALV en un 60,4% de casos. Estos datos nada despreciables, demuestran que la L-RM nos ha permitido realizar ALV en 16 pacientes, que no hubiesen sido intervenidos si prescindiésemos de esta exploración. Esto confirma nuestra hipótesis de trabajo, al demostrar que la planificación pre-operatoria mediante las dos exploraciones, permite de forma fiable localizar mayor número de vasos linfáticos funcionantes y en consecuencia llevar a cabo mayor número de ALV.

La cirugía de ALV para el tratamiento del linfedema tiene el objetivo de mejorar la capacidad de transporte del sistema linfático. Se basa en el concepto de la existencia fisiológica de comunicaciones linfático-venosas (CLV) existentes a nivel de los ganglios linfáticos y a nivel de los propios

vasos linfáticos periféricos. La existencia de dichas CLV se ha demostrado en personas normales en un ratio de menor prevalencia que en pacientes con patologías del sistema linfático<sup>88</sup>. Es decir, en condiciones patológicas existe una presión o volumen intra-linfático elevado, lo cual comporta un mecanismo compensatorio, abriéndose las comunicaciones linfático-venosas. Existen dos tipos de CLV localizadas en el interior de los ganglios linfáticos. Las localizadas en las vénulas que están a nivel del paracórtex de los ganglios linfáticos, las cuales permitirían el transporte anterógrado de flujo linfático que viene desde los canales aferentes hacia el flujo venoso en condiciones fisiológicas. Estas CLV ya están abiertas y funcionando antes de que haya disrupción del sistema linfático. Lo que se desconoce es el volumen que pueden movilizar después de la lesión del sistema linfático, en cuyo caso aumentan de tamaño. Además se han descrito las CLV localizadas en el seno medular, dentro del ganglio linfático, las cuales se abren cuando el sistema contráctil y valvular del sistema linfático ya ha fracasado y se ha establecido un flujo linfático reverso en los canales eferentes<sup>94</sup>. Estos hallazgos son el concepto en que se basa la técnica de las ALV. Se pretende recrear de forma artificial un suceso que ya ocurre de forma fisiológica. El concepto de la cirugía del shunt linfático-venoso fue por primera vez descrito por Laine en 1963 utilizando un modelo animal en rata<sup>95</sup>. Posteriormente Yamada<sup>96</sup> llevó a cabo experimentos similares en perros, aplicando después su técnica para tratar linfedema de extremidad en pacientes. O'Brien y otros en los años 70 refinaron la técnica y publicaron sus resultados<sup>69</sup>. A pesar del entusiasmo inicial por la técnica de ALV, cayó en desuso durante unos años principalmente por el escepticismo surgido a raíz de los pobres resultados obtenidos. A pesar de que conceptualmente la técnica quirúrgica era adecuada, en esos momentos carecían de la tecnología e instrumental apropiados para poder entender la complejidad de la patología del linfedema y poder trabajar con el sistema linfático de forma apropiada.

En las últimas décadas, los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de métodos de diagnóstico por imagen que nos permiten analizar cada caso de forma individualizada para ofrecerle el tratamiento adecuado. Lo que realmente ha marcado la diferencia entre nuestros

antecedentes y la actualidad es sobretodo la aparición de ICG-L (que de forma muy sencilla y con mínima morbilidad ha permitido analizar el sistema linfático) y el desarrollo de los instrumentos de supermicrocirugía y las suturas de 11-0 y 12-0 que han permitido trabajar y manipular las frágiles estructuras del sistema linfático de forma óptima. Cuando iniciamos en el año 2007 el tratamiento quirúrgico de linfedema, desconocíamos mucha de la información que hoy tenemos a nuestro alcance y en consecuencia las indicaciones terapéuticas no eran adecuadas. No llevábamos a cabo una selección adecuada de los pacientes y el 100% de los pacientes eran aceptados para cirugía reconstructiva. La planificación de las incisiones cutáneas para cirugía de ALV era totalmente aleatoria y en consecuencia los resultados eran pobres. En aquellos momentos la cirugía del linfedema se llevaba a cabo sin criterio clínico, es decir independientemente del estado y funcionalidad del sistema linfático. Cada cirujano empleaba la técnica quirúrgica que mejor dominaba. Así Corinne Becker<sup>75</sup> llevaba a cabo solo TGL, Isao Koshima<sup>73</sup> solo ALV y así sucesivamente con el resto de expertos en el campo de la microcirugía del linfedema.

Con el inicio de la utilización de ICG-L y posteriormente de la L-RM hemos conseguido visualizar la anatomía del sistema linfático, localizar los vasos linfáticos funcionantes y de esta manera comprender la fisiopatología del linfedema. Sólo analizando de forma individualizada cada caso, hemos podido diferenciar los pacientes con un sistema linfático funcionante de aquellos que carecen del mismo, ofreciéndoles en cada caso el tratamiento adecuado. En este sentido hemos sido pioneros al introducir el concepto de tratamiento quirúrgico combinado para linfedema de extremidad superior<sup>51</sup> en el que se ofrece la opción quirúrgica en función del alcance del daño del sistema linfático (ver algoritmo BLAST). Al analizar los resultados utilizando nuestro algoritmo observamos que actualmente solo un 44,7% de nuestros pacientes tienen un sistema linfático funcionante tras evaluación mediante ICG-L, y en consecuencia sólo a ellos se les indicará una técnica reconstructiva (ya sea ALV, ALV + TGL o ALV + DIEAP-TGL). El resto de pacientes, 55,3%, serán tratados mediante cirugía de liposucción linfática selectiva. Al optimizar nuestro diagnóstico e indicaciones

terapéuticas, nuestros resultados quirúrgicos han mejorado de forma notable pasando de un 39,72% de mejoría (antes de la aplicación de ICG y L-RM para la planificación pre-operatoria) a un 64,2% en la actualidad.



**Figura 80:** Imagen pre-operatoria de paciente afecta de linfedema grado II avanzado en extremidad superior derecha secundario a cáncer de mama. A nivel cutáneo se visualiza el marcaje de ICG-L pre-operatorio.

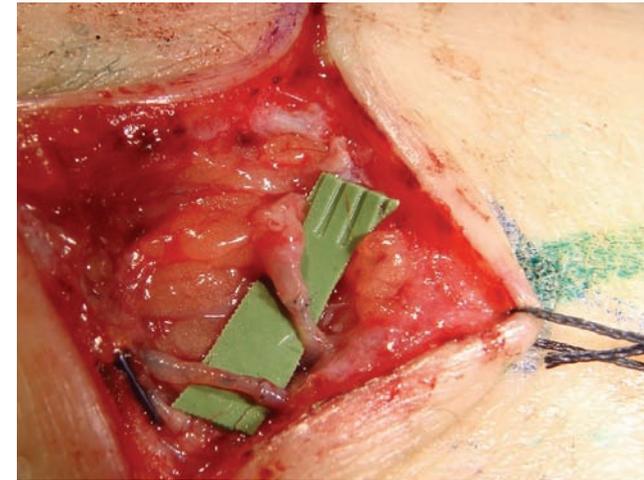
**Figura 81:** Imagen intra-operatoria de ALV planificada en un punto donde coincidía la información de ICG-L con la de L-RM.

**Figura 82:** Imagen a los 6 meses post-cirugía de 3 ALV en antebrazo derecho. Sin llevar ninguna prenda de compresión, se observa una mejoría notable respecto a imagen pre-operatoria.

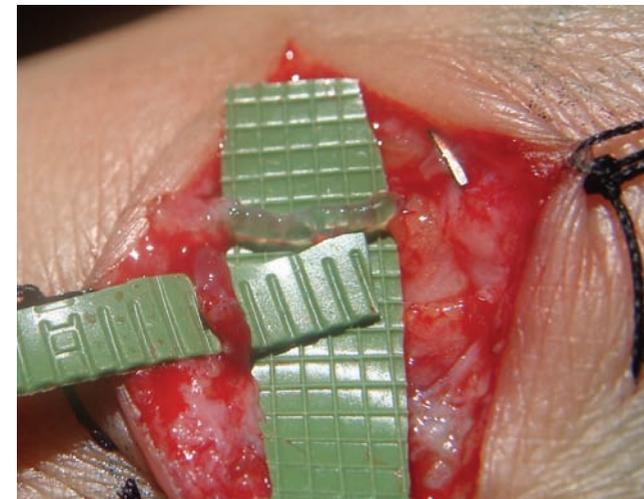
El mayor porcentaje de mejoría se ha observado sobretodo en pacientes con estadios iniciales de linfedema, porque hay menor disfunción linfática y tejido fibroesclerótico. Hoy en día el concepto de *Tratamiento quirúrgico Combinado*<sup>97</sup> para linfedema se ha convertido en la opción quirúrgica seguida por la mayoría de expertos en cirugía de linfedema<sup>98,99</sup>.

Gracias a ICG-L y L-RM hemos sido capaces de entender qué es lo que pasaba en el sistema linfático de cada paciente, y gracias a la localización de los vasos linfáticos funcionantes, hemos podido llevar a cabo la cirugía de ALV de forma óptima. El concepto de funcionalidad de los canales

linfáticos es fundamental. Es decir, es esencial localizar los vasos linfáticos funcionantes (Figura 83) porque los vasos linfáticos deteriorados no son capaces de mejorar el transporte linfático y en consecuencia la cirugía de ALV sería totalmente ineficaz. Histológicamente sabemos que a medida que el linfedema progresa ocurren cambios patológicos irreversibles a nivel de los vasos linfáticos. En los estadios iniciales de linfedema, la destrucción de células endoteliales y células de músculo liso ocurre en los troncos linfáticos, especialmente a nivel proximal. La destrucción de las células de músculo liso comporta la pérdida de la túnica media y la dilatación de una pared linfática adelgazada con el objetivo de vencer la obstrucción (Figura 84). A continuación los linfáticos empiezan a ocluirse por un tejido organizado a través del cual se forma una pequeña recanalización. En pacientes con linfedema de larga evolución, el lumen es invadido completamente por la capa interna endotelial hipertrofiada, fibras gruesas de colágeno y numerosas células de músculo liso. Las células de músculo liso son responsables de la contracción linfática, transportando la linfa hacia la región proximal, en consecuencia la destrucción y disfunción de las células de músculo liso son la clave de la progresión del linfedema. La destrucción de estas células de músculo liso y la oclusión de los vasos se inicia en la región proximal de las extremidades y progresa hacia la región distal. Esto explica porqué los vasos linfáticos funcionantes se localizan sobretodo en la región distal, que es donde la función contráctil de los vasos linfáticos está preservada. Por otra parte, el tiempo de oclusión y degeneración de las células de músculo liso no está directamente relacionada con la duración del linfedema, siendo posible realizar cirugía de ALV en pacientes con linfedema de más de 20 años de evolución<sup>84,100</sup>.



**Figura 83:** imagen de dos ALV termino-terminales entre dos vasos linfáticos sanos y funcionantes y dos venas subdermicas de la vecindad.



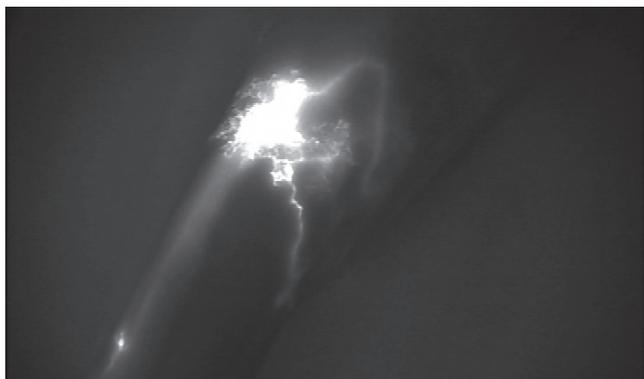
**Figura 84:** Imagen de un vaso linfático de aspecto sinuoso, dilatado y prácticamente transparente por tener las paredes adelgazadas.

La clave en la planificación pre-operatoria de las ALV es localizar estos canales linfáticos funcionantes. Para ello, gracias a la información obtenida por la L-RM y la ICG-L podemos trazar el mapa del sistema linfático del paciente. La cuestión más importante en la estrategia quirúrgica es qué localizaciones van a ser seleccionadas para llevar a cabo las ALV. En nuestro estudio hemos localizado un total de 599 coordenadas pero solo se han seleccionado 351 para llevar a cabo ALV. Y si lo simplificamos en el número de coordenadas de cada extremidad, observamos que se han obtenido una media de 6,87 coordenadas pero sólo se han seleccionado una media de 4 para llevar a cabo las ALV. En este proceso de selección se encuentra

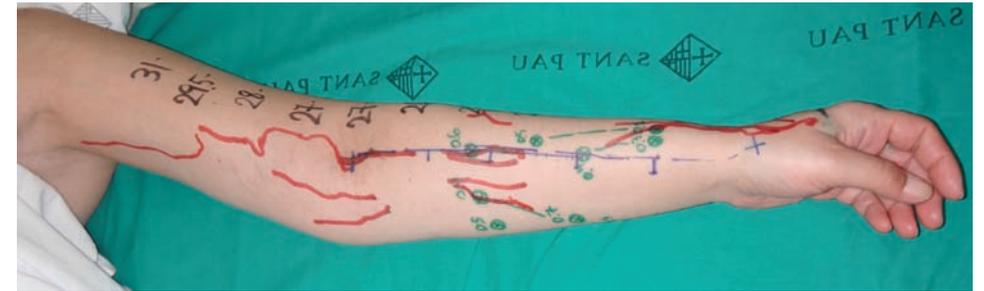
la clave de la estrategia quirúrgica. De forma sistemática seleccionamos una sola coordenada por canal linfático y siempre se escogen las localizaciones más proximales de los vasos linfáticos funcionantes de la extremidad afectada, con el fin de derivar la mayor cantidad de linfa posible. Y en función de la información de L-RM e ICG-L (Figuras 86-90):

- 1° Seleccionaremos los puntos en que coincide la información de la ICG-L y la de la L-RM (ICG-L+ L-RM+)
- 2° Seleccionaremos los puntos obtenidos sólo por la ICG-L (ICG-L+ L-RM-)
- 3° Finalmente llevaremos a cabo ALV en los puntos obtenidos sólo por la L-RM (L-RM+ ICG-L-)

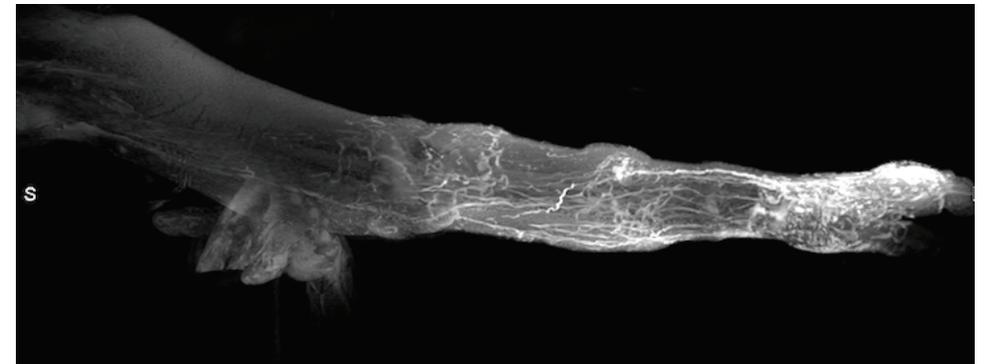
Este orden establecido da prioridad a la situación en que coincide la información entre ambas exploraciones, ya que es cuando somos capaces de localizar con mayor seguridad los canales linfáticos funcionantes y llevar a cabo más ALV. En aquellos casos en que se visualizan vasos linfáticos que tienen una trayectoria completa desde la mano o pie hasta la axila o región inguinal respectivamente, es muy importante preservarlos ya que son vías linfáticas funcionantes intactas y su manipulación podría desencadenar un agravamiento del linfedema. Así mismo en áreas de *dermal back flow* pueden llevarse a cabo ALV a flujo retrógrado para descomprimir esas regiones (Figura 85). Por tanto siempre habrá que llevar a cabo un análisis individualizado de cada extremidad para planificar la estrategia terapéutica apropiada.



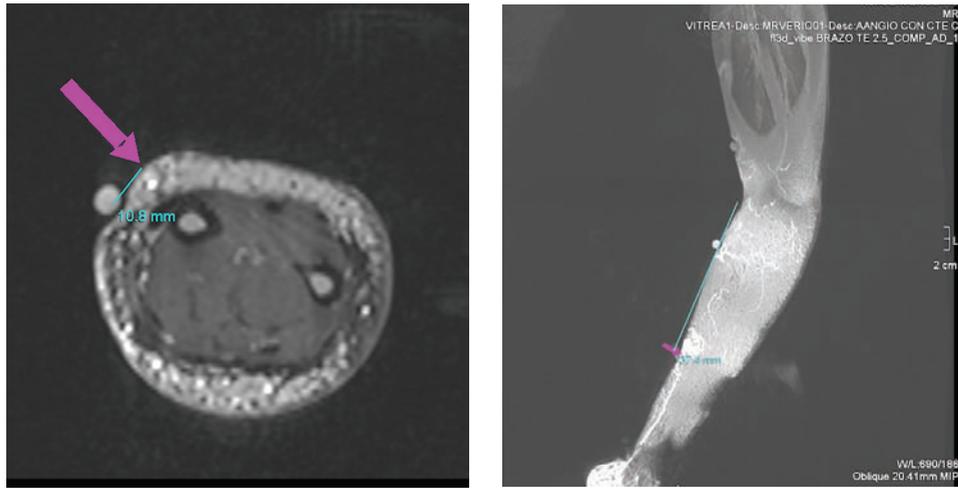
**Figura 84:** Imagen de ICG-L donde se observa un canal linfático que asciende por antebrazo hasta una área de *dermal back flow*. Con el objetivo de descomprimir esta área se podría planificar una ALV a flujo reverso.



**Figura 86:** Caso Clínico 1: Imagen del marcaje pre-operatorio basado en ICG-L (líneas rojas) y de L-RM (puntos verdes) de paciente afecta de linfedema grado II de extremidad superior izquierda secundario a cáncer de mama. Las ALV se iniciarán en aquellos puntos más proximales en que coincida la información de la ICG-L y de la L-RM.



**Figura 87:** Caso clínico 1: Imagen de L-RM que corresponde a la paciente de la Figura 86. Reconstrucción 3D en señal MIP donde se visualizan los vasos linfáticos de aspecto sinuoso que ascienden desde la mano y alcanzan todo el antebrazo.



**Figura 88:** Caso clínico 1: Imagen L-RM con reconstrucción MPR axial , donde la flecha rosa indica un canal linfático y donde 10.8 mm es la distancia que existe del canal linfático al marcador hiperintenso (corresponderá a la coordenada x). El tejido subcutáneo presenta un patrón reticular y existe un engrosamiento de la capa cutánea.

**Figura 89:** Imagen L-RM con reconstrucción 3D en MIP, donde la flecha indica un canal linfático que va a ser seleccionado para llevar a cabo ALV. 137,44mm es la distancia del canal linfático al punto cero en el centro del codo (corresponderá a la coordenada y).



**Figura 90:** Caso clínico 1: Imagen de ALV término-terminal localizada a nivel del punto donde coincide la información de la ICG-L con la de la L-RM. Corresponde al canal linfático marcado con una flecha rosa de las Figuras 88 y 89.

En la actualidad, gracias a ICG-L y L-RM, métodos de diagnóstico por imagen no invasivos y de elevada resolución, ya no realizamos una cirugía “a ciegas” sino que podemos localizar con total fiabilidad los vasos linfáticos funcionantes, y en consecuencia optimizar el tiempo quirúrgico y resultados post-operatorios.

En el futuro hay que tener en cuenta el potencial de la terapia molecular. Aunque actualmente todavía se encuentra en un estado experimental, la transferencia del gen VEGF-C ha demostrado su efecto en reducir el linfedema en el ratón *Chy* y otros modelos animales<sup>13,101,102</sup>. Quizás varias terapias angiogénicas como la transferencia genética o suplementación de proteínas de VEGF u otros factores angiogénicos, combinados con las técnicas de supermicrocirugía podrán conseguir establecer un tratamiento de linfedema definitivo.



CONCLUSIONES

Los pacientes con linfedema deben llevar a cabo un estudio por imagen adecuado para entender la fisiopatología y establecer un tratamiento clínico óptimo.

La L-RM y la ICG-L son métodos de diagnóstico por imagen fiables, no invasivos y que permiten obtener imágenes de elevada resolución a tiempo real del sistema linfático.

ICG-L se considera la prueba de elección rutinaria para la selección apropiada de los candidatos a microcirugía linfática. Ayuda a detectar de forma precisa los vasos linfáticos funcionantes durante la cirugía y permite una evaluación post-operatoria de los resultados.

L-RM permite caracterizar la distribución de linfedema a nivel pre y postoperatorio y visualizar y describir de forma detallada los pequeños vasos linfáticos del sistema superficial y profundo (número, calibre, apariencia y trayectoria anatómica) y las áreas de dermal back flow.

La ICG-L y la L-RM son valiosas exploraciones de diagnóstico por imagen que utilizadas de forma complementaria, han supuesto un avance en la planificación de la cirugía de ALV al permitir localizar con gran exactitud los vasos linfáticos funcionantes, entender la fisiopatología del linfedema y llevar a cabo una cirugía segura, eficaz y racional.



BIBLIOGRAFÍA

1. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, Ferraiuola J, Yadav A, Shoja MM, et al. The Lymphatic System : A Historical Perspective. *Clinical Anatomy*. 2011;816:807–16.
2. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg*. 2007;45:1016–21.
3. Liu N, Lu Q, Jiang Z, Wang C. Anatomic and functional evaluation of the lymphatics and lymph nodes in diagnosis of lymphatic circulation disorders with contrast magnetic resonance lymphangiography. *J Vasc Surgery* 2009;49(4):980–7.
4. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN. Anatomy of the Lymphatics. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2007;16(1): 1–16.
5. Latorre J, Ciucci JL, Rosendo A. Anatomía del sistema linfático del miembro superior. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vasular*. 2004;10(3):184–98.
6. Suami H, Taylor GI, Pan W-R. The Lymphatic Territories of the Upper Limb: anatomical study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*.2007;119:1813–22.
7. Suami H, O’Neill JK, Pan W-R, Taylor GI. Superficial lymphatic system of the upper torso: preliminary radiographic results in human cadavers. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(4):1231–9.
8. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest*. 2014;124(3):915–21.
9. Passik SD, Newman ML, Brennan M, Tunkel R. Predictors of psychological distress, sexual dysfunction and physical functioning among women with upper extremity lymphedema related to breast cancer. *Psychooncology*. 1995;4(4):255–63.
10. Uner A, Weinberg A-M, Nautrup CP, Kassianoff I, Lüdemann W, Schier F, et al. Spontaneous reanastomosis between lymphatic vessels following syngeneic transplantation of the small intestine in the rat. *Surg Radiol Anat*. 2001;23(6):383–7.
11. Tammela T, Alitalo K. Review Lymphangiogenesis: Molecular Mechanisms and Future Promise. *Cell* 140. 2010; 19:460-476
12. Alitalo K, Tammela T, Petrova T V. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature*. 2005;438(70):946-53

13. Saaristo A, Veikkola T, Tammela T, Enholm B, Karkkainen MJ, Pajusola K, et al. Lymphangiogenic gene therapy with minimal blood vascular side effects. *J Exp Med*. 2002;196(6):719–30.
14. Campisi C. Lymphoedema: Modern diagnostic and therapeutic aspects. *Int Angiol*. 1999;18(1):14–24.
15. Levick JR. Revision of the Starling principle : new views of tissue fluid balance. *J Physiology*. 2004;3:704.
16. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular research*.2010;87:198–210.
17. Choi I, Lee S, Hong Y. The New Era of the Lymphatic System : No Longer Secondary to the Blood Vascular System. *Cold spring harb perspect*.2012;1–23.
18. Gregl A, von Heyden D, Jentsch F, Yu D. Primary lymphedema. *Z Lymphol*. 1983;7(1):21–8.
19. Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Grant FD, Zurakowski D, Greene AK. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2419–31.
20. Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH, Kimak MA, Lawrence EC, Barmada MM, et al. Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 1998;7(13):2073–8.
21. Mellor RH, Hubert CE, Stanton AWB, Tate N, Akhras V, Smith A, et al. Lymphatic dysfunction, not aplasia, underlies milroy disease. *Microcirculation*. 2010;17(4):281–96.
22. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL, et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1382–8.
23. Ferrell RE, Finegold D. Research Perspectives in Inherited Lymphatic Disease. An update. *Ann N.Y. Acad Sci*. 2008;1131:134–9.
24. Liersch R, Nay F, Lu L, Detmar M. Induction of lymphatic endothelial cell differentiation in embryoid bodies. *Blood*. 2006;107(3):1214–6.
25. Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, Matthijs G, Glade C, Steijlen PM, et al. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet*. 2003;72(6):1470–8.

26. Alders M, Hogan BM, Gjini E, Salehi F, Al-Gazali L, Hennekam EA, et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet.* 2009;41(12):1272–4.
27. Ferrell RE, Baty CJ, Kimak MA, Karlsson JM, Lawrence EC, Franke-Snyder M, et al. GJC2 Missense Mutations Cause Human Lymphedema. *Am J Hum Genet.* 2010;86(6):943–8.
28. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nature Genetics.* 2011;43(10): 929–31.
29. Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, Vasudevan P, Connell FC, Van Impel A, et al. Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *Am J Hum Genet.* 2012;90(2):356–62.
30. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2007;59(4):464–72.
31. Gärtner R, Mejdahl MK, Andersen KG, Ewertz M, Kroman N. Development in self-reported arm-lymphedema in Danish women treated for early-stage breast cancer in 2005 and 2006 - A nationwide follow-up study. *Breast.* Churchill Livingstone; 2014;23(4):445–52.
32. Yen TWF, 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.
33. Hayes SB, Freedman GM, Li T, Anderson PR, Ross E. Does Axillary Boost Increase Lymphedema Compared With Supraclavicular Radiation Alone After Breast Conservation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(5):1449–55.
34. 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.
35. Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):884–9.
36. Mendoza N, Li A, Gill A, Tyring S. Filariasis: Diagnosis and treatment. *Dermatologic Therapy.* 2009;22(6): 475–90.

37. Tiwari A, Cheng K-S, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg.* 2003;138(2):152–61.
38. Vignes S. Lipedema: a misdiagnosed entity. *J Mal Vasc.* 2012;37(4):213–8.
39. Eickhoff JH, Engell HC. Local regulation of blood flow and the occurrence of edema after arterial reconstruction of the lower limbs. *Ann Surg.* 1982;195(4):474–8.
40. Bilancini S, Lucchi M, Tucci S, Eleuteri P. Functional lymphatic alterations in patients suffering from lipedema. *Angiology.* 1995;46(4):333–9.
41. Lohrmann C, Pache G, Felmerer G, Foeldi E, Schaefer O, Langer M. Posttraumatic edema of the lower extremities : Evaluation of the lymphatic vessels with magnetic resonance lymphangiography. *J Vasc Surg.* 2009;49(2):417–23.
42. DUEWELL S, HAGSPIEL KD, ZUBER J, VON SCHULTHESS GK, BOLLINGER A, FUCHS WA. Swollen lower extremity: role of MR imaging. *Radiology.* 1992;184(1):227–31.
43. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams AF, Badger C, Jeffs E, et al. Lymphoedema: An underestimated health problem. *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 2003;96(10):731–8.
44. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008;1131:147–54.
45. Smoot BJ, Wong JF, Dodd MJ. Comparison of diagnostic accuracy of clinical measures of breast cancer-related lymphedema: area under the curve. *Arch Phys Med.* 2011;92(4):603–10.
46. 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.
47. Greene AK, Slavin SA, Brorson H. Lymphedema. Presentation, diagnosis and treatment. Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. Springer International Publishing Switzerland 2015; 2015.
48. ISL I. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013; 46(1): 1–11.

49. International Society of Lymphology Executive Committee (ISL Executive Committee). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: Consensus document of the International Society of Lymphology. *Eur J Lymphology Relat Probl.* 2010;21(59):13–20.
50. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F, Campisi C, et al. Current Views on Diagnostic Approach and Treatment of lymphedema. *AJM.*2012;125(2):134–40.
51. Masia J, Pons G, Nardulli M. Combined Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* DOI: 10.1055/s-0035-1544182
52. Mortimer PS, Simmonds R, Rezvani M, Robbins M, Hopewell JW, Ryan TJ. The measurement of skin lymph flow by isotope clearance-reliability, reproducibility, injection dynamics, and the effect of massage. *The Journal of investigative dermatology.* 1990;95(6): 677–82.
53. Tartaglione G, Pagan M, Morese R, Cappellini GA, Zappala AR, Sebastiani C, et al. Intradermal lymphoscintigraphy at rest and after exercise: a new technique for the functional assessment of the lymphatic system in patients with lymphoedema. *Nucl Med Commun.* 2010;31(6):547–51.
54. Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, Al E. Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling. *Ann Plast Surg.* 2007;58:652–5.
55. Ogata F, Narushima M, Mihara M, Azuma R, Morimoto Y, Koshima I. Intraoperative Lymphography Using Indocyanine Green Dye for Near-Infrared Fluorescence Labeling in. *Ann Plast Surg.* 2007;59:180–4.
56. Mitsumori LM, McDonald ES, Wilson GJ, Neligan PC, Minoshima S, Maki JH. Mr lymphangiography: How i do it. *J Magn Reson Imaging.*2015;00:000-000
57. Lohrmann C, Felmerer G, Foeldi E, Bartholomä J, Langer M. MR lymphangiography for the assessment of the lymphatic system in patients undergoing microsurgical reconstructions of lymphatic vessels. *Microvasc Research.* 2008;76:42–5.
58. Liu N, Lu Q, Liu P, Wu X, Wang B. Comparison of radionuclide lymphoscintigraphy and dynamic magnetic resonance lymphangiography for investigating extremity lymphoedema. *Br J Surg.* 2010;21:359–65.

59. 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(4):199–210.
60. Charles H. Elephantiasis in the leg. In: Latham TC E, editor. *A system of treatment.* Churchill; 1912. p. Vol 3.
61. Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment. *Scand J Surg.*2003;92:287–95.
62. Gilles H. The lymphatic wick. *Proc R Soc Med.* 1950;43:1054–6.
63. Goldsmith HS. Long term evaluation of omental transposition for chronic lymphedema. *Ann Surg.* 1974;180(6):847–9.
64. Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(1):64–74; discussion 75–6.
65. Campisi C, Boccardo F. Peripheral lymphedema: new advances in microsurgical treatment and long-term outcome. *Microsurg.* 2003;23:522-525.
66. Campisi C, Davini D, Bellini C, Taddei G, Villa G, Fulcheri E, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. *Microsurg.*2006;26:65-69
67. Yamada Y. Studies on lymphatic venous anastomosis in lymphedema. *nagoya J Med Sci.* 1969;32:1–21.
68. O'Brien BM, Sykes P, Threlfall GN, Browning FS. Microlymphaticovenous anastomoses for obstructive lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 1977;60(2):197–211.
69. O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC. Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(4):562–72.
70. Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):1853–63.
71. Masia J, Olivares L, Koshima I, Teo TC, Suominen S, Van Landuyt K, et al. Barcelona consensus on supermicrosurgery. *J Reconstr Microsurg.* 2014;30(1):53–8.

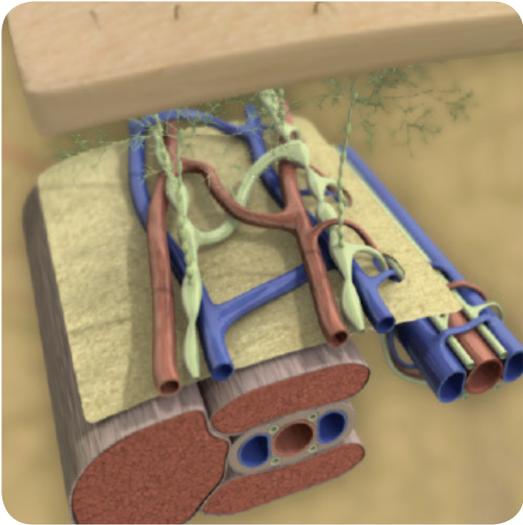
72. Koshima I, Inagawa K, Urushibara K, Moriguchi T. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment of lymphedema in the upper extremities. *J Reconstr Microsurg*. 2000;16(6):437–42.
73. Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Itoh S, Fujitsu M. Minimal Invasive Lymphaticovenular Anastomosis Under Local Anesthesia for Leg Lymphedema. *Ann Plast Surg*. 2004;53(3):261–6.
74. Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Itoh S. Long-term follow-up after lymphaticovenular anastomosis for lymphedema in the leg. *J Reconstr Microsurg*. 2003;19(4):209–15.
75. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy Lymphedema. *Ann Surg*. 2006;243(3):313–5.
76. Lin C-H, Ali R, Chen S-C, Wallace C, Chang Y-C, Chen H-C, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(4):1265–75.
77. Cheng MH, Huang JJ, Nguyen DH, Saint-Cyr M, Zenn MR, Tan BK, et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecol Oncol*. 2012;126(1):93–8.
78. Sapountzis S, Singhal D, Rashid A, Ciudad P, Meo D, Chen H-C. Lymph Node Flap Based on the Right Transverse Cervical Artery as a Donor Site for Lymph Node Transfer. *Ann Plast Surg*. 2013;00(00).
79. Pons G, Masia J, Loschi P, Nardulli ML, Duch J. A case of donor-site lymphoedema after lymph node-superficial circumflex iliac artery perforator flap transfer. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2014;67(1):119–23.
80. Viitanen TP, Mäki MT, Seppänen MP, Suominen E a, Saaristo AM. Donor-site lymphatic function after microvascular lymph node transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(6):1246–53.
81. Boccardo FM, Casabona F, Friedman D, Puglisi M, Cian F De, Ansaldi F, et al. Surgical Prevention of Arm Lymphedema After Breast Cancer Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2500–5.
82. Boccardo F, Casabona F, Cian F De, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, et al. Lymphedema Microsurgical Preventive Healing Approach : A New Technique for Primary Prevention of Arm Lymphedema After Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:703-8.

83. Yamamoto T, Yamamoto N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, et al. Indocyanine green-enhanced lymphography for upper extremity lymphedema: a novel severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(4):941–7.
84. Nagase T, Gonda K, Inoue K, Higashino T, Fukuda N, Gorai K, et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *International Journal of Clinical Oncology*. 2005. p. 304–10.
85. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GKD, Scott-Conner C. Lymphedema risk factors. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1959–72.
86. Demirtas Y, Ozturk N, Yapici O, Topalan M. Comparison of Primary and Secondary Lower-Extremity Lymphedema Treated with Supermicrosurgical Lymphaticovenous Anastomosis and Lymphaticovenous Implantation. *J Reconstr Microsurg*. 2010;1(212):137–43.
87. Abbas S, Seitz M. Systematic review and meta-analysis of the used surgical techniques to reduce leg lymphedema following radical inguinal nodes dissection. *Surg Oncol*; 2011;20(2):88–96.
88. Bartoš V. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema . *Diagnóza a lé ení periferného lymfedému*. 2009;12(4):208–10.
89. Liu NF, Wang CG. The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of peripheral lymphatic disorders. *Lymphology*. 1998;31(3):119–27.
90. Liu N, Wang C, Sun M. Noncontrast three-dimensional magnetic resonance imaging vs lymphoscintigraphy in the evaluation of lymph circulation disorders : A comparative study. *J Vasc Surg*. 2005;41:69–75.
91. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, et al. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(5):1979–86.
92. Matsuda N. The Earliest Finding of Indocyanine Green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal back flow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128:314–21.

93. Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y, Iida T, Koshima I, Mundinger GS. The intravascular stenting method for treatment of extremity lymphedema with multiconfiguration lymphaticovenous anastomoses. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(3): 935–43.
94. Hidden G, Menard P, Zorn JY. Lymphaticovenous communications. Role of the lymph nodes. *Anat Clin.* 1985;7(2):83–91.
95. Laine J, Howard J. Experimental lymphatic-venous anastomosis. *Surg Forum.* 1963;14:111–2.
96. Yamada Y. Studies on lymphatic venous anastomosis in lymphedema. *Nagoya J Med Sci.* 1969;32: 1-21
97. Neligan PC, Masia J PN. Lymphedema. Complete Medical and Surgical Management. First Edit. Neligan PC, Masia J PN, editor. Boca Raton U.S.: CRC Press Taylor & Francis Group; 2015.
98. Becker C, Arrive L, Saaristo A, Germain M, Fanzio P, Batista BN, et al. Surgical Treatment of Congenital Lymphedema. *Clinics in Plastic Surgery.* 2012;39(4): 377–84.
99. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1195–201.
100. Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, Kajiwara Y. Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. *Plast Reconstr Surg.* 1996;97: 397–405; discussion 406–7.
101. Karkkainen MJ, Saaristo A, Jussila L, Karila KA, Lawrence EC, Pajusola K, et al. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(22):12677–82.
102. Yoon Y sup, Murayama T, Gravereaux E, Tkebuchava T, Silver M, Curry C, et al. VEGF-C gene therapy augments postnatal lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphedema. *J Clin Invest.* 2003;111(5):717–25.







**UAB**

Universitat Autònoma  
de Barcelona