

Departamento de Fisioterapia
Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología
Universidad de Sevilla



Análisis de la utilidad de la técnica de drenaje linfático manual y de la Terapia Física Compleja en el tratamiento de Fisioterapia del linfedema de miembro superior secundario a cáncer de mama.

M^a Elena Medina Rodríguez

TESIS DOCTORAL

Universidad de Sevilla, septiembre de 2020

DIRECTORAS

ESTHER MARÍA MEDRANO SÁNCHEZ.

MARÍA DE LA CASA ALMEIDA.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los que permanecéis en el corazón y la memoria, y que desde mis primeros pasos en mi andadura profesional me habéis ayudado a ser lo que soy como fisioterapeuta. Al Dr. Antonio Egea Cortés, Jefe de Sección del Servicio de Rehabilitación del Hospital Ntra. Sra. Del Pino, por confiar en mí y en nuestro proyecto, la primera Unidad de Rehabilitación para la Atención al Linfedema en el Área Norte de Gran Canaria, hace ya 25 años. Por su generosidad, por compartir conmigo tantos conocimientos y acercarme a la interpretación de las herramientas de imagen de las que disponíamos en aquel momento. Gracias por ayudarme a crecer profesionalmente. A D. Ramón López, fisioterapeuta y profesor de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, que marcó el camino que seguiría en esta profesión, con su sabiduría y con la presentación de un caso que removió en mí un sentimiento de curiosidad profesional y que hizo de la Fisioterapia y del campo de la Linfología el ámbito al que he dedicado todos estos años mi formación y desempeño profesional.

A los que estuvisteis en un pasado cercano, brindándome una ayuda fundamental para que la investigación que sustenta esta tesis pudiera hacerse realidad: a los jefes de los Servicios de Rehabilitación y Cirugía Vascul ar del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín el Dr. Víctor Suárez y el Dr. Guido Bolo, a mi supervisor D. Rogelio Medina, fisioterapeuta, a la Dra. Rula Fiuza, y a todos los miembros que formaron parte del equipo de investigación: la Dra. María Herminda y el Dr. Efrén Martel de Cirugía Vascul ar, la Dra. Carolina Aranda y el Dr. Antonio Mena del Servicio de Rehabilitación, y el Dr. Josu González, especialista en Estadística de la Unidad de Investigación de este hospital. Y pese a aparecer al final de este párrafo, a la persona que merece una mención especial: mi compañera la fisioterapeuta Dña. Arminda Ojeda Cárdenes. A ti, gracias por formar parte desde el principio de esta aventura, ayudándome a entusiasmar a todos con la idea de este proyecto, y por estar en todos los momentos, sobre todo en los difíciles; sin ti hubiera sido imposible terminar cada día de trabajo con el convencimiento de que todo saldría bien.

A las directoras de esta tesis, la Dra. Esther Medrano y la Dra. María de la Casa, porque durante tres años han sido excelentes en su papel docente, por mostrarme el camino de la investigación y de la publicación desde el mayor rigor científico. Os estaré siempre agradecida por confiar en mí, por vuestra generosidad y paciencia, pero sobre todo por cada hora que me habéis dedicado.

A los que estuvisteis siempre, mi familia y mis amigos. Gracias a todos por alegraros con

cada buena noticia recibida según avanzaba este proyecto, por soportar mi ausencia, por facilitármelo todo, por apoyarme cuando en muchas ocasiones pensé y manifesté mis dudas sobre si valía la pena tantísimo esfuerzo personal.

Y finalmente a mi pareja David y a mi hija Adriana, porque han sido el mayor de mis apoyos, mi consuelo y mi aliento. Ellos conocen bien los esfuerzos y los sacrificios personales que hemos tenido que hacer durante estos tres últimos años. A los dos os dedico esta tesis con todo mi cariño.

A David y a mi querida Adriana

Informe de las directoras de la tesis.

PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL

REGULADO POR R.D. 99/2011 (NORMATIVA REGULADA POR ACUERDO 6.1/CG 23-7-19)

La comisión académica del programa de doctorado
Programa de doctorado en Ciencias de la Salud (3006)

utilizando el procedimiento acordado por la misma, previo informe del director/es así como del tutor, ha acordado
 AUTORIZAR / NO AUTORIZAR la presentación de la tesis doctoral cuyos datos se citan a continuación:

DOCTORANDO

NOMBRE: María Elena
 APELLIDOS: Medina Rodríguez
 DENOMINACIÓN DEL PROGRAMA DE DOCTORADO CURSADO POR EL DOCTORANDO:
 Programa de doctorado en Ciencias de la Salud (3006)

DIRECTOR/ES DE LA TESIS DOCTORAL

NOMBRE Y APELLIDOS	DNI	UNIVERSIDAD / CENTRO / DEPARTAMENTO / INSTITUTO
Esther María Medrano Sánchez	28754101F	UNIV. SEVILLA/DPTO. FISIOTERAPIA
María de la Casa Almeida	28799616M	UNIV. SEVILLA/DPTO. FISIOTERAPIA

LENGUA DE LA TESIS Y FECHA PREVISTA DE DEFENSA

LENGUA DE REDACCIÓN DE LA TESIS	LENGUA EN LA QUE DEFENDERÁ LA TESIS	FECHA PREVISTA DE DEFENSA
Castellano	Castellano	

TUTOR/A DE LA TESIS DOCTORAL

NOMBRE Y APELLIDOS

DENOMINACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

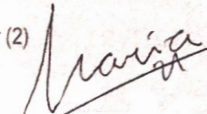
Análisis de la utilidad de la técnica de drenaje linfático manual y de la Terapia Física Compleja en el tratamiento de Fisioterapia del linfedema de miembro superior secundario a cáncer de mama.

MODALIDADES DE TESIS DOCTORAL (en su caso)

- TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES
 TESIS SOMETIDA A CONFIDENCIALIDAD
 TESIS QUE OPTA A LA MENCIÓN DE DOCTORADO INTERNACIONAL
 TESIS QUE OPTA A LA MENCIÓN DE DOCTORADO INDUSTRIAL
 TESIS EN RÉGIMEN DE COTUTELA

Sevilla, 27 de SEPTIEMBRE de 2020

El director (1)
 Esther María Medrano Sánchez
Digitally signed by Esther María Medrano Sánchez
Date: 2020.09.27 19:46:43 +02'00'

El director (2)  El director (3)

El tutor

Fdo. Esther María Medrano Sánchez Fdo. María de la Casa Almeida Fdo.

Fdo.

El Presidente de Comisión Académica

Fdo.

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN EJECUTIVA

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS

En aplicación del principio de transparencia y lealtad regulado en el Reglamento General de Protección de datos RGPD UE 2016/679 y LOPDPyGDD (LO 3/2018) se le informa que la Universidad de Sevilla es responsable del presente tratamiento de datos personales, "Gestión de estudiantes oficiales de la US" que tiene como finalidad la organización de la docencia y el estudio. El tratamiento se realiza para el cumplimiento de una obligación legal, y para el ejercicio de poderes públicos conferidos al responsable del tratamiento. De acuerdo con la normativa aplicable, tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir sus datos personales, así como a otros derechos que puede consultar, junto a una información adicional más detallada, en el enlace http://servicio.us.es/academica/sites/default/files/Prot_Datos.pdf

Tesis por compendio de trabajos previamente publicados

Esta Tesis Doctoral se presenta como compendio de trabajos previamente publicados, autorizada por los Directores de la Tesis y con informe favorable de la Comisión del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud dentro de la línea de investigación de Procedimientos, Intervenciones y Resultados en Salud. Los artículos están publicados en revistas del *Journal Citation Report* (JCR).

Las referencias de los artículos que constituyen el cuerpo de la Tesis se citan a continuación y pueden consultarse en Anexos:

Artículo 1. Medina-Rodríguez ME, de-la-Casa-Almeida M, Martel-Almeida E, Ojeda-Cárdenes A, Medrano-Sánchez EM. Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography. *J Clin Med*. 2019;8(11):1917. Published 2019 Nov 8. doi:10.3390/jcm8111917 (Anexo 1).

Artículo 2. Medina-Rodríguez ME, de-la-Casa-Almeida M, González Martín J, Hermida Anllo M, Medrano-Sánchez EM. Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema. *J Clin Med*. 2020;9(2):306. Published 2020 Jan 22. doi:10.3390/jcm9020306 (Anexo 2).

Artículo 3. Medina-Rodríguez ME, de-la-Casa-Almeida M, Mena-Rodríguez A, González-Martín JM, Medrano-Sánchez EM. Relación entre el aumento perimétrico y el tipo de patrón fluoroscópico en el linfedema secundario del miembro superior observado por linfografía con verde de indocianina. *Medicina (Baltimore)*. 2020; 99 (24): e20432. doi: 10.1097 / MD.00000000000020432 (Anexo 3).

A lo largo del texto, nos referiremos a ellos como Artículo 1, 2 y 3.

Autorización de las Directoras y de la Comisión Académica del Programa de Doctorado del Programa de Doctorado de la presentación de esta tesis en la modalidad de compendio de publicaciones.

SOLICITUD DE TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

REGULADO POR R.D. 99/2011 (NORMATIVA REGULADA POR ACUERDO 6.1/CG 23-7-19)

DATOS PERSONALES DEL DOCTORANDO

PRIMER APELLIDO		SEGUNDO APELLIDO	NOMBRE
NIF / NIE / PASP	DIRECCIÓN		
CÓDIGO POSTAL	LOCALIDAD	PROVINCIA	
PAIS	TELÉFONO	EMAIL	

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL

TÍTULO DE LA TESIS

REFERENCIAS E INDICIOS DE CALIDAD DE LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS

SOLICITA: La presentación de su tesis doctoral en la modalidad de *COMPENDIO DE PUBLICACIONES* de conformidad con lo establecido en los arts. 62 al 64, 74 y 75 del [Acuerdo 6.1/CG 23-7-19](#)

ADJUNTA:

- Informe del director/es de la tesis y del tutor
- Visto bueno, en su caso, de la comisión académica del programa de doctorado.

Sevilla, _____ de _____ de _____

El director (1)

El director (2)

El director (3)

El tutor

Fdo. _____

Fdo. _____

Fdo. _____

Fdo. _____

El Presidente de Comisión Académica

Fdo. _____

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN EJECUTIVA

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS

En aplicación del principio de transparencia y lealtad regulado en el Reglamento General de Protección de datos RGPD UE 2016/679 y LOPDPyGDD (LO 3/2018) se le informa que la Universidad de Sevilla es responsable del presente tratamiento de datos personales, "Gestión de estudiantes oficiales de la US" que tiene como finalidad la organización de la docencia y el estudio. El tratamiento se realiza para el cumplimiento de una obligación legal, y para el ejercicio de poderes públicos conferidos al responsable del tratamiento. De acuerdo con la normativa aplicable, tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir sus datos personales, así como a otros derechos que puede consultar, junto a una información adicional más detallada, en el enlace http://servicio.us.es/academica/sites/default/files/Prot_Datos.pdf

INFORME DEL DIRECTOR SOBRE IDONEIDAD DE PRESENTACIÓN TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

REGULADO POR R.D. 99/2011 (NORMATIVA REGULADA POR ACUERDO 6.1/CG 23-7-19)

D./D^a. _____ como DIRECTOR de la tesis

doctoral de D/D^a _____ emite informe

FAVORABLE / DESFAVORABLE a la presentación como compendio de publicaciones de la tesis

doctoral por los motivos expuestos a continuación:

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS (de acuerdo con los criterios establecidos en el art. 64.2 del Acuerdo 6.1/CG 23-7-19)



Sevilla, ____ de _____ de _____

Fdo.: _____

El director de la tesis

(Indicar con claridad nombre y apellidos del firmante)

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN EJECUTIVA

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS

En aplicación del principio de transparencia y lealtad regulado en el Reglamento General de Protección de datos RGPD UE 2016/679 y LOPDPyGDD (LO 3/2018) se le informa que la Universidad de Sevilla es responsable del presente tratamiento de datos personales, "Gestión de estudiantes oficiales de la US" que tiene como finalidad la organización de la docencia y el estudio. El tratamiento se realiza para el cumplimiento de una obligación legal, y para el ejercicio de poderes públicos conferidos al responsable del tratamiento. De acuerdo con la normativa aplicable, tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir sus datos personales, así como a otros derechos que puede consultar, junto a una información adicional más detallada, en el enlace http://servicio.us.es/academica/sites/default/files/Prot_Datos.pdf

INFORME DEL DIRECTOR SOBRE IDONEIDAD DE PRESENTACIÓN TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

REGULADO POR R.D. 99/2011 (NORMATIVA REGULADA POR ACUERDO 6.1/CG 23-7-19)

D./D^a. _____ como DIRECTOR de la tesis

doctoral de D/D^a _____ emite informe

FAVORABLE / DESFAVORABLE a la presentación como compendio de publicaciones de la tesis

doctoral por los motivos expuestos a continuación:

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS (de acuerdo con los criterios establecidos en el art. 64.2 del Acuerdo 6.1/CG 23-7-19)

Sevilla, ____ de ____ de ____

Fdo.: _____

El director de la tesis

(Indicar con claridad nombre y apellidos del firmante)

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN EJECUTIVA

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS

En aplicación del principio de transparencia y lealtad regulado en el Reglamento General de Protección de datos RGPD UE 2016/679 y LOPDPyGDD (LO 3/2018) se le informa que la Universidad de Sevilla es responsable del presente tratamiento de datos personales, "Gestión de estudiantes oficiales de la US" que tiene como finalidad la organización de la docencia y el estudio. El tratamiento se realiza para el cumplimiento de una obligación legal, y para el ejercicio de poderes públicos conferidos al responsable del tratamiento. De acuerdo con la normativa aplicable, tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir sus datos personales, así como a otros derechos que puede consultar, junto a una información adicional más detallada, en el enlace http://servicio.us.es/academica/sites/default/files/Prot_Datos.pdf

D./D^a. _____ como Presidente de la Comisión
Académica del Programa de Doctorado en _____,

emite informe FAVORABLE DESFAVORABLE a la presentación como compendio de publicaciones

de D/D^a María Elena Medina Rodríguez _____

visto los informes emitidos por tutor y director/es en el programa de doctorado por los motivos expuestos a
continuación:

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS (de acuerdo con los criterios establecidos en el art. 64,2 del Acuerdo 6.1/CG 23-7-19)

Empty box for the exposure of reasons.

Sevilla, 27 de Septiembre de 2020

Firmado por GIL GARCIA MARIA EUGENIA - 28547420G el
día 29/09/2020 con un certificado emitido por AC
FNMT Usuarios

Fdo.: _____

El presidente de la Comisión Académica
(Indicar con claridad nombre y apellidos del firmante)

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN EJECUTIVA

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS

En aplicación del principio de transparencia y lealtad regulado en el Reglamento General de Protección de datos RGPD UE 2016/679 y LOPDPyGDD (LO 3/2018) se le informa que la Universidad de Sevilla es responsable del presente tratamiento de datos personales, "Gestión de estudiantes oficiales de la US" que tiene como finalidad la organización de la docencia y el estudio. El tratamiento se realiza para el cumplimiento de una obligación legal, y para el ejercicio de poderes públicos conferidos al responsable del tratamiento. De acuerdo con la normativa aplicable, tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir sus datos personales, así como a otros derechos que puede consultar, junto a una información adicional más detallada, en el enlace http://servicio.us.es/academica/sites/default/files/Prot_Datos.pdf

ÍNDICE:

LISTA DE ABREVIATURAS:.....	IX
ÍNDICE DE TABLAS:.....	XIII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.	XV
ÍNDICE DE FIGURAS.	XX
INTRODUCCION.....	3
1.1 Justificación.....	7
CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN.	11
1.1 Definición del linfedema postmastectomía.	13
2.2 Epidemiología del linfedema postmastectomía.	14
2.3 Fisiopatología del linfedema.	14
2.3.1 Fisiopatología y factores de riesgo del linfedema postmastectomía.....	16
2.3.1.1 Factores de riesgo del linfedema postmastectomía, asociados al tratamiento del cáncer de mama.	16
2.3.1.1.1 El tratamiento quirúrgico como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.	17
2.3.1.1.2 El tratamiento radioterápico como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.	19
2.3.1.1.3 El tratamiento quimioterápico como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.	19
2.3.1.2 Las características del paciente como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.	20
2.4 Métodos diagnósticos de la situación funcional del sistema linfático.....	22
2.4.1 Diagnóstico Clínico basado en la perimetría y volumetría.	23
2.4.1.1. Perimetría o la medición de perímetros.	23
2.4.1.2 Estimación indirecta del volumen a partir de la perimetría.	24
2.4.2 Pruebas complementarias.....	26

2.4.2.1 La Ecografía.....	26
2.4.2.2 La Linfoescintigrafía o Linfografía indirecta.	26
2.4.2.3 La Linfografía con verde de indocianina (ICG)	28
2.5 Abordaje terapéutico del linfedema: Terapia Física Compleja.....	31
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	44
4.1 Objetivos principales.....	46
4.2 Objetivos secundarios.....	46
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.	48
MATERIAL Y MÉTODO.	52
6.1 Diseño del estudio.	54
6.2 Muestra del estudio	55
6.2.1 Selección de los individuos del estudio.	55
6.2.1.1 Criterios de selección de la muestra de estudio:	55
6.2.1.1.1 Criterios de inclusión.	55
6.2.1.1.2 Criterios de exclusión.	56
6.3 Variables de estudio.....	56
6.3.1 Variables independientes:.....	56
6.3.2 Variables dependientes.	56
6.3.2.1. Variables relacionadas con los perímetros de la extremidad.....	57
6.3.2.2 Variables dependientes relacionadas con la presencia de trazador ICG.	61
6.3.2.3 Variables relacionadas con el patrón fluoroscópico.....	64
6.3.3. Otras variables.....	68
6.3.3.1 Variables sociodemográficas y antropométricas de la muestra.....	68
6.3.3.2 Variables relacionadas con el tratamiento del cáncer de mama recibido.....	68

6.3.3.3 Variables relacionadas con las características clínicas del edema linfático.	69
6.4 Proceso de intervención.....	72
6.4.1. Reclutamiento, firma del consentimiento y recogida de variables.	73
6.4.2 Estudio del efecto de las maniobras de llamada en las regiones proximales sobre las áreas y vías de drenaje colaterales.	74
6.4.2.1. Valoración pretest la presencia de áreas y vías colaterales mediante Linfografía ICG.....	74
6.4.2.2 Intervención de 30 min de maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales del miembro afecto.	76
6.4.2.3 Valoración postest de áreas y vías colaterales mediante Linfografía ICG tras 30 minutos de maniobras de llamada en las regiones proximales del miembro afecto.....	76
6.4.3 Estudio del efecto de 3 semanas de Terapia Física Compleja sobre los patrones fluoroscópicos ICG.	77
6.4.3.1. Valoración pretest de los patrones ICG.....	77
6.4.3.2 Intervención mediante tres semanas de Terapia Física Compleja (TFC).....	78
6.4.3.3 Evaluación postest: Medición perimétrica y análisis de los cambios en los patrones ICG tras la intervención mediante TFC.....	79
6.5 Aspectos éticos del estudio.....	80
6.6 Análisis estadístico.	81
RESULTADOS.....	86
7.1 Características descriptivas de la muestra.	86
7.2 Artículo 1. “Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography”.....	89
7.3 Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema”.....	90
7.4 Artículo 3. “Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in	

secondary upper Limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography”.....	91
DISCUSIÓN.....	97
8.1 Artículo 1. “Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography”	97
8.2. Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema”.....	103
8.3 Artículo 3. “Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in secondary upper Limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography”....	108
8.5 Aportación a la práctica clínica del fisioterapeuta en la atención del linfedema secundario a tratamiento de cáncer de mama.	111
8.6 Limitaciones del estudio.....	114
8.7 Prospectiva del estudio.....	116
CONCLUSIONES.....	121
BIBLIOGRAFÍA.....	125
ANEXOS.....	138
11.1 Anexo 1: Artículo 1. “Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography”.....	140
11.2 Anexo 2 : Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema”.....	151
11.3 Anexo 3: Artículo 3. “Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in secondary upper Limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography”.....	168
11.4 Anexo 4. Hoja de registro individual para la recogida de variables	178
11.5 Anexo 5: Hoja de consentimiento informado.....	187
11.6 Anexo 6: Tabla de ejercicios.....	195
11.7 Anexo 7: Documento del Comité ético del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín...	198
11.8 Anexo 8. Resolución de la Agencia Española del Medicamento	203

11.9. Anexo 9. Anexos del Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema.....	207
--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS:

- **ISL:** Sociedad Internacional de Linfología, en inglés International Society of Lymphology.
- **TFC:** Terapia Física Compleja.
- **FDC:** Fisioterapia Descongestiva Compleja.
- **TDC:** Terapia Descongestiva Compleja .
- **MDL:** Masaje de drenaje linfático manual.
- **ICG:** Verde de indocianina, en inglés Indocyanine green.
- **LPM:** Linfedema postmastectomía.
- **SERMEF:** Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física.
- **GE:** Gravedad del edema.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **AVD:** Actividades de la vida diaria.
- **CEI/CEIm:** Comité de Éticas de la investigación. Comité de Ética de la investigación con medicamento.
- **AUC:** Área bajo la curva.
- **S:** Sensibilidad.
- **E:** Especificidad.
- **VPP:** Valor predictivo positivo.
- **VPN:** Valor predictivo negativo.

ÍNDICE DE TABLAS.

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Variables dependientes relacionadas con el perímetro de las extremidades sana y afecta.	60
Tabla 2. Variables dependientes relacionadas con la presencia del trazador ICG en áreas y vías de drenaje colateral.....	63
Tabla 3. Variables relacionadas con el patrón fluoroscópico de la extremidad afecta.....	67
Tabla 4. Otras variables a estudio (sociodemográficas, antropométricas, relacionadas con el tratamiento del cáncer de mama y el edema linfático).....	71
Tabla 5. Descriptivos de la muestra: edad e IMC.....	86
Tabla 6. Tratamientos complementarios recibidos.....	87
Tabla 7. Porcentaje de gravedad del linfedema al inicio del estudio.	88
Tabla 8. Observaciones del trazador ICG en el pretest y postest.	89

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

Gráfico 1. *Característica Operativa del Receptor muñeca posterior.* 91

Gráfico 2. *Característica Operativa del Receptor codo anterior.* 92

Gráfico 3. *Característica Operativa del Receptor 12 cm. sobre el epicóndilo anterior.*..... 92

Gráfico 4. *Característica Operativa del Receptor 12 cm. sobre epicóndilo posterior.* 93

ÍNDICE DE FIGURAS.

ÍNDICE DE FIGURAS:

Fig.1 Diagrama del Proceso de Intervención del estudio..... 72

Fig.2 Patrón fluoroscópico lineal..... 77

Fig.3 Patrón fluoroscópico salpicaduras 77

Fig.4 Patrón fluoroscópico en polvo de estrellas..... 77

Fig.5 Patrón fluoroscópico difuso 77

INTRODUCCIÓN.

INTRODUCCION.

El cáncer de mama constituye la principal causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres españolas (1). En el mundo supone el 11,6 % de todos los procesos oncológicos y en España el 24,5 % de todos los procesos oncológicos que afectan a la mujer, por delante del de colon, pulmón y cuello de útero (2,3). Se estima que una de cada ocho mujeres desarrollará esta enfermedad a lo largo de su vida (4) pero los datos muestran que la incidencia mundial del cáncer de mama aumenta lentamente (5), sobre todo en aquellos países económica e industrialmente más desarrollados (3) probablemente como consecuencia del aumento poblacional y de la esperanza de vida (3).

Pese a que constituye la causa más frecuentes de muerte prematura y evitable en la Unión Europea (2), el número de muertes por esta causa se está estabilizado en nuestro país (6); probablemente por la mejora en el diagnóstico precoz y de los resultados de los tratamientos (7). La tasa de supervivencia de estos pacientes, a los cinco años, se sitúa en nuestro país entre un 80 y un 90% (5). Y si bien es cierto que las estrategias preventivas y terapéuticas han conseguido la curación o el control de la enfermedad (5), no están exentas de provocar alteraciones y secuelas relevantes (8) a corto o largo plazo que disminuyen la capacidad funcional y calidad de vida de estas pacientes (9).

El tratamiento quirúrgico en el cáncer de mama ha permitido un mayor control local de la enfermedad (10), y la biopsia de los ganglios axilares proporciona una información esencial para la estadificación adecuada de la enfermedad y la toma de decisiones terapéuticas (11). La cirugía, sobre todo cuando incluye disección axilar (3), puede provocar complicaciones como dolor, parestesia, debilidad muscular (11) y en consecuencia la merma de la funcionalidad del brazo del lado intervenido (9). El síndrome de web, el seroma y el linfedema son otras complicaciones que pueden aparecer tras el tratamiento del cáncer de mama y comprometer la capacidad de la extremidad de la mujer intervenida para realizar las actividades de la vida diaria (11).

El linfedema se produce por el acúmulo de linfa (líquido rico en proteínas) (12) en el espacio intersticial como consecuencia de un desequilibrio entre la filtración y el sistema de drenaje linfático (8) en el espacio intersticial. Es una enfermedad crónica que puede afectar a las esferas física, emocional (13) y social (3) del paciente.

Su manifestación clínica más evidente es el aumento de volumen de la extremidad, pero puede asociarse a dolor, pesadez, tirantez

y disminución del rango de movilidad (14). Actividades habituales como cargar peso, hacer las tareas domésticas (13), acudir a la playa o la piscina, peinarse o vestirse se convierten en inconvenientes considerables (3). Además puede generar importantes problemas psicológicos como la alteración de la imagen corporal y la pérdida de autoestima (3) que influyen en las relaciones sexuales, sociales y del paciente con su entorno familiar (3,15). La ansiedad y depresión son más frecuentes que en el resto de la población y repercuten negativamente incluso en la productividad laboral (16).

Tras el tratamiento del cáncer de mama el diagnóstico del linfedema es fundamentalmente clínico y se establece en base a una historia cuidadosa y al examen clínico (17). La clasificación de la Sociedad Internacional de Linfología (ISL) (18) es el criterio actual más aceptado para el diagnóstico del linfedema y se basa en criterios y síntomas objetivos que acompañan al edema pero no tiene en cuenta la situación de la circulación linfática anormal.

Respecto a la intervención terapéutica, no existe una cura definitiva para el linfedema y requiere una gestión continua por su condición crónica (19). La intervención temprana puede limitar la aparición y la progresión del edema y mejorar significativamente los signos y síntomas (20).

La ISL reconoce a la Terapia Física Compleja (T.F.C) o Fisioterapia Descongestiva Compleja (FDC) como la terapia de elección en el tratamiento del linfedema (21). Es considerada el estándar de oro internacional (22), por su eficacia (23) en el tratamiento del linfedema (24) y consta de 4 componentes fundamentales: higiene y cuidado de la piel, masaje de drenaje linfático manual (MDL), vendajes multicapas y compresión y ejercicios (25,26).

Uno de los componentes fundamentales de la TFC es el drenaje linfático manual. Su efecto se basa fundamentalmente en el aumento de la actividad contráctil del linfangión, mediante la tracción suave de su pared, enviando el líquido edematoso a través de las líneas divisorias linfáticas del área edematosa a los linfosomas vecinos, donde el edema puede ser reabsorbido por linfáticos sanos (27,29). Esta técnica manual estimula la apertura de vías de derivación

secundaria (29,30) y la aparición de vías de drenaje linfático colateral (31,32) que podrían funcionar como las principales vías de drenaje de la extremidad en casos de disfunción (27,28). Leduc A. et al. (30) estudiaron las posibles vías de sustitución tras el tratamiento del cáncer de mama y descubrieron que no ocurren con la misma frecuencia en todas las pacientes.

Leduc A. et al. (33) en un estudio sobre 500 cadáveres, descubrieron la presencia de tres vías de evacuación colaterales situadas en la región dorsal: la vía dorsal homolateral, que se dirige a los ganglios retroclaviculares homolaterales de la base del cuello se visualizó en un 36% de los casos. La vía transdorsal contralateral, que drena a los ganglios retroclaviculares contralaterales de la base del cuello, se visualizó en el 20% de los cadáveres, y la vía axilar contralateral en el 56%. Estos autores corroboran con sus hallazgos la hipótesis de que estas vías no están presentes en todos los individuos.

Aun así y de manera sistemática las secuencias de DLM, en el linfedema secundario de miembro superior, incluyen la estimulación de todas las vías de derivación posibles; se manipulan las regiones del cuello, la axila sana y afecta, la vía axilo-axilar a través del pecho y la espalda, las vías de Mascagni y Caplan y, según el método de tratamiento, la vía pecho-ingle, descrita por Kubik St. (29).

La efectividad del conjunto de las técnicas de Fisioterapia que conforman la TFC en el tratamiento del linfedema suele medirse en términos cuantitativos a partir de la reducción del volumen de la extremidad. Los porcentajes de reducción de la extremidad linfedematosa tras el tratamiento físico varían entre el 26 - 78% dependiendo de factores como la severidad inicial del edema o la duración del tratamiento (34).

Además del método cuantitativo de estimación del volumen, a partir de la medición perimétrica de la extremidad, la respuesta del edema al tratamiento de Fisioterapia se ha valorado mediante técnicas de imagen como la linfoescintigrafía o la ecografía. La linfoescintigrafía, ha sido considerada la Gold estándar (35,36) y la única técnica de imagen disponible, durante mucho tiempo, para establecer el diagnóstico de la disfunción linfática y comprobar la respuesta del linfedema al tratamiento físico o a alguno de sus componentes (37,38). Pero esta técnica presenta desventajas como su coste y un alto nivel de complejidad; el procedimiento debe ser realizado por un equipo especializado y en condiciones de seguridad radiológica, pues el isótopo que se

utiliza para la visualización del sistema linfático es radioactivo (39). La linfografía isotópica o linfoescintigrafía es una técnica que conlleva un riesgo teratogénico y no es una técnica adecuada para realizar exploraciones de seguimiento, estudio del flujo linfático en tiempo real (40) o la observación simultánea de las regiones mediales o posteriores del cuerpo pues la visión que ofrece por lo general es antero-posterior (41). Tampoco es recomendable su uso como técnica

de seguimiento o para valorar la respuesta inmediata al tratamiento físico como por ejemplo tras una sola sesión de DLM (42).

En los últimos años ha surgido una técnica de imagen, la linfografía con verde de indocianina (ICG) que permite además de comprender la situación funcional del sistema linfático, evaluar la respuesta de la TFC en el linfedema y, de manera aislada, de algunos de sus componentes como el drenaje linfático manual o la presoterapia (42–44) en la mejora de la motilidad del sistema, en la apertura de vías colaterales o en la mejora de la gravedad del edema.

La linfografía con ICG se presenta como una herramienta para el estudio de la situación funcional del sistema linfático del paciente tras el tratamiento del cáncer de mama, la elección de la mejor estrategia terapéutica del linfedema, la comprensión del pronóstico de la enfermedad y la evaluación objetiva de la respuesta de esta patología al tratamiento físico (45). La linfografía ICG puede detectar condiciones anormales de la circulación linfática antes de que el edema se convierta en clínicamente evidente, lo que es imprescindible para el diagnóstico precoz del linfedema secundario (46) y la intervención precoz en el tratamiento físico del edema.

El abordaje precoz es fundamental para evitar la progresión del linfedema, pero el tratamiento físico excesivo o innecesario también debería evitarse (39,47). Es fundamental que el fisioterapeuta disponga de los métodos adecuados y esté bien equipado para adaptar el tratamiento a las especificidades de cada paciente (35); y la linfografía ICG se perfila como una herramienta útil para conocer, antes de nuestra intervención y en tiempo real, la situación de la arquitectura y función linfática; lo que es fundamental para poder diseñar las secuencias de tratamiento adecuadas a cada sujeto, evaluar la respuesta del edema durante el tratamiento físico y comprobar la mejora de la situación funcional que permitan adoptar, con mejores resultados, otras estrategias terapéuticas como la quirúrgica tras el tratamiento físico o decidir de manera objetiva el momento del alta en Fisioterapia .

1.1 Justificación.

Al año aproximadamente el 85% de las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico del cáncer de mama refieren padecer al menos una complicación o secuela física; por lo que es fundamental implementar medidas preventivas y de tratamiento que minimicen las secuelas funcionales (48). Se han desarrollado programas de rehabilitación oncológica multidimensional

para reducir las complicaciones funcionales secundarias al tratamiento de cáncer de mama y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (49).

La Fisioterapia en Oncología se presenta como parte de un programa de tratamiento moderno, integral y multidisciplinar contra el cáncer de mama, que se inicia inmediatamente tras la cirugía, el tratamiento médico y/o la radioterapia (49).

El papel de la Fisioterapia en Oncología puede enfocarse desde una vertiente preventiva, promoviendo un estilo de vida saludable, y terapéutica (7) con el fin de preservar, mantener y restaurar la integridad del movimiento musculoesquelético del paciente, y prevenir los trastornos que aparecen como consecuencia de la enfermedad (50) y de sus tratamientos. Mediante sus técnicas específicas la Fisioterapia (51) ha demostrado su eficacia en la mejora de los síntomas clínicos relacionados con el dolor, la recuperación del rango de movimiento, la funcionalidad y la fuerza en estas pacientes (51,52). Es más, se ha constatado que la posibilidad de recibir tratamiento y la recuperación de las funciones de la extremidad han mejorado la adaptación psicológica de la mujer operada (3).

Se ha comprobado cómo el tratamiento de Fisioterapia del linfedema, es eficaz en el abordaje preventivo y terapéutico el linfedema (24). Un tratamiento de Fisioterapia precoz, inmediato tras la cirugía, puede reducir su incidencia en un 7% (9) y aunque las necesidades de actuación de la Fisioterapia en estos individuos se prolongan en el tiempo, por el carácter crónico de sus secuelas, deben de evitarse los tratamientos excesivos o innecesarios (39,47).

El interés social de nuestro estudio radica en que la Fisioterapia Oncológica mejora las secuelas físicas del tratamiento del cáncer y en el linfedema en particular, tal y como señala la ISL, constituye el tratamiento más eficaz en su mejora o resolución. Dentro del complejo y multidisciplinar abordaje del paciente con cáncer de mama, la Fisioterapia juega un papel

primordial en cualquiera de las fases de su tratamiento y la restauración del mejor estado físico posible lo que repercutirá directamente en el progreso, en otras esferas fundamentales del equilibrio del individuo, como es el caso de la psicosocial.

En la Fisioterapia, como el resto de las disciplinas sanitarias, debe satisfacerse el requerimiento de los elementos sociales, científicos y gestores que conforman nuestra sociedad de que cualquier práctica debe estar avalada por el mayor y más actual conocimiento científico. Los fisioterapeutas, en especial aquellos que dedicamos nuestra práctica asistencial

al tratamiento de las secuelas del cáncer, por el valor que adquieren el tiempo y la calidad de vida en estos pacientes, deberíamos optimizar los periodos de tratamiento y dotar al planteamiento de nuestra práctica clínica de una lógica basada en la evidencia. Los tratamientos de Fisioterapia deben diseñarse a partir del conocimiento de la situación clínica y funcional individual de cada uno de nuestros pacientes y la Linfografía ICG se presenta como una herramienta valiosa para alcanzar nuestros objetivos.

El interés profesional de este estudio es quizás uno de los aspectos más relevantes que justifican la realización de este estudio. La necesidad de dar la respuesta más eficiente y eficaz a las necesidades de esta población, las mujeres con diagnóstico de linfedema postmastectomía (LPM) se ha convertido en un reto para este campo de la Fisioterapia Oncológica. Desde los años 30, en los que se descubre la utilidad del drenaje linfático, y a partir de 1985 cuando Földie establece los componentes de la TFC, pocos avances se han realizado en el planteamiento y las características de nuestros tratamientos. Las secuencias de drenaje de las diferentes escuelas internacionales siguen basándose en un abordaje estándar y protocolizado para todos los pacientes diseñados a partir del mapa de vías colaterales presentados por algunos investigadores. Pero, según la literatura científica, estas vías de sustitución no se abren de la misma manera en todas las pacientes y podría existir una variabilidad individual que dependería de las características de cada caso. Son escasas las investigaciones realizadas, sobre todo en los últimos años, en las que se analicen los cambios que el MDL induce a corto plazo sobre las vías colaterales y la localización de estas vías residuales funcionantes en tiempo real, capaces de evacuar el edema linfático. Este hallazgo podría marcar un cambio en nuestra forma de abordar estas regiones y la optimización del tiempo, que dedicamos habitualmente a la estimulación de todas las vías descritas. La Linfografía ICG, podría ser una herramienta para facilitar el diseño

de protocolos individualizados que obtengan una mejor respuesta al tratamiento. No existen publicaciones que analicen el efecto de una intervención como la TFC en los patrones ICG o la relación entre estos y las diferencias perimétricas en el linfedema secundario a tratamiento de cáncer de mama. Esta información orientaría al Fisioterapeuta en el conocimiento de la gravedad del linfedema y en la toma de decisiones en el tratamiento, tales como su duración, el momento del alta o el peritaje de las secuelas no resueltas tras el mismo.

Creemos que los argumentos descritos y los beneficios sociales, sanitarios y profesionales justifican pertinentemente la realización de este estudio, en el que se pretende conocer cómo la Linfografía ICG contribuye al conocimiento de la situación anatómica y funcional del sistema

linfático tras el tratamiento del cáncer de mama, al diseño de nuestras intervenciones y el análisis de la respuesta a nuestros tratamientos.

CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN.

CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN.

El linfedema postmastectomía (LPM) es una complicación crónica y progresiva (53), que puede aparecer en cualquier momento y hasta 20 años (54) tras el tratamiento de cáncer de mama. Suele comenzar de manera insidiosa y en su primer estadio, el subclínico, pese a la ausencia de signos clínicos el paciente puede referir sensaciones de pesadez, dolor o entumecimiento del miembro afecto (55) que a menudo pasan desapercibidas.

La sensación de tirantez en la piel, la reducción en la movilidad de la muñeca, y la estrechez en las prendas de vestir, joyas o pulseras y un leve edema en el brazo son signos y síntomas sutiles (56) que deben tenerse en cuenta para un diagnóstico precoz del linfedema.

Y aunque las pruebas complementarias pueden descartar una patología o confirmar la disfunción linfática, el diagnóstico de esta entidad patológica sigue siendo fundamentalmente clínico (57); los síntomas físicos más evidentes de la presencia del LPM, son el aumento del volumen de la extremidad homolateral a la mama afectada, pesadez, tensión de la piel y la pérdida de funcionalidad de la extremidad afectada (58). La situación clínica del LPM puede evolucionar de manera progresiva en el tiempo aumentando en volumen y severidad (59). El retraso en su diagnóstico y tratamiento incrementa su impacto físico, psicológico y emocional en el paciente (4) y lo convierten en una secuela invalidante con un gran impacto negativo en su calidad de vida (24,60,61).

1.1 Definición del linfedema postmastectomía.

Tal y como afirma Viñas F. (62), la palabra edema proviene del griego, oideema, y se refiere a un estado de hinchazón “visible y palpable” en una región del cuerpo, por acúmulo de líquido en el espacio intercelular del intersticio tisular, entre la fascia muscular y la piel.

Siguiendo lo afirmado por Varela E. et al. (54). la primera referencia al linfedema postmastectomía (LPM) se remonta a 1921, cuando William Halsted comunicó los primeros casos de elefantiasis tras vaciamiento axilar en mastectomía.

Gutiérrez E. et al.(63) han definido esta patología como una enfermedad de curso crónico que se caracteriza por la obstrucción o destrucción del sistema linfático regional, que acontece

tras una mastectomía. El linfedema postmastectomía es una manifestación clínica (64) consecuencia de la disminución de la capacidad de transporte y la funcionalidad del sistema tras el tratamiento del cáncer de mama y según Varela E. et al, el líquido que se acumula en el espacio intersticial de la extremidad edematosa es rico en proteínas (54).

2.2 Epidemiología del linfedema postmastectomía.

Los datos sobre la incidencia del LPM son muy variados; desde un 6,7 a un 62,5%, en función del método empleado para definirlo, la población de seguimiento y el intervalo de tiempo desde el tratamiento axilar hasta su medición (65)(4). Tras una revisión de 72 estudios publicados entre los años 2000 y 2012, Disipio et al. (66) estimaron que una de cada 5 supervivientes al cáncer de mama desarrollará un linfedema a lo largo de su vida, aunque estudios recientes han demostrado que algunos pacientes desarrollan síntomas y signos de linfedema sin cambios objetivos en la circunferencia del brazo, lo que indica que las mediciones clínicas pueden subestimar la incidencia y el impacto del linfedema (64).

La aparición de esta complicación puede acontecer tras la cirugía o la radioterapia, de manera inmediata o tras meses e incluso años (67). Su incidencia parece aumentar con el tiempo: a los 6 meses del diagnóstico un 20% de las pacientes padecerán linfedema, un 36% al año y un 54% a los 36 meses (60).

La incidencia fue cuatro veces superior en aquellas pacientes a las que se les practicó una disección axilar frente a las que sometieron a la técnica de la biopsia del ganglio centinela (33). La prevalencia será mayor, hasta un 38%, en aquellas que tras la disección axilar reciban radioterapia (4).

2.3 Fisiopatología del linfedema.

El sistema linfático se extiende por casi todo el organismo, excepto en algunos tejidos como la córnea o el sistema nervioso central, exentos de estructuras linfáticas. Se inicia en la unidad microcirculatoria, formando capilares linfáticos, que confluyen a colectores prenodales, que posteriormente drenan a ganglios. A través de los conductos linfáticos, la linfa alcanza el sistema

venoso, circulando en dirección centripeta (62).

En el espacio intersticial debe existir un equilibrio entre las fuerzas que favorecen la filtración sanguínea y las que estimulan la reabsorción de los productos de desecho del metabolismo tisular. De las diferentes presiones que ocurren en el intersticio el fisiólogo inglés E.H. Starling, señaló que la presión hidrostática dentro del capilar o la presión oncótica tisular son fuerzas que favorecerían la filtración mientras que la presión oncótica intracapilar o la presión tisular intersticial, favorecerían la reabsorción (67). En condiciones fisiológicas normales, cualquier exceso de fluido o filtración proteica en los espacios intersticiales se elimina a través de los canales linfáticos mediante los capilares linfáticos iniciales.

Un trastorno normal de este equilibrio hemostático se compensaría mediante el aumento de la capacidad de transporte del sistema linfático, que puede llegar a movilizar una cantidad diez veces superior que en condiciones normales. Esto es, en términos cuantitativos, unos 25 litros de linfa frente a los 2,5 litros que se transportan en condiciones normales (65). Además, existen otros mecanismos de compensación en situación de éxtasis linfática; la linfa puede evacuarse a través de vías colaterales, pueden formarse anastomosis linfo-linfáticas y linfovenosas e incluso se abren las uniones intercelulares mediante unos filamentos existentes en la superficie externa de las células endoteliales que las fijan al intersticio. De este modo, el aumento de la presión hidrostática tisular (edema) abre las uniones intercelulares y permite el paso de macromoléculas (59), todo ello en un intento del cuerpo por evacuar el líquido acumulado en sus tejidos.

Pero si fallan todos estos mecanismos compensatorios o no son suficientes para evacuar el exceso de líquido (68) y dado que el sistema linfático es la única vía normal de eliminación de sustancias de gran tamaño molecular como macromoléculas, proteínas o detritus celulares (69), quedará confinado en el espacio intersticial un exceso líquido cuya característica principal será su alto contenido en proteínas de alto peso molecular y fibroblastos (70).

La hiperpresión mantenida por este acúmulo producirá la dilatación de los vasos linfáticos y la ineficacia del sistema valvular, aumentando la estasis terminal y el edema. El exceso de proteínas en el intersticio estimulará la producción de colágeno induciendo de manera progresiva a una inflamación, fibrosis intersticial (67) e hipertrofia del tejido adiposo (43,71).

2.3.1 Fisiopatología y factores de riesgo del linfedema postmastectomía.

Tras la cirugía y en ausencia de edema, según Ramos et al. (64) debería aceptarse que el miembro se encuentra en una situación de linfedema latente o compensado y que esta condición puede durar años; sólo la presencia de factores desencadenantes favorecería su desarrollo.

En el LPM se define por la acumulación de linfa en los tejidos blandos provocada por una sobrecarga funcional de los linfáticos, por la rotura física, compresión u obstrucción de los conductos linfáticos (68) tras el tratamiento del cáncer de mama. Se ha establecido que el stop mecánico consecuencia de la excéresis quirúrgica de los ganglios axilares, interrumpiría el drenaje de hasta el 50% de las vías de evacuación linfática de la extremidad superior (64).

Pero se asume que la etiología del LPM es multifactorial (23), y estaría condicionada por la presencia de factores de riesgo asociados no sólo al tipo de tratamiento recibido o a las complicaciones asociadas al mismo, sino a las características sociodemográficas o al estilo de vida de las pacientes (11) como expondremos a continuación:.

2.3.1.1 Factores de riesgo del linfedema postmastectomía, asociados al tratamiento del cáncer de mama.

Según Schott M, citado por Fernández M. (72) el abordaje terapéutico actual del cáncer de mama dispone de diferentes aproximaciones. La cirugía y la radioterapia que suponen la estrategia más frecuente persiguen el control local a través de tratamientos cada vez más conservadores y otras herramientas terapéuticas como la quimioterapia, la hormonoterapia y la inmunoterapia el control sistémico de la enfermedad (72). Los tratamientos complementarios como la quimioterapia pueden administrarse antes del procedimiento quirúrgico, neoadyuvante, o tras él y se denomina adyuvante (73). Los objetivos de la neoadyuvancia, en el caso de la quimioterapia, serían mejorar las opciones quirúrgicas (convertir tumores inoperables en operables, y obtener mejores resultados estéticos al disminuir el tamaño del tumor y la resección más conservadora del tejido glandular), determinar la respuesta a la quimioterapia y aumentar la supervivencia a partir del control temprano de la enfermedad micrometastásica (74).

2.3.1.1.1 El tratamiento quirúrgico como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.

Un estadio avanzado de la enfermedad, un tamaño mayor del tumor, su localización en el cuadrante supero-externo o un mayor número de ganglios afectados aumentan el riesgo de desarrollar un LPM (75–77). La mastectomía aumenta su prevalencia frente a la de una intervención más conservadora (63).

Según Herd-Smith A. et al. (74), la extirpación de 10 o más ganglios se asocia con un 53% de LPM tras el primer año de la cirugía.

La introducción de la técnica del ganglio centinela, en la que sólo se extirpan de 1 a 3 ganglios, ha reducido de manera muy considerable la incidencia del linfedema y las complicaciones postquirúrgicas en el miembro superior (9), siendo la incidencia del linfedema tras esta de un 5%, frente a la de la escisión quirúrgica axilar extensa (55) que es cuatro veces superior (78). No obstante, algunos autores sugieren que el grado de disección y ruptura del sistema linfático es aún más importante que el número de ganglios linfáticos extirpados (55).

Complicaciones postquirúrgicas :

Algunas complicaciones postoperatorias aumentan el riesgo de desarrollar un LPM (21), entre ellas encontramos:

- Los seromas.

Las lesiones de los vasos linfáticos cursan con un derrame de líquido linfático conocido como linforrea, que cesa normalmente de manera espontánea por coagulación en el extremo del colector (79), pero tras la extirpación de los ganglios linfáticos puede desencadenarse una reacción inflamatoria que dificultaría el taponamiento del vaso, la linfa seguiría acumulándose en el espacio intersticial. La presencia de esta colección en el espacio quirúrgico postoperatorio se denomina seroma o linfocele (75) y puede favorecer el desarrollo de infecciones además de duplicar el riesgo de sufrir de un linfedema (80).

- ***El Síndrome de web o Axillary web syndrome.***

Moskovitz A. et al (81) publicaron que la incidencia del linfedema, tras la presencia del síndrome de web o axillary web syndrome, fue del 11% en las pacientes sometidas a tratamiento de cáncer de mama. Dicho síndrome se caracteriza por la aparición de cordones palpables o visibles de tejido subcutáneo fibroso observables en la axila, el pecho, cara medial del brazo, codo y/o espacio antecubital (11) e incluso en la mano o en la pared torácica (82).

Su presentación suele entre la quinta y la octava semana (11) tras la cirugía y su aparición tardía se ha vinculado al tratamiento complementario o adyuvante (10). Suele resolverse de manera espontánea dentro de los tres primeros meses (11).

Ha sido definido como un proceso autolimitado que puede causar dolor irradiado al brazo ipsilateral, restricción en el rango de movimiento, entumecimiento y rigidez, deterioro funcional de la articulación del hombro, sobre todo del movimiento de abducción, y dado que la posición de abducción y rotación externa es fundamental para la administración axilar del tratamiento radioterápico adyuvante, el inicio de este podría verse retrasado por esta situación (10,11).

Su incidencia se ha asociado al tipo de intervención realizada; si se trata de una linfadenectomía axilar esta se sitúa entre un 6-72% y del 0,5 al 20% en la técnica del ganglio centinela (83).

Respecto a su patogénesis, Moskovitz A. et al. (81) sugirieron que la extirpación de los ganglios linfáticos axilares podría promover su aparición a través de tres mecanismos: el daño linfovenoso debido a la retracción del tejido y el posicionamiento del paciente durante la disección de los ganglios linfáticos, la liberación de factores tisulares que pueden causar hipercoagulabilidad en los tejidos circundantes, y estasis venosa y de los canales linfáticos inducidos por la eliminación de los vasos linfáticos axilares que drenan el brazo (11).

2.3.1.1.2 El tratamiento radioterápico como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.

La radioterapia es un tratamiento loco-regional que consiste en la irradiación de tejidos como el mamario y otros cercanos como ganglionares adyacentes que pueden contener células tumorales (11).

Esta técnica puede dañar el tejido linfático (vasos y ganglios) generando tejido cicatricial (12) que obstruye los vasos linfáticos e interrumpe la circulación normal del flujo linfático.

La aplicación de radioterapia pre o postdisección axilar aumenta el riesgo de desarrollar un linfedema entre un 9 y un 36% (85) aunque otros autores como Uzkeser H. et al. (22) aumentan este valor hasta un 42%.

La radioterapia se asocia además a un aumento de las secuelas en el miembro superior (por la disminución del rango de movimiento), dermatitis, fatiga y dolor neuropático, este último como consecuencia del cambio histoquímico del nervio o por la fibrosis generada alrededor del mismo.

2.3.1.1.3 El tratamiento quimioterápico como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.

Según Rupp J. et al. (84) en un análisis multivariable sobre 385 pacientes, el tratamiento de quimioterapia se mostró como un factor de riesgo estadísticamente significativo en el desarrollo del linfedema postmastectomía. Se ha asociado el uso de determinados agentes quimioterápicos como el 5 fluorouracilo, el metrotexato y la ciclofosfamida con un riesgo mayor de linfedema y aunque la patogenia de este fenómeno aun es incierta, parece que estos fármacos disminuirían la capacidad inmune de la serie blanca de la sangre, aumentando el riesgo de desarrollar infecciones y linfedema (85).

Existe controversia respecto a la influencia del taxano en el desarrollo del linfedema. Mientras autores como Togawa K. et al. (85) defienden que este medicamento antineoplásico no

influye en el desarrollo del linfedema, otros como Lee M-J. et al.(86) o Pereira N. et al.(87), encontraron una asociación positiva. De Miguel C. et al.(8) describieron una incidencia de linfedema en el 33,5% de los pacientes que recibieron este tratamiento. González E. et al.(12) atribuyeron a la toma prolongada de tamoxifeno el desarrollo de trombosis venosas profundas, que empeorarían la situación linfática en estos pacientes.

2.3.1.2 Las características del paciente como factor de riesgo asociado al linfedema postmastectomía.

Al margen de los tratamientos llevados a cabo, se han sugerido factores asociados al propio sujeto que podrían influir en la aparición del LPM como la edad, el estilo de vida, hipertensión arterial y los procesos inflamatorios o infecciosos del miembro superior.

Edad.

El aumento de la edad es un factor predictivo positivo en el desarrollo del linfedema (88). Las mujeres mayores de 55 años tienen un 56% de riesgo de desarrollar esta enfermedad. La incidencia en menores de esa edad es de un 23% (75) .

Estilo de vida.

En la actualidad se vincula un estilo de vida más activo con una menor probabilidad de desarrollar linfedema; por el contrario el sedentarismo y la obesidad son factores favorecedores de su aparición (12). La obesidad es un factor de riesgo en el desarrollo de linfedema (74) y aquellas pacientes que presentan un índice de masa corporal superior a 29,2 Kg/m² tienen tres veces más probabilidad de desarrollar un linfedema (85).

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se asocia al desarrollo del linfedema, por el aumento de la filtración capilar consecuencia de una presión hidrostática elevada. Cuando aumenta la filtración, y ante un sistema insuficiente, el líquido se acumula en el espacio intersticial produciendo un aumento de volumen del miembro superior (85).

El 61% de las pacientes que presenten cifras elevadas de tensión arterial desarrollarán esta patología frente al 35% con parámetros normales (75).

Traumatismos e infecciones

Pueden alterar o agravar el daño de las vías linfáticas (89). Los tejidos linfoedematosos son extremadamente sensibles a infecciones, cualquier quemadura o herida puede convertirse en una erisipela, destruyendo aún más tejido y empeorando la situación (75).

2.4 Métodos diagnósticos de la situación funcional del sistema linfático.

El diagnóstico del linfedema se basa fundamentalmente en la elaboración de una historia clínica exhaustiva y una valoración física minuciosa. Los signos más relevantes del LPM son el aumento de volumen de la extremidad y los cambios tróficos de la piel, que aparecen a medida que este progresa y aunque el linfedema per sé, no es una patología que curse con dolor a menudo están presentes en él signos característicos como la tirantez, pesadez. o el entumecimiento (56,58).

Se han descrito diferentes clasificaciones en un intento de establecer la situación clínica y evolutiva del linfedema y una de las más aceptadas es la propuesta por la Sociedad Internacional de Linfología (90), que tiene en cuenta hallazgos físicos como la respuesta del edema elevación de la extremidad, la presencia de la fóvea o los cambios en la consistencia de la piel y el tejido celular subcutáneo. En esta clasificación, el estadio 0 se refiere a una condición latente o subclínica donde el edema aún no es evidente pese al deterioro del transporte linfático y esta situación puede persistir durante meses o años antes de que el linfedema se evidencie clínicamente. El estadio I representa un acumulación de líquido que disminuye con la elevación del miembro y la fóvea, que es la impronta que deja la presión de un dedo sobre el edema, puede estar presente. El estadio II implica que la elevación de la extremidad rara vez reduce el edema tisular y la fóvea está presente. En el estadio IIB la fóvea puede o no estar presente y sobrevienen los cambios fibróticos en los tejidos. El estadio III o elefantiasis linfostática implica cambios tróficos importantes en la piel tales como depósitos de grasa o verrugas y la fóvea ya no está presente (41).

Tal y como señalábamos en la introducción de este apartado, el signo clínico más evidente del linfedema es el aumento del volumen de la extremidad y que además permite clasificar el estadio o la gravedad de la disfunción linfática. En un intento de cuantificar la magnitud de las diferencias entre los miembros sano y afecto han utilizado diferentes técnicas cuantitativas como la perimetría o la volumetría, que se describirán de manera concreta a continuación.

2.4.1 Diagnóstico Clínico basado en la perimetría y volumetría.

La necesidad de contar con un método preciso para medir el volumen de la extremidad es de gran interés en el control evolutivo de los pacientes, en la selección del tratamiento más adecuado, así como en la valoración de la eficacia de estos. Las medidas perimetrales o de circometría y el cálculo del volumen son los métodos más reconocidos para determinar el tamaño del miembro afecto (18,57,91).

La severidad del edema se calcula, en la práctica clínica, a partir de perimetría y del volumen de la extremidad (40). El criterio diagnóstico de linfedema se suele establecer en base a una diferencia entre los miembros de más de 2 cm. entre para alguno de los niveles de medición o a una diferencia del volumen mayor al 10% (19).

2.4.1.1. Perimetría o la medición de perímetros.

Su disponibilidad y fiabilidad intra e interobservador, convierten a la perimetría con cinta de sastre en la herramienta de medición más eficiente en la práctica clínica y su administración regular representa una parte importante en la evaluación de la evolución del edema (35,92).

El diagnóstico del linfedema se establecerá a partir del cálculo de la diferencia entre los perímetros de las extremidades, sana y afecta y aunque no existe un consenso claro respecto a cuál es la diferencia perimétrica que establecería el criterio diagnóstico de linfedema, se acepta como tal una diferencia superior a 2 centímetros entre los miembros (57).

La técnica consiste en la medición, mediante una cinta de sastre, de la circunferencia de diferentes segmentos de la extremidad (18). Cuello- Villaverde E. et al. (57) recomienda el inicio de la marcación de los puntos de referencia tras las articulaciones metacarpofalángicas mientras que Mortimer P.S. citado por Forner I. (57), indica que la marcación debe iniciarse en la estiloides cubital, y de ahí cada cuatro centímetros hasta la raíz de la extremidad (92). El estudio de Bates DO. et al.(93), concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas con mediciones cada 4 cm. aproximadamente y cada 10 cm.

El criterio para establecer el diagnóstico de linfedema, en base a las diferencias perimétricas entre los miembros varía desde los 2 a los 10 cm. Pero, según Forner I. (57) el incremento mayor a 2 cm. en uno de los perímetros de la extremidad afecta, se ha convertido en el criterio cirtométrico predominante para establecer el diagnóstico. A partir de las diferencias perimétricas observadas entre los miembros sano y afecto, se ha propuesto la siguiente clasificación para definir del estadio del edema: grado 1 o leve (diferencia de 2-3 cm.); grado 2 o moderado (diferencia e 3-5 cm.); grado 3 o estadio grave (diferencias perimétricas superiores a 5 cm.).

Pese a que como se ha señalado anteriormente, el método perimétrico es un método fiable, podría no serlo en los estadios más precoces del linfedema al no ser capaz de detectar cambios significativos (94), a pesar de la presencia de síntomas que no deben ignorarse sino ser interpretados como la manifestación subclínica del desorden linfático (57). En este caso, podrían emplearse otras herramientas diagnósticas para detectar cambios incipientes en la funcionalidad del sistema linfático, como mostraremos más adelante.

2.4.1.2 Estimación indirecta del volumen a partir de la perimetría.

El volumen de cada uno de los segmentos de la extremidad puede calcularse de manera indirecta a partir de la fórmula del cilindro, $V = h \times \pi r^2$, donde h la altura del segmento medido y r el radio de la circunferencia del segmento del que se calcula el volumen (V). Al conocer los perímetros y no los radios, y siguiendo las recomendaciones de Forner et al. (57), el radio debería sustituirse, en la fórmula, por la ecuación que lo relaciona con el perímetro, que sí es un dato conocido; $r = P / 2\pi$. La fórmula para el cálculo del volumen del segmento sería la siguiente $V = h \times \pi (P / 2\pi)^2$ o lo que es lo mismo, de manera simplificada: $V = h \times P^2 / 4\pi$. Si la medición se realiza de manera sistemática cada 4 cm., el volumen podrá calcularse de manera más simple, tal y como indica Mortimer PS. (95) mediante la ecuación $V = P^2 / \pi$; donde V es el volumen y P el perímetro del segmento corporal que se pretende medir. Entonces, el volumen total de la extremidad se obtendrá a partir de la sumatoria de cada uno de los volúmenes de los diferentes segmentos.

Arias A. y Alvarez M.J. (96) publican que para que el aumento de volumen de la extremidad

afecta, pueda ser apreciable o visible, la diferencia de volumen entre las extremidades sana y afecta debe ser de al menos un 10%. La diferencia volumétrica entre las extremidades ha sido uno de los criterios utilizados para la clasificación clínica del linfedema.

Otro parámetro importante en el diagnóstico del linfedema es su porcentaje de gravedad relativa del edema (% GE) que cuantifica en porcentajes la relación entre la diferencia entre los miembros y la medida del lado sano, tal y como puede observarse en la ecuación recomendada por Jean Claude Ferrandez (97) y que se describe a continuación:

$$\% \text{ GE} = \frac{(\text{Medida lado afecto} - \text{Medida lado sano})}{(\text{Medida lado sano})} \times 100$$

El porcentaje de gravedad del edema informa de la severidad o gravedad del LPM y se clasifica como: normal (0-10%), leve (10-20%), moderado (21-40%) y grave (>40%)(21,98).

2.4.2 Pruebas complementarias.

Aunque el diagnóstico del linfedema es principalmente clínico, puede apoyarse en pruebas de imagen complementarias que corroboran el carácter linfático del edema y aportan datos sobre la causa. Estas pruebas informan del estado del tejido celular subcutáneo, descartan la infiltración axilar, las infecciones y/o la existencia de alteraciones del estado arterio-venoso (trombosis axilares).

Entre estas pruebas destacan, por su frecuencia de utilización, la ecografía y la linfografía, pero ambas presentan fortalezas y debilidades (45).

2.4.2.1 La Ecografía.

La imagen ecográfica es una técnica segura, fácilmente disponible y no invasiva, que permite la evaluación de la composición de la dermis y el tejido subcutáneo. Dependiendo de los cambios tisulares que ocurren como consecuencia de la alteración del drenaje, la ecogenicidad de los tejidos cambia en las imágenes ecográficas (92).

Se han identificado, entre otros, dos hallazgos ecográficos típicos en el linfedema: el aumento del espesor de la piel y del tejido celular subcutáneo, y el incremento de la ecogenicidad subcutánea (99). Los cambios cuantitativos en el espesor y la consistencia del tejido subcutáneo permitirían evaluar la respuesta del linfedema a la Terapia Física Compleja, así un incremento del espesor del tejido adiposo subcutáneo informaría de un estadio evolucionado del edema y cabría esperar una peor respuesta al tratamiento físico (92).

2.4.2.2 La Linfoescintigrafía o Linfografía indirecta.

Por su tamaño e invisibilidad macroscópica, los vasos linfáticos fueron las últimas estructuras vasculares en ser identificadas. A lo largo de los años, se han usado diferentes contrastes para intentar visualizarlos en animales o cadáveres. Según Giacalome G.(100), en 1940 Kindmont pudo visualizarlos tras canalizar el vaso linfático con aceite de yodo (Lipiodol); descubriendo así

la linfografía directa.

La linfoescintigrafía o linfografía indirecta pronto sustituyó a la linfografía directa. A pesar de que permitía la visualización del sistema con alta resolución, la linfografía directa podía producir complicaciones importantes (coloración azulada, daño de la túnica linfática interna, reacciones alérgicas al contraste, neumonía lipiodolada, insuficiencia respiratoria o las derivadas de la disección quirúrgica). Los errores o dificultades de interpretación frecuentes junto al carácter tedioso del procedimiento invasivo que requiere en su técnica, el abordaje directo y la exposición de los linfáticos del pie, relegaron su uso (36,98,101). La linfografía indirecta tiene un carácter menos cruento evitando el daño tisular de los linfáticos explorados (98).

Consiste en la administración, mediante una inyección subdérmica en el primer espacio interdigital de las extremidades a explorar, de macromoléculas de albúmina marcadas isotópicamente cuyo tamaño y propiedades hacen que sean absorbidas por los vasos linfáticos y conducida centrípetamente hacia los ganglios, permitiendo así la visualización de la red y el estado de la función linfática (35).

La información relevante que se analiza en la linfografía es la presencia o ausencia de reflujo dérmico, la ausencia o disminución de ganglios linfáticos axilares o la ausencia o retraso en la migración del trazador (36,102).

Pese a haberse convertido en el estándar de oro en la evaluación de las alteraciones linfáticas, por su aspecto invasivo y costo no debería indicarse como prueba de primera elección (35). Además por su riesgo teratogénico (103) y de radiación, es inapropiada para su uso repetitivo o de seguimiento en la evaluación de la efectividad de los tratamientos (39).

La linfoescintigrafía permite detectar la colección anormal de linfa no así el punto de estasis en el vaso linfático (101). Además posibilita únicamente la captación de imágenes del sistema en dirección antero-posterior, pero no de las regiones posteriores o dorsales (39) frecuentemente afectadas. La falta de resolución espacial y temporal de sus imágenes no permiten comprobar la efectividad de técnicas de tratamiento físico como el Drenaje linfático manual tras una única sesión (42).

Recientemente, en un intento de encontrar otras técnicas diagnósticas que minimicen los riesgos y desventajas de la linfoescintigrafía, surge una nueva herramienta radiológica, la

linfografía con verde de indocianina, también conocida como linfofluoroscopia (100) que describiremos a continuación.

2.4.2.3 La Linfografía con verde de indocianina (ICG)

El verde de indocianina es un tinte que se ha utilizado de manera rutinaria en las determinaciones del gasto cardiaco y en la angiografía oftálmica, pero en el campo de la Oncología y Linfología se utilizó por primera vez para la detección de ganglios centinelas en el cáncer de intestino (100) y desde 2007, para observar las vías linfáticas y determinar el estadio de la disfunción del sistema.(104). La Linfografía ICG es una prueba segura, mínimamente invasiva, rápida (≤ 30 minutos), evita la exposición a radiación (39,41,102) y es menos costosa que la Linfografía directa (102). Las reacciones adversas durante la inyección intravenosa de esta sustancia son raras y de escasa incidencia; pueden incluir náuseas, fiebre y angialgia (101) y debe excluirse su administración en sujetos con alergia al yodo (47).

Esta técnica consiste en la inyección por vía subcutánea de una sustancia conocida como verde de indocianina que es un trazador fluorescente, no radioactivo (105), que en el momento de su administración se une a la albúmina y penetra rápida y selectivamente en los canales linfáticos (45). La sustancia dentro de los vasos será excitada mediante una cámara de luz de infrarrojo cercano (820-840 nm) y la imagen de las estructuras linfáticas y de su flujo se visualizará a los pocos minutos (106), a través de la pantalla de un ordenador acoplado al sistema (41,107). Las imágenes normales de la Linfografía ICG revelan las estructuras linfáticas situadas a una profundidad de hasta 2 centímetros siempre que no se interpongan fascia, músculo o hueso sobre los canales, colectores, precolectores, y capilares linfáticos iniciales (47).

La imagen ICG de un sistema linfático normal se muestra como un patrón lineal desde los sitios de inyección hacia los linfonodos (108). Los vasos se presentan como líneas blancas fluorescentes bien definidas (47,109). El colapso de las válvulas situadas entre los colectores y precolectores provoca la disminución de la captación de los vasos iniciales y la evacuación de la linfa, lo que se traduce en una imagen de reflujo dérmico; una acumulación evidente del trazador fluorescente en el espacio intersticial (43,44,47) que se asocia a la presencia de linfedema (28) .

Según Abbaci M.(110), Mihara M. et al. señalaron una sensibilidad y especificidad del 100% de la prueba en el diagnóstico del linfedema secundario, pero además se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico precoz (41), el trazado del mapa linfático tras la resección de los ganglios axilares (109) o la estadificación del edema (39,40,111).

La Linfografía ICG permite establecer una evaluación cualitativa y cuantitativa de la situación funcional del sistema. En términos cualitativos, Yamamoto T. et al. (39). establecieron una estadificación de la gravedad del linfedema de miembro superior, en función de la presencia y distribución del reflujo dérmico y defendieron la conveniencia de esta prueba para la evaluación rutinaria del linfedema secundario al tratamiento de cáncer de mama.

El modo en el que el reflujo dérmico se presenta en la Linfografía ICG depende de la gravedad de la afectación linfática y se ha clasificado en tres tipos o patrones: salpicaduras, polvo de estrellas y difuso (47). El de salpicaduras expresa la primera manifestación del desorden linfático, incluso antes de que sea evidente clínicamente. El patrón de polvo de estrellas, más evolucionado, representa el deterioro de las válvulas linfáticas y en el patrón difuso las válvulas y los canales sufren un daño severo con engrosamiento de la pared y estrechamiento de la luz (47).

Tal y como se ha relatado anteriormente, los hallazgos presentes en la Linfografía ICG que se utilizan para clasificar la gravedad del edema son la región anatómica en la que se observa el reflujo y el tipo de patrón que adopta. Narushima M. (47) y Akita S. (102) propusieron una clasificación del linfedema en 6 tipos, dependiendo fundamentalmente de la extensión del reflujo dérmico. El reflujo estaría ausente en el primer estadio (estadio 0) según los dos autores. El reflujo se presenta en los estadios más bajos en las regiones proximales de la extremidad afecta y a medida que empeora el edema también lo hace el tipo de patrón y el área que abarca. Akita S. además tiene en cuenta en su clasificación la visualización de los ganglios axilares que ocurre en las etapas menos evolucionadas; en los 3 primeros estadios del linfedema.

Autores como Yamamoto T. et al. establecieron en sus estudios (39,40) una relación entre los hallazgos clínicos y las imágenes obtenidas mediante la linfografía ICG. Según este autor el patrón lineal observado en la linfografía ICG se podría asociar a un estadio clínico moderado, en el que el edema según Campisi C. et al. (112) mejora parcialmente con la elevación del miembro. En cambio, la presencia de reflujo dérmico se asociaría a situaciones clínicas más graves; en las

que además de un edema persistente podrían presentarse complicaciones como la linfangitis, la fibrosis o la paquidermosis.

En otro orden, respecto a las utilidades de la linfografía ICG, la valoración cuantitativa del funcionamiento del sistema linfático, cabe destacar el estudio publicado por Unno et al.(36), en el que propusieron el análisis del parámetro tiempo de tránsito, que se refiere al tiempo en el que el trazador alcanza un punto anatómico determinado, como un indicador de la situación de la función linfática.

Hay que destacar en esta línea, que la linfografía ICG no se presenta sólo como una herramienta en el diagnóstico del linfedema, sino que como se desarrollará más adelante, en el apartado de la situación actual de la investigación, se presenta como un instrumento más en la evaluación de la respuesta del linfedema secundario a las técnicas de Fisioterapia y a la Terapia Física Compleja que constituye la estrategia terapéutica integral más adecuada en el tratamiento de estos pacientes.

2.5 Abordaje terapéutico del linfedema: Terapia Física Compleja.

La terapia física que fue introducida por Winiwarter (1892) y mejorada por Vodder E.(1932-1960), consistía en un masaje especial, el masaje de drenaje linfático manual o DLM, y vendajes compresivos. En 1985, Földie E. (113) introdujo el concepto de Terapia Física Compleja (TFC) o Terapia Descongestiva Compleja (TDC); una estrategia terapéutica con excelentes resultados en el tratamiento del linfedema y cuyos pilares básicos son la higiene de la piel, el DLM, los vendajes los vendajes compresivos, la cinesiterapia y la utilización de soportes externos de compresión (114).

La Terapia Descongestiva Compleja (TDC) implica dos etapas: la primera fase o intensiva que persigue la mayor reducción del edema y la fase de mantenimiento, cuyo objetivo es preservar y optimizar los resultados obtenidos en la fase intensiva (115) y que incluye el cuidado de la piel, masaje de drenaje linfático, vendajes multicapas y ejercicios (115,116) pudiéndose usar la presoterapia junto al resto de los componentes de la TDC, y en la segunda fase, las medias y mangas de corta elasticidad sustituyen a los vendajes de compresión y el masaje de drenaje se realiza cuando es necesario (115).

La Fisioterapia, particularmente la terapia descongestiva debe comenzarse tan pronto como sea posible tras la cirugía con el fin de prevenir el desarrollo y la progresión del linfedema (47); a medida que esta patología progresa, las proteínas acumuladas en el espacio intersticial favorecen el desarrollo de una situación tisular fibrótica y más tarde adiposa, que empeorarán la respuesta del edema a la TFC (92).

Pese a que las terapias conservadoras desempeñan el papel más importante en el manejo del linfedema la práctica diaria de estos tratamientos supone una pesada carga para los pacientes (39). Por este motivo, deberían evitarse el tratamiento innecesario o excesivamente prolongado (47).

La eficacia del tratamiento se mide en porcentajes de reducción del volumen, según recomienda la SERMEF (Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física). El mejor resultado en la reducción del volumen está en relación inversa al grado y estadio evolutivo (117), siendo los porcentajes previsibles de reducción del volumen del LPM son muy variables en

función de del método de valoración y de las terapias aplicadas: desde el 17% para unos, entre el 25 y el 73% y hasta el 60-90% para otros (116).

Se entiende que la reducción completa del volumen del LPM al 100% es prácticamente imposible (104). Los pacientes que no respondieron al tratamiento parecen ser muy poco numerosos (5%) (118).

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN.

Desde que Hipócrates (460-377 A.C.) observara macroscópicamente la presencia de unos conductos por los que discurría una sangre blanca, los vasos quilíferos del intestino delgado han sido muchos los autores que han investigado la arquitectura, la fisiopatología del sistema linfático y las diferentes estrategias terapéuticas para el abordaje de una de sus patologías más conocidas: el linfedema. A finales del siglo pasado; el cirujano austriaco el Dr. A Winiwater desarrolló un método para favorecer el retorno linfático en los edemas de las extremidades que consistió en una triple combinación de técnicas: masaje, medidas compresivas y elevación postural. Pero será a principios de los años 30 del siglo pasado, cuando el matrimonio Vodder E. desarrollaría un método de masaje específico con el objetivo de estimular el funcionamiento del sistema linfático; el masaje de drenaje linfático manual (DLM).

Investigadores de todo el mundo como Földi y Kunkel en Alemania, Casley Smith en Australia o Collard y Leduc en Bélgica han contribuido a la demostración científica, en sus laboratorios, de los cambios que la Terapia Física Compleja y en concreto la técnica de DLM inducen en el sistema linfático y en el linfedema (62,106).

Tras años de estudio se ha podido constatar que el DLM aumenta la motilidad del sistema linfático y estimula la contracción del linfangión, a partir de la tracción suave que ejercen las maniobras de drenaje sobre la pared de estas estructuras (62,106,119). En el linfedema, esta técnica facilita el tránsito del líquido acumulado en el espacio intersticial desde el área linfedematosa a linfosomas vecinos donde podrá ser reabsorbido por vasos linfáticos sanos (27,28,92). El aumento de la presión que sobre las estructuras linfáticas ejerce el DLM, favorece el desarrollo de vías de derivación secundarias (120) y la aparición de nuevas vías colaterales (31,32) que podrían funcionar como rutas principales de drenaje en la extremidad linfedematosa (27,28,92).

En 1953 surgió una técnica de Medicina Nuclear, la Linfoescintigrafía, que sería fundamental durante muchos años para el avance en el conocimiento de la anatomía y la fisiología linfática, el diagnóstico del linfedema y la demostración científica del efecto del MDL en la función linfática normal y patológica (42).

En 1985, Moreau D. y Robert L. publicaron por primera vez primera vez, mediante Linfoescintigrafía, el mapa linfático de un paciente después de la estimulación manual mediante la técnica de DLM (121).

Cuatro años más tarde, y en la misma línea Bouchet J.Y. et al (122) en 1989, utilizaron la misma técnica nuclear en 18 sujetos, para comprobar el efecto de la técnica de DLM y de la TFC en el linfedema de miembro inferior. La toma de las imágenes se realizó en tres momentos: en situación basal, tras 40 minutos de DLM aplicado conforme al método Leduc y tras 8 días en los que todos los participantes recibieron 5 sesiones de TFC. El resultado más relevante, definido a partir de la marcación de los ganglios inguinales, fue el aumento del flujo linfático tras la manipulación mediante MDL, en el 60% de los sujetos.

En el año 1993 Leduc A. et al. (33) publicaron su estudio sobre el mapa de drenaje de las rutas accesorias en la extremidad superior en más de 300 cadáveres humanos. La comprobación de la presencia de las vías colaterales se realizó de manera macroscópica, tras inyectar un tinte disuelto en trementina en cada uno de los sujetos. Para facilitar la progresión del tinte a lo largo de las vías, los autores realizaron maniobras de DLM. Entre los resultados de este estudio, destaca la visualización de vías principales de drenaje colateral en la región posterior del hombro; capaces de evacuar la linfa de la extremidad superior. Los autores concluyeron que las vías de sustitución tras el tratamiento del cáncer de mama no se presentan de la misma manera y con la misma frecuencia en todas las pacientes y que a menudo, para permitir el reemplazo de drenaje de las rutas normales por rutas colaterales, es necesario facilitar la apertura de estas vías aumentando la presión hidrostática dentro del sistema linfático mediante manipulaciones cuidadosas (30,33); mediante MDL.

Dos años más tarde, en 1995 Ferrandez J.C.(123) analizaría la eficacia de la técnica de DLM en el mejora del linfedema de miembro superior tras tratamiento de cáncer de mama, mediante un estudio linfoescintigráfico en 47 mujeres. Las pacientes con una edad media de 61.4 años (32-80), presentaron un edema clasificado como “de gran tamaño” en base a las diferencias perimétricas medidas entre los miembros sano y afecto. El tiempo de evolución del edema en la muestra fue de 9 años. La exploración consistió en la inyección subcutánea en el primer y cuarto espacios interdigital de un radiocoloide (Tecnecio 99) y el estudio de las imágenes en dos momentos: en situación basal después de 30 minutos de la inyección y tras 30 minutos de la aplicación de DLM. Se analizó el nivel anatómico máximo alcanzado por el coloide en las imágenes tras el DLM. Los resultados, tras DLM, fueron la progresión del coloide, que alcanzó una localización topográfica más alta y el aumento de la marcación ganglionar en el 53,2% de

los casos. En 5 sujetos aumentó la marcación de los ganglios axilares contralaterales y 2 en los ganglios mamaris internos homolaterales. El autor destacó la eficacia de la técnica de DLM, independientemente de la influencia de factores como la edad, el tiempo de evolución o la gravedad del edema.

Pero en el año 2007 surgió una nueva corriente de investigación de la mano de Unno et al. (17); frente el método radiológico tradicional de observación del sistema linfático, la Linfoescintigrafía, considerada además la Gold estándar en el diagnóstico del linfedema, propusieron la utilización de una nueva técnica de imagen para su estudio, la Linfografía con verde de indocianina (ICG). Hasta ese momento en esta modalidad de imagen, la sustancia ICG se administraba por vía intravenosa para la observación angiológica y en el mapeo del flujo sanguíneo del corazón, el hígado o el ojo (45).

Las ventajas de la Linfografía ICG frente a la Linfoescintigrafía han sido descritas en términos técnicos, económicos, y de precisión diagnóstica. Entre el argumentario a favor de esta técnica figuran: la ausencia de exposición a la radiación y por tanto de riesgo teratogénico, el menor tiempo requerido para realizar el procedimiento (41), su carácter no invasivo, el menor coste de la instrumentación requerida para su realización (102,109), la mayor resolución de sus imágenes (111) o su capacidad para la observación del sistema linfático, en todas direcciones, de manera repetida (42) y en tiempo real (36). Al ser un sistema portátil, su uso en consulta resulta sencillo (101).

En una comparación con la Linfografía ICG, Mihara M. et al.(41) cuestionaron la precisión de la Linfoescintigrafía en el diagnóstico precoz del linfedema y Tan I-C et al.(42) su utilidad en el estudio de los efectos de la técnica del DLM.. Según este autor, la falta de “aclaramiento” o la evacuación del contraste en las regiones exploradas, impediría la comprobación de los cambios inmediatos tras la estimulación manual y defendió la Linfografía ICG como un método útil en la evaluación de la respuesta del linfedema al MLD.

Frente a las limitaciones de la Linfoescintigrafía, la Linfografía ICG se presentó como una herramienta útil en el estudio del mapa linfático y la presencia de vías colaterales tras tratamiento del cáncer, además de para establecer la gravedad del linfedema, seleccionar las estrategias de tratamiento más adecuadas o para comprobar el efecto que técnicas fisioterápicas como el masaje de drenaje linfático o la presoterapia inducen en esta patología.

En relación a la estadificación de la disfunción del sistema en el linfedema, Narushima M. et al. (47), realizaron en el 2015 un estudio, mediante linfografía ICG en el que, a partir del tipo y extensión de patrones de reflujo dérmico, proponían una clasificación de la gravedad del linfedema de miembro superior e inferior. Establecieron 5 estadios en el linfedema de miembro superior y recomendaron un tipo de abordaje en función de la gravedad del edema; defendiendo siempre una intervención terapéutica precoz para evitar su progresión. Las terapias conservadoras estarían indicadas en la etapa I, en las que la imagen linfográfica muestra un patrón leve que se extiende alrededor de la axila. A partir de esta etapa, según los autores, la indicación terapéutica más efectiva sería la de tipo quirúrgico.

Respecto al estudio de la modificación del mapa linfático y de las variaciones de las vías accesorias que desde la extremidad superior se extenderían al hombro, cuello y región del pecho, tras la disección axilar en el tratamiento de cáncer, destaca el trabajo realizado por Tashiro K. et al. (124) del año 2017. En este estudio se analizó, mediante Linfografía ICG, la presencia de vías linfáticas accesorias en 29 pacientes con linfedema miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama y en un caso, tras linfoma. De acuerdo con la clasificación de la ISL, el 83% de los participantes en el estudio presentaron un edema en estadio 2. Se analizó la presencia de vías linfáticas accesorias tras un periodo de 15 a 24 horas desde la inyección del trazador ICG y se comprobó que eran visibles en tres de los 30 miembros estudiados. Las vías colaterales se dirigieron, a través de la región axilar, hacia la cara anterior del hombro, a los ganglios del cuello y a las regiones del pecho. Los autores concluyeron que la Linfografía ICG es una herramienta mediante la que puede analizarse de una manera sencilla las variaciones individuales del mapa linfático de estos sujetos.

En esta línea de investigación, y con el fin de conocer la presencia de vías colaterales accesorias en el linfedema de miembros inferior tras tratamiento de cáncer, Tashiro K. et al. (71) realizaron dos estudios utilizando la Linfografía ICG (71,125). En el primero de ellos (71) sobre 90 pacientes, tomaron las imágenes un periodo de 12 a 24 horas tras la inyección de la ICG y comprobaron, en seis sujetos, la presencia de canales linfáticos colaterales que se ascendían desde la zona baja del abdomen hacia los ganglios axilares. En el segundo estudio (125) analizaron, también mediante Linfografía ICG, la presencia de vías colaterales en 96 sujetos sometidos a resección quirúrgica de ganglios linfáticos pélvicos. Las imágenes revelaron la presencia en 3

casos de la misma vía colateral ascendente que desde el nivel del ombligo ,atravesaba la línea divisoria transversal, en dirección a la axila homolateral al miembro afecto.

En otro orden, sobre la investigación de la eficacia de las técnicas de Fisioterapia en el linfedema, destaca un estudio piloto publicado Giacalone G. et al (100) en el 2011 en seis voluntarios con linfedema secundario a linfadenectomía por cáncer de mama. Su objetivo fue analizar si la Linfografía ICG podría ser un medio eficaz para comprobar el efecto del DLM en la visualización de nuevas estructuras linfáticas frente a las observadas en situación basal. Administró un anestésico local antes de la inyección, en el segundo espacio interdigital de la mano, de indocianina disuelta en agua purificada. Se realizaron dos Linfografías ICG a cada participante, una en cada uno de sus miembros. El paciente tras 5 min de inmovilidad realizó 5 minutos de flexo-extensión de los dedos, mientras los investigadores hacían barridos, con la cámara a lo largo de la extremidad en busca de vasos linfáticos subcutáneos o ganglios linfáticos. El protocolo incluyó 20 minutos de DLM, conforme al método Leduc®, en el que se estimularon los ganglios proximales, se realizaron maniobras de reabsorción en la zona del edema y de estimulación de retorno hacia los ganglios proximales. Las imágenes fueron grabadas desde el momento de la inyección hasta 30 minutos después de la misma. La observación, durante el periodo de estimulación mediante DLM, demostró la presencia de un caso de axila fluorescente, una vía linfática de Mascagni y una de Caplan, además de 3 casos de marcación de ganglios linfáticos epitrocleares. Los autores concluyeron que el MDL puede beneficiarse de esta técnica de imagen para reforzar su evidencia científica y que la Linfografía ICG abre nuevas puertas a la investigación del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades linfáticas.

Dos años más tarde, en el año 2013, Maus E.et al. (126) publicaron un caso de linfedema de cabeza y cuello secundario a tratamiento quirúrgico y radioterápico de un cáncer de lengua y mandíbula. La exploración, mediante Linfografía ICG y Perfilometría 3D de superficie, del mapa linfático de cabeza y cuello de este paciente incluyó 60 minutos de estimulación mediante DLM, conforme al método Vodder®. Los autores concluyeron que la técnica de DLM favoreció el movimiento de líquido linfático hacia vasos funcionantes cervicales y a ganglios subclavios, atravesando incluso las cicatrices presentes; lo que contradice el dogma de que la linfa no podría cruzar estas regiones y que el masaje a través de estas no reportaría ningún beneficio en la descongestión de la región linfedematosa. Concluyen en la necesidad de conocer el mapa

linfático para, mediante la estimulación de los canales residuales existentes, aumentar la respuesta del sistema linfático a esta técnica.

En otro orden, se han realizado estudios con el objetivo de encontrar una relación entre la gravedad del edema y los hallazgos linfográficos utilizando las clasificaciones, basadas en datos cualitativos propuestas por Campisi C. o la ISL. En esta línea, Yamamoto T. (39) et al. publicaron un estudio que relacionó la clasificación de la gravedad del linfedema propuesta por Campisi C. con la extensión del reflujo y el tipo de patrón observado y comunicó que la presencia de un patrón lineal en el linfedema de miembro superior estaría asociada, a un estadio clínico 1- 2 de la clasificación clínica de Campisi C.; a un edema leve que revertiría con la elevación o a uno persistente que mejoraría parcialmente con esta medida física. Concluyó que existe una correlación lineal entre el aumento en el estadio clínico y el incremento en el estadio del reflujo dérmico observado mediante linfografía ICG.

Con el mismo propósito Garza R. et al.(127) , realizaron un estudio en el que compararon la relación entre la clasificación clínica propuesta por la ISL y los hallazgos linfográficos o las diferencias volumétricas preoperatorias inter-miembros. Concluyeron que existía una asociación débil entre la estadificación clínica y la clasificación basada en hallazgos ICG propuesta por Chang D, Suami H, Skoracki R. (128) y que la correlación entre la clasificación clínica de la ICG y la diferencia de volumen preoperatoria entre los miembros fue mayor. Estos autores recomendaron tener en cuenta este hallazgo a la hora de la toma de decisiones terapéuticas.

En función de los antecedentes descritos, planteamos la reflexión de que la Fisioterapia dispone actualmente de un amplio arsenal de herramientas para comprobar la efectividad de sus técnicas en el tratamiento del linfedema. Todas las técnicas disponibles, desde las más básicas y tradicionales como la perimetría a las más modernas como la Linfografía ICG han demostrado su eficacia, en la mejora cualitativa y cuantitativa de la función linfática pero el avance del conocimiento de nuestra profesión es fundamental. Técnicas de imagen, como la Linfografía ICG, abren una puerta a la investigación en Fisioterapia y ofrecen la posibilidad de conocer aspectos concretos y fundamentales para el éxito de nuestro tratamientos como pueden ser la situación funcional del sistema linfático del paciente antes de nuestra intervención, o la respuesta inmediata a nuestras manipulaciones. La investigación y el uso de todas las herramientas disponibles, se presenta como un reto que los fisioterapeutas debemos ser capaces de asimilar,

como una oportunidad para avanzar en el campo de conocimiento de nuestra profesión y en el de la Fisioterapia en Linfología, este caso en concreto. Por todo lo expuesto, planteamos nuestro estudio, intentando aportar el mayor rigor científico y consistencia a las intervenciones de Fisioterapia que realizamos en el tratamiento del linfedema secundario a tratamiento de cáncer de mama. En esta línea, proponemos como objetivos comprobar la efectividad inmediata de la técnica de DLM en la apertura de vías y áreas colaterales o los cambios que un protocolo de Fisioterapia de tres semanas de duración, desarrollado conforme a la TFC, induce en la imagen obtenida mediante linfografía ICG antes de nuestra intervención. Estos y otros objetivos de nuestro estudio se describirán de manera precisa en el siguiente apartado.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

4.1 Objetivos principales.

1. Conocer si 30 minutos de maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales (cuello, tórax y hombro del miembro superior afecto, aumentan la visualización de vías y áreas de drenaje colaterales en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama observadas mediante linfografía ICG.
2. Conocer los cambios que la Terapia Física Compleja induce en los patrones fluoroscópicos tres semanas desde el inicio del tratamiento en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama.

4.2 Objetivos secundarios.

1. Describir las vías y áreas de drenaje colaterales en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama observadas mediante linfografía ICG en situación basal y tras 30 minutos de maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales.
2. Describir la frecuencia de presentación de los patrones fluoroscópicos, mediante linfografía ICG en la extremidad afectada de pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama en situación basal y tras tres semanas de Terapia Física Compleja.
3. Conocer si existe relación entre la diferencia perimétrica de los miembros sano y afecto de pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama y el tipo de patrón fluoroscópico observado mediante linfografía ICG en condiciones basales.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.

HIPÓTESIS DE ESTUDIO.

Según Espinosa E.(129), una hipótesis es una enunciado que consta de elementos expresados según un sistema ordenado de relaciones, que pretende describir o explicar condiciones o sucesos que aún no han sido confirmados por los hechos. Las hipótesis es el anuncio, una propuesta provisional, de los resultados esperados en el trabajo de investigación.

Las hipótesis pueden clasificarse en: *descriptivas*, que reflejan estimaciones más o menos precisas respecto de los fenómenos objeto de estudio; *correlacionales*, que establecen las relaciones entre dos o más variables sin explicar el fenómeno causa-efecto entre ellas; *de diferencia de grupos*, que ponen de manifiesto la diferencia entre dos grupos objeto de comparación, señalando el grupo diferente o la tendencia observada; y, por último *causales*, que establecen e intentan explicar la relación causa-efecto entre las variables a estudio (130).

En relación con la hipótesis que se plantean a continuación, podemos establecer que las dos primeras son causales, proponen una relación de causa-efecto entre las variables mientras que la tercera de las hipótesis planteadas es de tipo correlacional, analiza la relación entre el perímetro y la presencia de mejor o peor patrón fluoroscópico.

Así pues, en función de los objetivos propuestos y de las lagunas del conocimiento que deseamos esclarecer, se plantean las siguientes hipótesis:

Las maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales (cuello, tórax y hombro) del miembro superior afecto aumentan la presencia de las vías y áreas de drenaje colaterales en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama observadas mediante linfografía ICG.

El tratamiento mediante Terapia Física en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama mejora el grado de severidad de los patrones ICG.

Existe una relación positiva entre la diferencia perimétrica del miembro sano y afecto en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama y la probabilidad de presentar un mejor o peor tipo de patrón fluoroscópico observado mediante linfografía ICG.

MATERIAL Y MÉTODO.

A continuación, presentamos los aspectos relacionados con la metodología desarrollada en la investigación objeto de esta tesis.

6.1 Diseño del estudio.

Atendiendo a los autores Argimón J.M. y Jiménez J. (131) , el estudio realizado es de tipo analítico y experimental según su finalidad; cuasiexperimental o ensayo sin grupo control según el tipo de intervención que se realiza y longitudinal pretest posttest si atendemos la secuencia temporal de las observaciones intra-sujeto que se llevan a cabo.

Es de tipo analítico experimental (130), pues su finalidad es analizar una presunta relación causal entre un factor manipulable o variable independiente, en este caso la intervención de Fisioterapia mediante maniobras de llamada de DLM o TFC y el efecto o resultado observado; la variable dependiente, en este caso la apertura de vías de drenaje colaterales o los cambios en la gravedad del patrón linfográfico.

Es experimental, concretamente cuasiexperimental (ECE) pues este estudio carece de un grupo control (132). De acuerdo con la clasificación de Manterola C. y Otzen T.,(133) nuestro estudio consta de un solo grupo sobre el que se realizan una serie de observaciones en el tiempo para analizar la ocurrencia del evento o los resultados de la intervención.

6.2 Muestra del estudio

Las pacientes que constituyeron la población diana de esta investigación fueron mujeres con linfedema secundario de miembro superior como consecuencia del tratamiento del cáncer de mama y susceptibles de recibir tratamiento fisioterápico.

6.2.1 Selección de los individuos del estudio.

Para la selección de los sujetos de estudio se empleó un muestreo de conveniencia, no probabilístico, mediante una inclusión consecutiva de los sujetos con diagnóstico de linfedema de miembro superior secundario a cáncer de mama, residentes en Las Palmas de Gran Canaria, que se encontraban en la lista de espera para recibir tratamiento de Fisioterapia en la Unidad de Patología Linfática del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín en Las Palmas de Gran Canaria y que cumplieron los criterios de selección que se describen a continuación:

6.2.1.1 Criterios de selección de la muestra de estudio:

A continuación, se muestran los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio.

6.2.1.1.1 Criterios de inclusión.

Mujeres mayores de 18 años.

Diagnóstico médico de linfedema de miembro superior secundario a resección ganglionar axilar como tratamiento de cáncer de mama.

Pacientes pertenecientes a la lista de espera, de la Unidad de Patología Linfática del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín en Las Palmas de

Gran Canaria, para recibir tratamiento fisioterápico.

6.2.1.1.2 Criterios de exclusión.

Pacientes con trastornos de la coagulación.

Sospecha clínica o presencia de trombosis venosa profunda.

Presencia de alergia al yodo o alguno de sus derivados.

Pacientes con alergia al látex.

Pacientes no sometidas a excéresis ganglionar axilar.

6.3 Variables de estudio.

A continuación, y en función de nuestros objetivos e hipótesis se describen las variables de nuestro estudio.

6.3.1 Variables independientes:

Se presentan dos variables independientes cualitativas:

- ✓ La aplicación de 30 minutos de maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales (cuello, tórax y hombro) del miembro superior afecto.
- ✓ La aplicación de un protocolo de Terapia Física Compleja de tres semanas de duración.

6.3.2 Variables dependientes.

Entre las variables dependientes que se presentan a continuación, encontramos las relacionadas con los perímetros de las extremidades, la presencia del trazador en vías y áreas de drenaje y el tipo de patrón fluoroscópico.

6.3.2.1. Variables relacionadas con los perímetros de la extremidad.

Las variables perímetros que a continuación se presentan, son variables cuantitativas continuas expresadas en centímetros medidas mediante cinta de sastre por un fisioterapeuta. Todas sus mediciones se llevaron a cabo al inicio y tras tres semanas de tratamiento mediante TFC, tanto sobre el miembro superior afecto como sobre el sano siguiendo las recomendaciones de Cuello- Villaverde E (57).

A continuación, se describen cada una de estas variables:

- **Perímetro de la mano sana (PeMñS.):** Obtenido en la mano sana, tras la línea de las articulaciones metacarpofalángicas.
- **Perímetro de la mano afecta (PeMñA.):** Obtenido en la mano afecta, tras la línea de las articulaciones metacarpofalángicas.
- **Perímetro de la muñeca sana (PeMñS.):** Perímetro obtenido en la muñeca sana, en la línea que une las estiloides radial y estiloides cubital de la muñeca sana.
- **Perímetro de la muñeca afecta (PeMñA.):** Perímetro obtenido en la muñeca afecta, en la línea que une las estiloides radial y estiloides cubital de la muñeca afecta.
- **Perímetro a 4 centímetros de la de la muñeca sana (PeMñ4S.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 4 centímetros de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca sana.
- **Perímetro a 4 centímetros de la de la muñeca afecta (PeMñ4A.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 4 centímetros de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca afecta.
- **Perímetro a 8 centímetros de la muñeca sana (PeMñ8S.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 8 centímetros de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca sana.
-
-

- **Perímetro a 8 centímetros de la muñeca afectada (PeMñ8A.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 8 centímetros de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca afectada.
- **Perímetro a 12 centímetros de la muñeca sana (PeMñ12S.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 12 centímetros de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca sana.
- **Perímetro a 12 centímetros de la muñeca afectada (PeMñ12A.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 12 de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca afectada.
- **Perímetro a 16 centímetros de la muñeca sana (PeMñ16S.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 16 centímetros de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca sana.
- **Perímetro a 16 centímetros de la muñeca afectada (PeMñ16A.):** Perímetro obtenido en el antebrazo a 16 centímetros de la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital de la muñeca afectada.
- **Perímetro del codo sano (PeCS.):** Perímetro obtenido en el codo sano, en la línea que une los cóndilos humerales.
- **Perímetro del codo afecto (PeCA.):** Perímetro obtenido en el codo afecto, en la línea que une los cóndilos humerales del codo.
- **Perímetro a 4 centímetros del codo sano (PeC4S.):** Perímetro obtenido en el brazo a 4 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo sano.
- **Perímetro a 4 centímetros del codo afecto. (PeC4A.):** Perímetro obtenido en el brazo a 4 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo afecto.
- **Perímetro a 8 centímetros del codo sano (PeC8S.):** Perímetro obtenido en el brazo a 8 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo sano.
- **Perímetro a 8 centímetros del codo afecto. (PeC8A.):** Perímetro obtenido en el brazo a 8 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo afecto.

- **Perímetro a 12 centímetros del codo sano (PeC12S.):** Perímetro obtenido en el brazo a 12 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo sano.
- **Perímetro a 12 centímetros del codo afecto. (PeC12A.):** Perímetro obtenido en el brazo a 12 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo afecto.
- **Perímetro a 16 centímetros del codo sano (PeC16S.):** Perímetro obtenido en el brazo a 16 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo sano.
- **Perímetro a 16 centímetros del codo afecto. (PeC16A.):** Perímetro obtenido en el brazo a 16 centímetros de la línea que une los cóndilos humerales del codo afecto.

Las variables dependientes relacionadas con el perímetro de las regiones sanas y afectas pueden consultarse en la siguiente tabla 1.

	<i>Región anatómica</i>	<i>Abrev.</i>
<i>Perímetro</i>	Mano sana	<i>PeMS.</i>
	Mano afectada	<i>PeMA.</i>
	Muñeca sana	<i>PeMñS.</i>
	Muñeca afectada	<i>PeMñA.</i>
	a 4 centímetros de la de la muñeca sana	<i>PeMñ4S.</i>
	a 4 centímetros de la de la muñeca afectada	<i>PeMñ4A.</i>
	a 8 centímetros de la muñeca sana	<i>PeMñ8S.</i>
	a 8 centímetros de la muñeca afectada	<i>PeMñ8A.</i>
	a 12 centímetros de la muñeca sana	<i>PeMñ12S.</i>
	a 12 centímetros de la muñeca afectada	<i>PeMñ12A.</i>
	a 16 centímetros de la muñeca sana	<i>PeMñ16S.</i>
	a 16 centímetros de la muñeca afectada	<i>PeMñ16A.</i>
	codo sano	<i>PeCS.</i>
	codo afectado	<i>PeCA.</i>
	a 4 centímetros del codo sano	<i>PeC4S.</i>
	a 4 centímetros del codo afectado	<i>PeC4A.</i>
	a 8 centímetros del codo sano	<i>PeC8S.</i>
	a 8 centímetros del codo afectado	<i>PeC8A.</i>
	a 12 centímetros del codo sano	<i>PeC12S.</i>
	a 12 centímetros del codo afectado	<i>PeC12A.</i>
	a 16 centímetros del codo sano	<i>PeC16S.</i>
	a 16 centímetros del codo afectado	<i>PeC16A.</i>

Tabla 1. Variables dependientes relacionadas con el perímetro de las extremidades sana y afectada.

6.3.2.2 Variables dependientes relacionadas con la presencia de trazador ICG.

Las variables relacionadas con la presencia de trazador ICG fueron observadas mediante linfografía ICG en cada una de las regiones ganglionares, áreas y vías de sustitución que se detallan más adelante. La evaluación de cada una de ellas se llevó a cabo por un médico y dos fisioterapeutas al inicio del estudio y tras 30 minutos de estimulación manual mediante maniobras de llamadas de masaje de drenaje linfático.

Nos encontramos ante variables cualitativas nominales dicotómicas donde los valores posibles fueron si /no en función de si la ICG estaba o no presente en las distintas áreas o regiones evaluadas.

A continuación, se describen cada una de estas variables:

- **Presencia del trazador en ganglios axilares homolaterales (PTgg.ax.H).**
- **Presencia del trazador en ganglios axilares contralaterales (PTgg.ax.C).**
- **Presencia del trazador en ganglios supraclaviculares homolaterales (PTgg.sup clv.H).**
- **Presencia del trazador en ganglios supraclaviculares contralaterales. (PTgg.sup clv.C).**
- **Presencia del trazador en ganglios infraclaviculares homolaterales (PTgg.infraclv.H).**
- **Presencia del trazador en ganglios infraclaviculares contralaterales (PTgg.infraclv.C).**
- **Presencia del trazador en ganglios deltopectoriales (PTgg.delt-p.H).**
- **Presencia del trazador en ganglios paraesternales (PTgg.paraest.H).**
- **Presencia del trazador en ganglios paraesternales (PTgg.paraest.C).**
- **Presencia del trazador en ganglios escapulares homolaterales (PTgg.esc.H).**
- **Presencia del trazador en ganglios escapulares contralaterales (PTgg.esc.C).**

- **Presencia del trazador en la región anterior del hombro (PThom.A)**
- **Presencia del trazador en la región posterior del hombro(PThom.P).**
- **Presencia del trazador en la región lateral del hombro (PThom.L).**
- **Presencia del trazador en la región superior del hombro (PThom.S).**
- **Presencia del trazador en la región del pecho afecto (PTpech.Af).**
- **Presencia del trazador en la región del pecho sano (PTpech.Sa).**
- **Presencia del trazador en la vía colateral de drenaje axilo-axilar anterior (PTax-ax.A).**
- **Presencia del trazador en la vía colateral de drenaje axilo-axilar posterior (PTax-ax.P).**
- **Presencia del trazador en la vía colateral de drenaje mama afecta a región clavicular homolateral (PTmam-clv.H).**
- **Presencia del trazador en la vía colateral de drenaje mama afecta a región clavicular contralateral (PTmam-clv.C).**
- **Presencia del trazador en la vía colateral de drenaje de Mascagni (PTMasc).**
- **Presencia del trazador en la vía colateral de drenaje de Caplan (PTCap).**
- **Presencia del trazador en la vía de drenaje principal que se dirige del brazo a la axila afecta (PTbraz.-ax. H.).**

Las variables dependientes relacionadas con la presencia del trazador pueden consultarse en la tabla 2.

Áreas y vías de drenaje linfático		Abrev.	
Presencia del trazador	Ganglios	axilares homolateral axilares contralaterales supraclaviculares homolaterales supraclaviculares contralaterales infraclaviculares homolaterales infraclaviculares contralaterales ganglio deltopectoral paraesternales homolaterales paraesternales contralaterales escapulares homolaterales escapulares contralaterales	<i>PTgg.ax.H.</i> <i>PTgg.ax.C.</i> <i>PTgg.sup clv.H.</i> <i>PTgg.sup clv.C.</i> <i>PTgg.infraclv.H.</i> <i>PTgg.infraclv.C.</i> <i>PTgg.paraest.H.</i> <i>PTgg.delt-p.H</i> <i>PTgg.paraest.C.</i> <i>PTgg.esc.H.</i> <i>PTgg.esc.C.</i>
	Hombro	región anterior homolateral región posterior homolateral región lateral región superior del hombro	<i>PThom.A.</i> <i>PThom.P.</i> <i>PThom.L.</i> <i>PThom.S.</i>
	Pecho	afecto sano	<i>PTpech.Af.</i> <i>PTpech.Sa.</i>
	Vías colaterales de drenaje	axilo- axilar anterior axilo- axilar posterior mama afecta a r.* clavicular homolateral mama afecta a r.* clavicular contralateral Mascagni Caplan	<i>PTax-ax.A.</i> <i>PTax-ax.P.</i> <i>PTmam-clv.H.</i> <i>PTmam-clv.C.</i> <i>PTMasc.</i> <i>PTCap.</i>
	Vía de drenaje principal	Vía de drenaje del brazo afecto a la axila homolateral.	<i>PTbraz.-ax. H</i>

Tabla 2. Variables dependientes relacionadas con la presencia del trazador ICG en áreas y vías de drenaje.
*(r) región.

6.3.2.3 Variables relacionadas con el patrón fluoroscópico.

VARIABLES cualitativas ordinales observadas por un médico y dos fisioterapeutas mediante linfografía ICG empleando una cámara infrarroja (Photodynamic Eye, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japón), evaluadas al inicio y tras tres semanas de tratamiento mediante Terapia Física Compleja y que se registraron atendiendo a la clasificación propuesta por Yamamoto T.(39): lineal, salpicaduras, polvo de estrellas, o difuso.

A continuación, se describen cada una de estas variables:

- **Patrón fluoroscópico del dorso de la mano (PaDM):** Patrón observado en la cara posterior de la extremidad afectada, entre las articulaciones metacarpofalángicas y la primera hilera del carpo.
- **Patrón fluoroscópico de la palma de la mano (PaPM):** Patrón observado en la cara posterior de la extremidad afectada, entre las articulaciones metacarpofalángicas y la primera hilera del carpo.
- **Patrón fluoroscópico de la muñeca anterior (PaMA):** Patrón observado en la cara anterior de la extremidad afectada entre los estiloides radial y cubital.
- **Patrón fluoroscópico de la muñeca posterior (PaMP):** Patrón observado en la cara posterior de la extremidad afectada entre los estiloides radial y cubital.
- **Patrón fluoroscópico a 4 centímetros de la muñeca en la cara anterior de la extremidad (Pa4A):** Patrón observado a 4 centímetros sobre la línea que une los estiloides radial y cubital, en la cara anterior del antebrazo afectado.
- **Patrón fluoroscópico a 4 centímetros de la muñeca en la cara posterior de la extremidad (Pa4P):** Patrón observado a 4 centímetros sobre la línea que une los estiloides radial y cubital, en la cara posterior del antebrazo afectado.
- **Patrón fluoroscópico a 8 centímetros de la muñeca en la cara anterior de la extremidad (Pa8A):** Patrón observado a 8 centímetros sobre la línea que une los estiloides radial y cubital, en la cara anterior del antebrazo afectado.
-

- **Patrón fluoroscópico a 8 centímetros de la muñeca en la cara posterior de la extremidad (Pa8P):** Patrón observado a 8 centímetros sobre la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital, en la cara posterior del antebrazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 12 centímetros de la muñeca en la cara anterior de la extremidad (Pa12A):** Patrón observado a 12 centímetros sobre la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital, en la cara anterior del antebrazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 12 centímetros de la muñeca en la cara posterior de la extremidad (Pa12P):** Patrón observado a 12 centímetros sobre la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital, en la cara posterior del antebrazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 16 centímetros de la muñeca en la cara anterior de la extremidad (Pa16A):** Patrón observado a 16 centímetros sobre la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital, en la cara anterior del antebrazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 16 centímetros de la muñeca en la cara posterior de la extremidad (Pa16P):** Patrón observado a 16 centímetros sobre la línea que une la estiloides radial y la estiloides cubital, en la cara posterior del antebrazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico de la cara anterior del codo (PaCA):** Patrón observado en la cara anterior del codo afecto, entre los cóndilos humerales.
- **Patrón fluoroscópico de la cara posterior del codo (PaCP):** Patrón observado en la cara posterior del codo afecto, entre los cóndilos humerales.
- **Patrón fluoroscópico a 4 centímetros del codo anterior (PaC4A):** Patrón observado a 4 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara anterior del brazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 4 centímetros del codo posterior (PaC4P):** Patrón observado a 4 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara posterior del brazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 8 centímetros del codo anterior (PaC8A):** Patrón observado a 8 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara anterior del brazo afecto.

- **Patrón fluoroscópico a 8 centímetros del codo posterior (PaC8P):** Patrón observado a 8 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara posterior del brazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 12 centímetros del codo anterior (PaC12A):** Patrón observado a 12 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara anterior del brazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 12 centímetros del codo posterior (PaC12P):** Patrón observado a 12 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara posterior del brazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 16 centímetros del codo anterior (PaC16A):** Patrón observado a 16 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara anterior del brazo afecto.
- **Patrón fluoroscópico a 16 centímetros del codo posterior (PaC16P):** Patrón observado a 16 centímetros sobre la línea que une los cóndilos humerales, en la cara posterior del brazo afecto.

Posteriormente, con el fin de facilitar el análisis de la relación entre la diferencia perimétrica y el tipo de patrón fluoroscópico, se estableció una clasificación de elaboración propia en la que se agruparon los 4 tipos propuestos por Yamamoto T. et al.(39) en dos variables:

- **Mejor patrón fluoroscópico (MPF):** Presencia en la región observada de un de patrón lineal o de salpicaduras.
- **Peor patrón fluoroscópico (PPF):** Presencia en la región observada de un de patrón en polvo de estrellas o difuso.

Las variables dependientes relacionadas con el patrón fluoroscópico pueden consultarse en la Tabla 3.

	<i>Región anatómica</i>	<i>Abrev.</i>
<i>Patrón Fluoroscópico miembro afecto</i>	Dorso de la mano	<i>PaDM.</i>
	Palma de la mano	<i>PaPM.</i>
	Muñeca anterior	<i>PaMA.</i>
	Muñeca posterior	<i>PaMP.</i>
	a 4 centímetros de la muñeca cara anterior	<i>Pa4A.</i>
	a 4 centímetros de la muñeca cara posterior	<i>Pa4P.</i>
	a 8 centímetros de la muñeca cara anterior	<i>Pa8A.</i>
	a 8 centímetros de la muñeca en la cara posterior	<i>Pa8P.</i>
	a 12 centímetros de la muñeca en la cara anterior	<i>Pa12A.</i>
	a 12 centímetros de la muñeca en la cara posterior	<i>Pa12P.</i>
	a 16 centímetros de la muñeca en la cara anterior	<i>Pa16A.</i>
	a 16 centímetros de la muñeca en la cara posterior	<i>Pa16P.</i>
	cara anterior del codo	<i>PaCA.</i>
	cara posterior del codo	<i>PaCP.</i>
	a 4 centímetros del codo cara anterior	<i>PaC4A.</i>
	a 4 centímetros del codo posterior	<i>PaC4P.</i>
	a 8 centímetros del codo anterior	<i>PaC8A.</i>
	a 8 centímetros del codo posterior	<i>PaC8P.</i>
	a 12 centímetros del codo anterior	<i>PaC12A.</i>
	a 12 centímetros del codo cara posterior	<i>PaC12P.</i>
	a 16 centímetros del codo cara anterior	<i>PaC16A.</i>
a 16 centímetros del codo cara posterior	<i>PaC16P.</i>	
Mejor patrón fluoroscópico	<i>MPF.</i>	
Peor patrón fluoroscópico	<i>PPF.</i>	

Tabla 3. Variables relacionadas con el patrón fluoroscópico de la extremidad afectada.

6.3.3. Otras variables.

Se registraron otras variables que describen las características sociodemográficas y antropométricas de la población del estudio, del proceso del cáncer de mama y su tratamiento, y del edema linfático.

A continuación, se describen cada una de las variables señaladas anteriormente.

6.3.3.1 Variables sociodemográficas y antropométricas de la muestra.

- **Edad.** Variable cuantitativa continua expresada en años.
- **Número de historia clínica.** Variable cuantitativa continua. A partir de este dato se asigna a cada sujeto del estudio, un código numérico y consecutivo para su identificación.
- **Lado dominante.** Variable cualitativa categórica politómica, expresada según los siguientes valores: diestro, zurdo, ambidiestro.
- **Talla.** Variable cuantitativa continua, expresada en metros y recogida mediante tallímetro.
- **Peso.** Variable cuantitativa continua, expresada en kilogramos y recogida mediante báscula.
- **Índice de masa corporal (IMC).** Variable cuantitativa continua que expresa una asociación entre el peso y la talla del sujeto medida en Kg/m^2 calculado a partir del peso expresado en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura expresada en metros (134). Se clasificó el dato numérico obtenido, conforme a lo propuesto por la Sociedad Española de Obesidad: Infrapeso o peso insuficiente: $\text{IMC} < 18,50$; Normal: entre 18,5 y 24,99; Sobrepeso: entre 25-29,9; Obesidad: 30.
-

6.3.3.2 Variables relacionadas con el tratamiento del cáncer de mama recibido.

- **Tiempo transcurrido desde la intervención.** Variable cuantitativa discreta, expresada en meses.

- Tipo de cirugía (mama).** Variable cualitativa categórica nominal dicotómica, expresada según los siguientes valores: Conservadora, Mastectomía.
- Tipo de cirugía (axila).** Variable cualitativa categórica nominal dicotómica, expresada según los valores: Linfadenectomía axilar parcial, Linfadenectomía axilar total.
- Complicaciones tras la Cirugía.** Variable cualitativa nominal politómica, expresada según los siguientes valores: seroma, infección, Síndrome de Web, dolor incapacitante, otros.
- Tratamientos Quimioterápico.** Variable Cualitativa nominal politómica, expresada según los siguientes valores: No recibe, recibe Neo-adyuvante, recibe Adyuvante
- Tratamientos de Radioterápico.** Variable cualitativa nominal dicotómica, expresada según los valores: si, no.

6.3.3.3 Variables relacionadas con las características clínicas del edema linfático.

- **Miembro afecto.** Variable cualitativa categórica nominal dicotómica, expresada como: Derecho/Izquierdo.
- **Tiempo de evolución del edema.** Variable cuantitativa discreta expresada conforme a los siguientes valores: < 3 meses, de 3- 6 meses, de 6 a 12 meses, >1 año.
- **Estadio del edema.** Variable cualitativa nominal policotómica, expresada según las categorías propuestas por Ferrandez J.C.(79): Espontáneamente reversible, espontáneamente irreversible, elefantiasis.
- **Presencia de fóvea en alguna región de la extremidad.** Variable cualitativa nominal binaria, expresada conforme a los valores: si, no.
- **Volumen del miembro sano.** Variable cuantitativa continua expresada en mililitros calculada a partir de la suma de los volúmenes de cada una de 11 las regiones corporales de la extremidad sana (metacarpofalángica, muñeca, 4 ,8 12 y 16 cm. sobre muñeca, codo, 4,8,12,16 cm. sobre codo). Los volúmenes de cada región se obtuvieron mediante la fórmula propuesta por Mortimer PS.(95) : $Vol= P^2/\pi$.

- **Volumen del miembro afecto.** Variable cuantitativa continua expresada en mililitros calculada a partir de la suma de los volúmenes de cada una de las regiones corporales de la extremidad afecta (metacarpofalángica, muñeca, 4 ,8 12 y 16 cm. sobre muñeca, codo, 4,8,12,16 cm. sobre codo). Los volúmenes de cada región se obtuvieron mediante la fórmula propuesta por Mortimer PS.(95) : $Vol= P^2/\pi$.

- **Porcentaje de gravedad del edema.** Variable cualitativa ordinal, calculado a partir del volumen del miembro sano y afecto, mediante la fórmula propuesta por Ferrandez et al.(97):

$$\text{Porcentaje de Gravedad} = \left[\frac{(\text{volumen del lado afecto} - \text{volumen del lado sano})}{\text{volumen lado sano}} \right] \times 100$$

Los resultados se han expresado según los valores propuestos por la Sociedad internacional de Linfología (90): Leve 10- 20%, Moderado: 20- 40%, Grave > 40%.

Las fuentes de información para la recogida de los datos sobre las características de la población y las particularidades del proceso del cáncer de mama y su tratamiento, fueron la historia clínica y las respuestas obtenidas del paciente en la entrevista realizada en la primera consulta por el médico. Se elaboró una hoja de registro individual para la recogida de todas ellas (Anexo 4).

Los datos relativos a las características del edema y los datos perimétricos y volumétricos de las extremidades fueron recabados por el fisioterapeuta en primera consulta de valoración de Fisioterapia. Las fuentes de información fueron la palpación, la medición y el registro de las respuestas obtenidas del paciente. La información fue recogida por el fisioterapeuta en la hoja de registro individual diseñada para tal efecto (Anexo 4).

Las variables relacionadas las características sociodemográficas y antropométricas de la población del estudio, del proceso del cáncer de mama y su tratamiento, y del edema linfático pueden consultarse en la Tabla 4.

Otras variables a estudio.

<i>Características sociodemográficas y antropométricas de la muestra.</i>	Edad. Número de historia clínica. Lado dominante Talla Peso Índice de masa corporal
<i>Relacionadas con el tratamiento del cáncer de mama.</i>	Fecha de la intervención. Tiempo transcurrido desde la intervención. Tipo de cirugía (mama, axilar). Complicaciones tras la cirugía. Tratamientos radioterápico. Tratamiento quimioterápico.
<i>Características del edema linfático.</i>	Miembro afecto (lado) Fecha aparición del edema Tiempo de evolución del edema Estadiaje del edema. Presencia de fóvea en alguna región de la extremidad. Volumen del miembro sano. Volumen del miembro afecto. Porcentaje de gravedad del edema.

Tabla 4. Otras variables a estudio (sociodemográficas, antropométricas, relacionadas con el tratamiento del cáncer de mama y el edema linfático).

6.4 Proceso de intervención.

El trabajo de campo se desarrolló entre los meses de enero a julio de 2017, recibiendo cada paciente un total de 15 sesiones en el transcurso de 3 semanas, tal y como se detalla a continuación.

En un primer momento, una vez informados los pacientes, comprobado que cumplieran los criterios de selección del estudio y otorgado su consentimiento, se procedió a la recogida de las variables en situación basal, a estudiar: los diferentes perímetros y la presencia del trazador en las vías y áreas de drenaje colateral.

A continuación, comenzó la intervención de Fisioterapia basada en la aplicación durante 30 min. de maniobras de llamadas en la aplicación durante 30 min. de maniobras de llamadas siguiendo la metodología descrita por el Método Leduc® en las zonas proximales (cuello, axilas sana y afecta, tórax y espalda y las vías de Mascagni y Caplan) al miembro afecto, observándose posteriormente, y se observó, mediante linfografía ICG, el efecto de estas maniobras en la apertura de nuevas vías y áreas de drenaje colateral.

Por último, comenzó la intervención de tres semanas de tratamiento mediante Terapia Física Compleja y se analizaron los cambios que esta indujo sobre los patrones fluoroscópicos ICG.

El proceso de intervención del estudio se muestra en el siguiente diagrama de flujo (Fig.1).

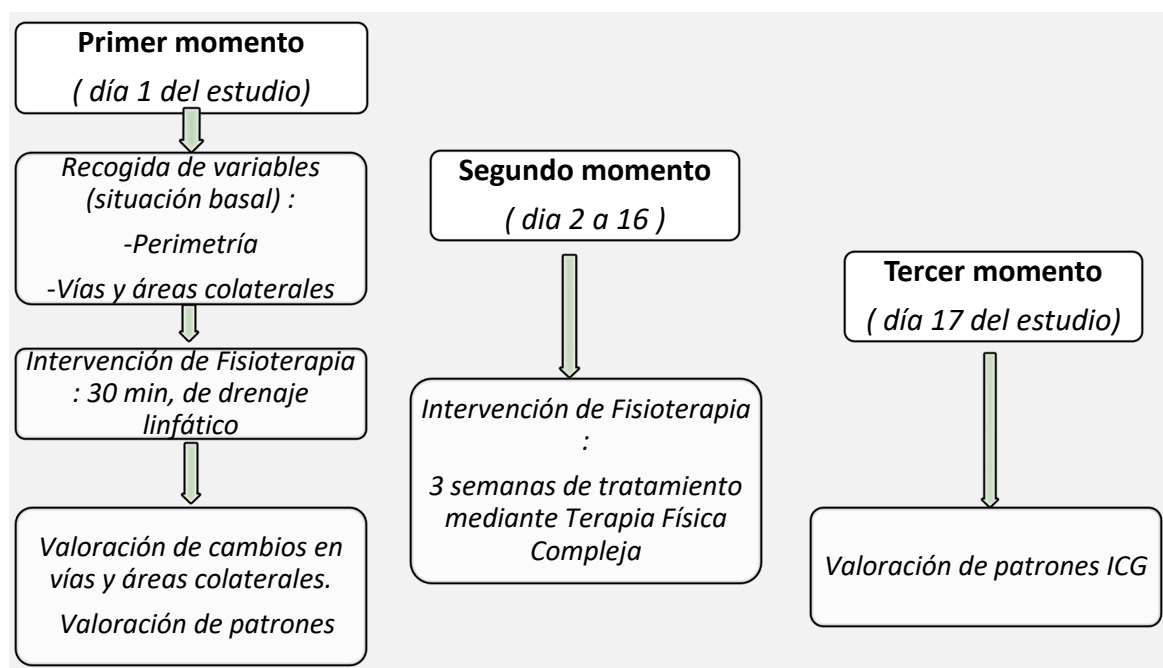


Fig.1 Diagrama de flujo del proceso de intervención del estudio (Fuente: elaboración propia).

A continuación, se describen con detalle cada una de estas intervenciones.

6.4.1. Reclutamiento, firma del consentimiento y recogida de variables.

Tras confirmar el diagnóstico de linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama en la lista de espera de la Unidad de Linfedema del Servicio de Rehabilitación del Hospital de Gran Canaria, Dr. Negrín, el investigador principal contactó telefónicamente con cada uno de los pacientes, a los que explicó los objetivos del estudio y el protocolo a seguir. En caso de que el paciente aceptara participar en el mismo, se concertó una cita presencial para asistir a consulta médica en el servicio.

En esta consulta el médico, tras comprobar que el paciente cumplía los criterios de selección y que comprendía todos los términos de su participación en el estudio, facilitó al paciente el documento de consentimiento informado para su lectura y firma.

Durante la consulta médica se recogieron las siguientes variables de interés quedando registradas en una hoja diseñada para tal efecto (Anexo 4):

- Sociodemográficas y antropométricas: Edad, número de historia clínica, situación laboral, lado dominante.
- Relacionadas con el tratamiento del cáncer de mama: Fecha de la intervención, tiempo transcurrido desde la intervención, tipo de cirugía (mama y axilar), complicaciones tras la cirugía, tratamientos radioterápico y tratamiento quimioterápico.

Concluida esta consulta, el médico entregó al investigador la documentación recogida (Anexo 4) y el consentimiento informado (Anexo 5), éste cegó los datos de filiación del paciente y asignó a cada participante un número de registro para su identificación. La asignación fue correlativa según se recibía la documentación de cada paciente.

A continuación, el investigador principal citó telefónicamente al paciente, para que asistiera a consulta de Fisioterapia.

En esta consulta el fisioterapeuta recabó la información relacionada con las variables antropométricas (peso y talla) mediante báscula y tallímetro y con las características clínicas

del edema linfático: miembro afecto, fecha de aparición, tiempo de evolución, estadiaje y presencia de fóvea mediante la información facilitada por el paciente y la exploración física.

Tras la primera consulta de Fisioterapia el paciente fue citado para la valoración pretest.

6.4.2 Estudio del efecto de las maniobras de llamada en las regiones proximales sobre las áreas y vías de drenaje colaterales.

Tal y como se ha indicado esta fase del estudio se dividió en tres etapas: valoración pretest, intervención de Fisioterapia y valoración postest, en un intento de dar respuesta al primero de los objetivos principales de este estudio. A continuación, se describen cada una de éstas fases.

6.4.2.1. Valoración pretest la presencia de áreas y vías colaterales mediante Linfografía ICG.

En primer lugar un fisioterapeuta procedió a la aplicación tópica de una capa gruesa de anestésico local (EMLA® 5% Crema de laboratorio AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A) sobre el segundo y cuarto espacios interdigitales de la extremidad afecta con el objetivo de minimizar el dolor de la punción (47,100) de la linfografía ICG que se realizaría posteriormente.

A continuación, realizó la marcación de los 11 puntos de referencia para las mediciones perimétricas en cada una de las extremidades superiores de los sujetos. Cada una de estas referencias fue identificada en la region anterior y posterior de la extremidad mediante una cinta adhesiva opaca. Una vez que concluyó la marcación de las referencias, el fisioterapeuta midió cada una de las regiones con una cinta de sastre. El paciente permaneció en posición de decúbito supino durante la marcación y la medición perimétrica. Dada la alta validez intraobservador (47,57,120), del sistema de medición perimétrica, el paciente fue evaluado siempre por el mismo fisioterapeuta. Cada una de las regiones de referencia fue medida en tres momentos consecutivos

y se registró la media de los tres valores obtenidos.

Los volúmenes de cada uno de los segmentos de referencias fueron calculados, en ambas extremidades, mediante la fórmula recomendada por Ferrandez (97): $\text{volumen} = \text{Perímetro}^2 / \pi$. El porcentaje de severidad del edema se obtuvo, teniendo en cuenta los volúmenes de las extremidades, tal y como recomendó este mismo autor. Dependiendo del porcentaje de diferencia de volúmenes entre los miembros, el nivel de severidad del linfedema fue clasificado como: normal (0-10%), leve (10- 20%), moderado (21- 40%) y grave (> 40%) (60,98).

Tras la medición perimétrica, una hora después de la aplicación del anestésico local, el médico inyectó 0,3 ml. de una solución de 25 mg de ICG (Verdye®, Waas Anita, S.A. Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Germany) en 5 ml de agua glicosilada (47), en el segundo y cuarto espacios interdigitales de la extremidad afecta (105). Este procedimiento se realizó con el paciente en decúbito supino con las extremidades situadas a lo largo del cuerpo.

Para evitar la contaminación de la piel del paciente con la sustancia ICG por el facultativo durante la inyección o la observación, por el fisioterapeuta durante la realización de las maniobras de masaje de drenaje linfático, o por el propio paciente, todos los sujetos (participantes, fisioterapeutas y médicos) usaron guantes de látex y se evitó el contacto con el punto de inyección.

Tras la inyección se pidió al paciente que permaneciera inmóvil durante 5 min (100). A continuación, se le instó a que realizara, durante otros 5 min., movimientos de flexo-extensión de los dedos de la extremidad afectada (100).

La primera observación linfográfica por parte del equipo se realizó a los 45 minutos de la inyección (42). El paciente se mantuvo en supino durante toda la exploración, excepto durante la observación de las regiones posteriores, que fue en posición de decúbito lateral.

Durante esta evaluación el médico y un fisioterapeuta comprobaron, mediante una cámara de infrarrojos (Photodynamic Eye, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Shizuoka Pref., Japón) situada a una distancia de 15 - 30 cm. de la piel del paciente (100), la presencia del marcador en las regiones correspondientes a las variables descritas anteriormente. Un tercer observador, fisioterapeuta, verificó la correcta visualización y la captura de las imágenes obtenidas.

Del mismo modo, se observó y registró la presencia o ausencia del trazador ICG en las regiones correspondientes a las variables descritas anteriormente.

6.4.2.2 Intervención de 30 min de maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales del miembro afecto.

En esta fase un fisioterapeuta experto llevó a cabo 30 minutos de maniobras de llamada de drenaje linfático manual conforme al método Leduc® (135), estimulando los ganglios linfáticos supraclaviculares y axila bilaterales, y todas las posibles rutas colaterales en el pecho, y la espalda junto a las vías de Mascagni y Caplan (42).

Tras la estimulación mediante masaje de drenaje linfático, se llevó a cabo la segunda exploración fluoroscópica.

6.4.2.3 Valoración posttest de áreas y vías colaterales mediante Linfografía ICG tras 30 minutos de maniobras de llamada en las regiones proximales del miembro afecto.

Se comprobaron los cambios en la presencia del marcador en la extremidad afecta, tórax, espalda, áreas ganglionares y principales vías colaterales de drenaje linfático empleando el mismo procedimiento llevado a cabo en el pretest.

6.4.3 Estudio del efecto de 3 semanas de Terapia Física Compleja sobre los patrones fluoroscópicos ICG.

Esta fase se llevó a cabo tras finalizar la fase anterior, y con el objeto de dar respuesta al segundo de nuestros objetivos principales. Para ello se siguió el siguiente procedimiento:

6.4.3.1. Valoración pretest de los patrones ICG.

Tras haber realizado ningún otro tipo de manipulación, más allá de la realizada en la primera fase del estudio, el equipo observó el tipo de patrón fluoroscópico (39): lineal (Fig.2) , salpicaduras (Fig.3) , polvo de estrellas (Fig.4) o difuso (Fig.5) presente en las caras anteriores y posteriores de las 11 regiones de referencia para las mediciones perimétricas.



Fig.2 Patrón fluoroscópico lineal.

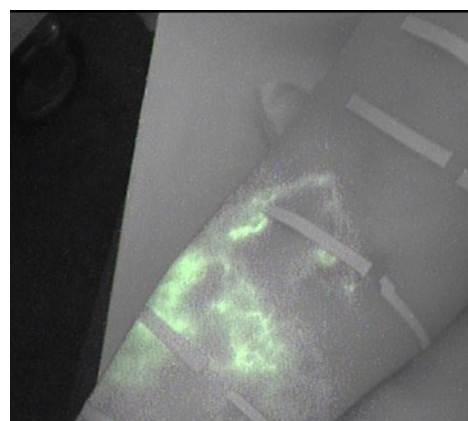


Fig.3 Patrón fluoroscópico salpicaduras.

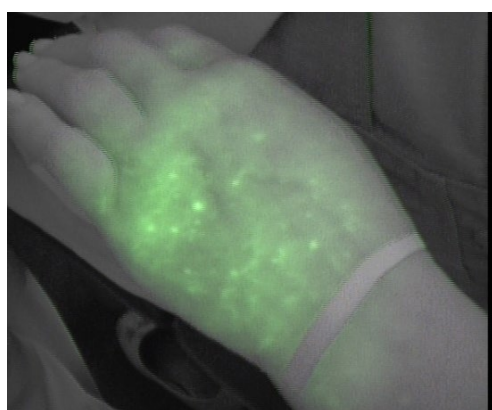


Fig.4 Patrón fluoroscópico en polvo de estrellas.

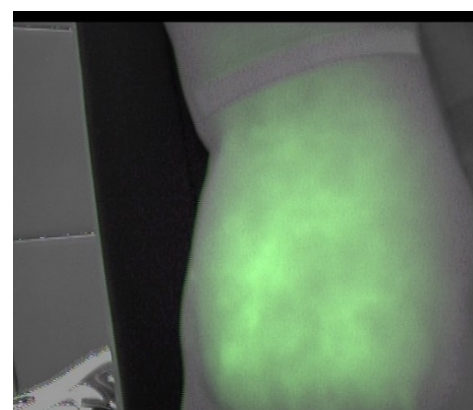


Fig.5 Patrón fluoroscópico difuso.

El equipo, médico y fisioterapeuta, fue previamente entrenado en la identificación de los diferentes patrones, y disponía in situ de las imágenes de los diferentes tipos de patrones para facilitar la toma de decisiones y el consenso respecto al tipo de patrón a registrar.

Cuando no pudo visualizarse el trazador en el área observada, se registró el patrón como ninguno.

Con el fin de comprobar que los pacientes no hubieran presentado ningún tipo de reacción o efecto adverso, el investigador se puso en contacto telefónicamente a las 24 horas tras la evaluación con cada uno de los sujetos del estudio.

El paciente fue citado en el mismo acto, por el investigador principal, para el inicio del tratamiento de Fisioterapia mediante Terapia Física Compleja de tres semanas de duración y cuyo protocolo se describirá de manera detallada en el siguiente apartado.

6.4.3.2 Intervención mediante tres semanas de Terapia Física Compleja (TFC).

El tratamiento mediante TFC fue administrado por dos fisioterapeutas especialistas en drenaje linfático manual del servicio adscritos a la unidad de Patología linfática del Servicio de Rehabilitación el Hospital. Todos los sujetos recibieron 15 sesiones a razón de una diaria de lunes a viernes. En la primera sesión el sujeto fue instruido en los consejos del cuidado de la piel y la extremidad en las actividades de la vida diaria (AVD) y en una tabla de ejercicios (120) (Anexo 6), que facilitó la movilización global de todas las articulaciones de la extremidad y la columna cervical. Los ejercicios se realizaron diariamente en dos momentos: al final de cada sesión de Fisioterapia y en casa. Cada uno de los ejercicios de la tabla se repitió 5 veces. Cada uno de los días del tratamiento se preguntó al paciente si había realizado la tabla de ejercicios y se anotó en su hoja de registro.

En cada sesión de tratamiento el paciente recibió a su vez una pauta: drenaje linfático manual, presoterapia, vendaje multicapa y ejercicios activos libres.

El tratamiento de drenaje manual se realizó conforme a los protocolos habituales (135,136), descritos por la escuela de Leduc (137) con una duración de 60 minutos abarcando las siguientes

regiones: cuello, axilas, pecho, espalda y vías de Mascagni y Caplan (138). Las regiones libres de edema fueron tratadas mediante maniobras de llamada mientras que las edematosas se abordaron con maniobras de reabsorción, siguiendo también las instrucciones del mismo método (137).

Tras el masaje de drenaje linfático (MDL) cada sujeto recibió, en la extremidad afecta, una sesión de 30 minutos de presoterapia mediante el equipo Lympha-mat Gradient Digital (BÖSL Medizintechnik GMBH, Aachen city, Germany) a una presión de 40 mmHg (22). La piel fue hidratada y se aplicó, a continuación, un vendaje compresivo multicapa realizado con: vendas de corta elasticidad (Compriland® de BSN medical GmbH, Hamburg city, Germany), venda de espuma de poro abierto (Comprifoam® de BSN medical Hamburg city, Germany), venda tubular extensible (Tubinylex® de BSN medical Hamburg city, Germany) y venda de gasa de fijación elástica (Mollelast® de Lohmann & Rauscher, GmbH & Co. KG, Neuwied city, Germany). Tras la colocación del vendaje se instó al paciente a que realizara la pauta de ejercicios de movilización. Los pacientes usaron el vendaje día y noche durante todo el tratamiento.

Finalizadas estas tres semanas de TFC se realizó una nueva evaluación (Postest).

6.4.3.3 Evaluación posttest: Medición perimétrica y análisis de los cambios en los patrones ICG tras la intervención mediante TFC.

Se midieron los perímetros en las 11 regiones de referencia y se observó la presencia del trazador en la extremidad en cada uno de los sujetos siguiendo los mismos procedimientos llevados a cabo en el pretest.

Solo en aquellos pacientes que no mostraron resto alguno del trazador inyectado en la primera evaluación se realizó una segunda evaluación fluoroscópica mediante el mismo procedimiento exploratorio que ha sido descrito anteriormente en la primera fase.

6.5 Aspectos éticos del estudio.

El presente estudio obtuvo la aprobación del Comité ético y de investigación del Hospital Universitario General de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas, España) (Código CEI/CEIm Dr. Negrín 170022; Anexo7), tal y como dicta el artículo 23 de la Declaración de Helsinki del año 2013(139).Fue clasificado como Estudio no observacional sin medicamentos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Anexo 8).

Se respetaron en todo momento los principios éticos que se describen a continuación, regulados por la ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y la ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal:

a) La libre participación en el estudio y el tratamiento mediante la aceptación y la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes (Anexo 5). Fueron excluidos de este estudio aquellos pacientes que no dieron su consentimiento expreso.

b) La garantía de la protección de la intimidad personal y el trato confidencial de los datos que resulten de la actividad de investigación biomédica.

c) El derecho a abandonar el estudio y a revocar su consentimiento en cualquier momento.

Los participantes en el estudio dieron su consentimiento expreso para el tratamiento de sus datos con fines científicos, conforme a las normas legales y para la realización de fotografías, cintas de vídeo con fines didácticos y científicos, así como a que este material apareciera en informes y artículos de revista de publicaciones médicas o científicas, nunca fuera de contexto y entendiendo que su nombre o datos personales no sería publicado. Los datos personales de los participantes fueron registrados en una lista de control custodiada por el investigador principal y a la que se recurrirá si fuera imprescindible.

6.6 Análisis estadístico.

Los datos fueron recogidos en la base de datos Microsoft Excel 2013 para posteriormente ser analizados mediante el programa estadístico utilizado fue Core Team (2018, versión 3.5.1).

Las variables cuantitativas fueron descritas mediante la media y la desviación típica o mediante la mediana y los percentiles 25 y 75 en función del tamaño muestral y la normalidad de los datos. Las variables cualitativas fueron descritas mediante la frecuencia absoluta y relativa.

Para comprobar el cambio en la proporción de áreas y vías de drenaje linfático colateral en situación basal y tras 30 minutos de estimulación mediante maniobras de llamada de drenaje linfático manual se utilizó el test de McNemar para datos emparejados y para conocer el tamaño del efecto, el valor de la *g* de Cohen.

Para conocer la influencia de las variables numéricas en la presencia de restos del trazador y dado el pequeño tamaño de los dos grupos comparados, se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para datos independientes. Para analizar la dependencia entre las variables cualitativas nominales se usó el test exacto de Fisher y el test de chi cuadrado de tendencia lineal para las cualitativas ordinales.

Se consideraron significativos aquellos *p*-valores inferiores a 0.05 y los intervalos de confianza se calcularon al 95%.

Para facilitar el análisis de la relación entre la diferencia perimétrica entre los miembros sano y afecto y el tipo de patrón fluoroscópico observado mediante linfografía ICG, se dicotomizó la variable tipo de patrón en dos categorías: mejor y peor patrón. El mejor patrón incluyó el tipo lineal y salpicaduras. El peor patrón agrupó los tipos polvo de estrellas y difuso.

Para clarificar la interpretación de los datos de este análisis, y puesto que se transformó la variable “patrón fluoroscópico” en dicotómica (mejor/peor patrón), se estableció el mejor punto de corte de la variable “diferencia perímetro de la mano” que mejor discriminaba entre patrones peores y mejores. Para conocer dicho punto de corte se calcularon las curvas características de funcionamiento del receptor (curvas ROC). También se computaron los datos de

área bajo la curva (AUC), la sensibilidad (S) y especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

RESULTADOS.

RESULTADOS.

7.1 Características descriptivas de la muestra.

La muestra de este estudio la conformaron un total de 19 pacientes, residentes en Las Palmas, que se encontraban en a la lista de espera para recibir tratamiento de Fisioterapia en la Unidad de Patología Linfática del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín en Las Palmas de Gran Canaria y que cumplieron los criterios de selección.

Se han utilizado parámetros estadísticos de tendencia central como la media y de posición no central como los cuartiles de posición para describir algunas de las características las variables cuantitativas de la muestra (Tabla 5), mientras que las cualitativas se describen o se presentan mediante frecuencias, en términos absolutos y/o porcentuales (Tabla 6 y 7).

A continuación, se describen las características descriptivas de la muestra (Tablas5-7).

	Media (Mínimo- máximo)	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 75
<i>Edad</i>	59,37 (39-77)	11,3	53	68
<i>IMC</i>	27,38 (21,2-32,9)	3,3	25,5	29,7

Tabla 5. Descriptivos de la muestra: edad e IMC.

Respecto a la situación laboral, un 47,37 % de las pacientes estaban jubiladas, un 37% en activo, un 10,53 en situación de Incapacidad laboral transitoria y un 5% desempleadas.

El tipo de tumor más frecuente entre las participantes fue el ductal infiltrante (94,74%) y la cirugía conservadora la estrategia terapéutica de elección (52,6 %), frente a la mastectomía (47,4%). A nivel axilar, se realizó preferentemente una linfadenectomía total (84 % de los casos) frente a la resección axilar parcial. Un 63 % de las pacientes no presentó complicaciones tras la cirugía. En el caso de presentar una complicación tras la intervención, la más frecuente fue el seroma seguida del Síndrome de Web.

Los datos respecto al tratamiento complementario recibido por las participantes en el estudio se muestran, mediante frecuencias absolutas y porcentajes, en la tabla 6.

	Si	No
<i>Radioterapia</i>	18 (95%)	1 (5%)
<i>Quimioterapia</i>	Adyuvante 9 (47,4%)	2 (10,5%)
	Neoadyuvante 8 (42,1%)	
<i>Hormonoterapia</i>	5 (26%)	14 (74%)

Tabla 6. *Tratamientos complementarios recibidos.*

El edema apareció en 8 sujetos durante el primer año tras la cirugía, en 2 tras dos años, 3 a los tres, uno 5 años después y en 4 tras más de 10 años tras la intervención (10,11,12 y 14 tras la cirugía). El lado dominante fue el derecho en el 84% de los casos y el edema se presentó con una frecuencia similar en los dos miembros (derecho: 47% ; izquierdo: 53%).

El edema fue irreversible espontáneamente, no revertía con la elevación del miembro, en el 95% de los casos. 8 de las 19 pacientes presentaron un estadio IIA (fóvea presente y la elevación de la extremidad rara vez consigue la reducción del edema) según la clasificación propuesta por la Sociedad Internacional de Linfología y 11 un estadio IIB (la fóvea puede no estar presente y sobreviene un exceso de grasa y fibrosis).

El porcentaje de severidad del edema fue calculado mediante la fórmula propuesta por Ferrandez et al.(97) quien definió que la severidad era igual al volumen del lado afectado menos el volumen del lado sano todo esto dividido por el volumen del lado sano multiplicado por 100. En función de este porcentaje de severidad la Sociedad Internacional de Linfología establecen niveles de severidad del linfedema; normal (0–10%), leve (10–20%), moderado (21–40%) y grave (>40%). El grado de severidad, expresado mediante frecuencias absolutas y porcentajes,

de los linfedemas al inicio de nuestro estudio se puede observar en la tabla 7.

	Leve	Moderado	Grave
<i>Porcentaje de gravedad</i>	6 (31,6%)	7 (37%)	6 (31,6%)

Tabla 7. *Porcentaje de gravedad del linfedema al inicio del estudio.*

A continuación, se describen los resultados más relevantes y se adjuntan, como anexos (Anexos 1,2 y 3), los artículos de esta tesis.

7.2 Artículo 1. “Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography”.

El objetivo principal de este artículo fue describir la presencia de áreas y vías de drenaje linfático colateral en situación basal y tras 30 minutos de estimulación mediante maniobras de llamada de drenaje linfático manual incrementaron su frecuencia de presentación.

En situación basal el trazador ICG fue visualizado en dos sujetos en vías y áreas de drenaje linfático colateral en las regiones homolaterales al lado afecto. En el postest, tras una sesión de 30 minutos de DLM mediante maniobras de llamada de las regiones proximales (cuello, tórax y hombro) del miembro superior, se comprobó que las vías y áreas visualizadas en el pretest continuaron siendo visibles. Se constató mediante la prueba estadística de McNemar (con corrección de continuidad) para datos pareados, diferencias significativas ($p = 0,007661$, redondeado: : $p\text{-val} = 0.008$) entre los hallazgos pre y post intervención. El valor de OR fue infinito y el del tamaño del efecto (G de Cohen) de 0,5. En la siguiente tabla (Tabla 8) se muestran los resultados de las observaciones de vías y áreas de drenaje colateral pre y postest.

	PRE-TEST	POST-TEST
Región del hombro:		
Anterior (PThom.A)	0	1
Posterior (PThom.P)	1	6
Superior (PThom.S)	0	1
Áreas ganglionares:		
Axilares homolaterales (PTgg.ax.H)	0	4
Supraclaviculares homolaterales (PTgg.sup clv.H)	1	4
Infraclaviculares homolaterales (PTgg.infraclv.H)	0	1
Delto-pectoral (PT gg. delt-p H)	0	2
Escapulares homolaterales (PTgg.esc.H)	1	5
Otras áreas:		
Pecho afecto (PTpech.Af).	1	2
Vía del brazo a la axila afecta.(PTbraz.-ax.H)	2	3

Tabla 8. Observaciones del trazador ICG en el pretest y postest.

Las vías y áreas de drenaje colateral no se presentaron de la misma manera en todos los casos en situación basal ni tras la intervención de Fisioterapia . La vía de drenaje del hombro posterior se postula como una vía de drenaje preferencial y se comprobó la presencia ,en un caso, de dos vías de drenaje colateral descendentes desde el pecho afecto y el sano a la región abdominal ipsilateral. La visualización de esta vía mediante Linfografía no había sido publicada antes.

7.3 Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema”.

En este artículo se muestra el análisis de los patrones ICG de la extremidad con linfedema de miembro superior tras tratamiento de cáncer de mama en situación basal y tras un protocolo de 15 sesiones de Fisioterapia (TFC).

Nueve pacientes fueron excluidos de la segunda exploración fluoroscópica por encontrar restos de la sustancia ICG en el miembro afecto tras 3 semanas de tratamiento. Este hallazgo se relacionó de manera significativa, con la gravedad inicial ($p= 0,021$) y el tiempo de evolución ($p<0,001$) del linfedema. No hubo una asociación significativa entre la presencia de restos del trazador y otros factores como la edad ($p= 0,7$) o el IMC ($p= 0,71$).

Los resultados de los cambios en las regiones anteriores y posteriores de cada uno de los 10 sujetos que fueron estudiados se muestran como Tablas 1, 2, 3 y 4 del Anexo 9.

En uno de los sujetos el patrón se mantuvo invariable o no pudo definirse. Tres de los diez pacientes estudiados presentaron un empeoramiento tras tres semanas de TFC, en al menos 1 de los patrones y en el 73% de los casos este evento tuvo lugar en el codo.

Los patrones patológicos más graves y moderados observados en el pretest, que evolucionaron positivamente, revirtieron su gravedad hacia patrones más leves o hacia la normalidad. Un 60% de los patrones difusos y un 70% de los patrones en polvo de estrellas, que mejoraron, lo hicieron hacia patrones leves; de salpicaduras.

7.4 Artículo 3. “Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in secondary upper Limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography”.

El objetivo principal de este estudio fue conocer la relación entre las diferencias perimétricas obtenidas entre la extremidad sana y afecta y la posibilidad de encontrar un mejor o peor patrón ICG en pacientes con linfedema de miembro superior tras tratamiento de cáncer de mama.

Mediante las curvas ROC se determinaron los puntos de corte de las 4 regiones anatómicas en las que la asociación se mostró significativa, tal y como se describe a continuación:

- A nivel de la muñeca, una diferencia perimétrica entre los miembros sano y afecto de 2 cm. se asoció de manera significativa con la presencia de un peor patrón fluoroscópico (polvo de estrellas o difuso). El resultado del área bajo la curva (AUC) a nivel de la muñeca posterior fue de 0.83 (Gráfico 1).

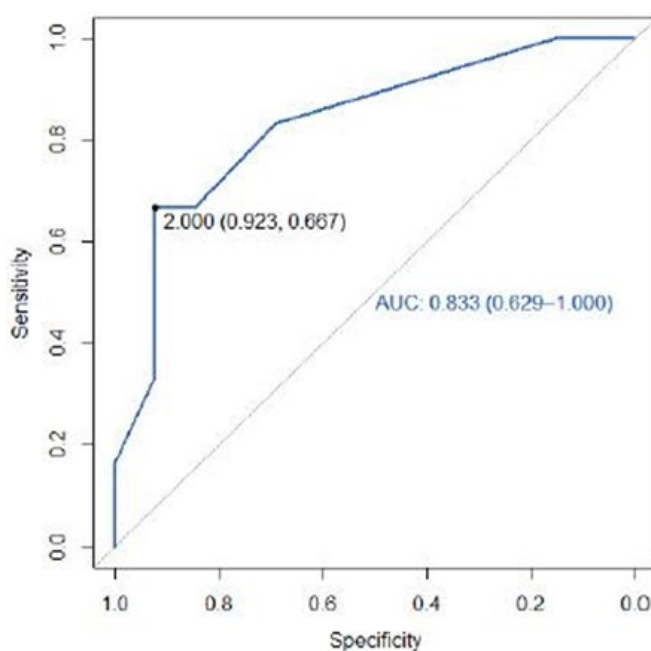


Gráfico 1. Característica Operativa del Receptor muñeca posterior.

- A nivel del codo, una diferencia de 4,25 cm. se asoció de manera significativa con la presencia de un mejor patrón fluoroscópico (lineal o de salpicaduras). En el codo el AUC á fue 0. 88 en la región anterior (Gráfico 2) y 0,83 en la posterior.

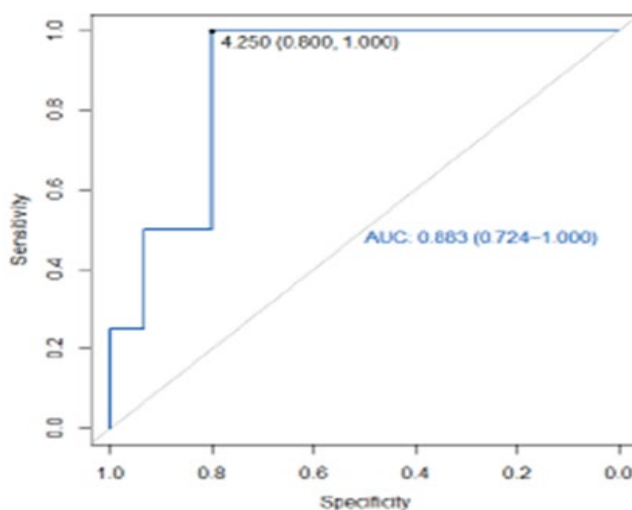


Gráfico 2. Característica Operativa del Receptor codo anterior.

- En el brazo, en la region situada a 12 cm. del epicóndilo, una diferencia de 2,25 cm. se asoció de manera significativa con la presencia de un mejor patrón fluoroscópico (lineal o de salpicaduras). Las áreas bajo la curva (AUC) para las regiones situadas en el brazo a 12 cm. del epicóndilo fueron mayores de 0.5: 0,77 en la cara anterior (Gráfico 3) y 0,76 en la cara posterior (Gráfico 4).

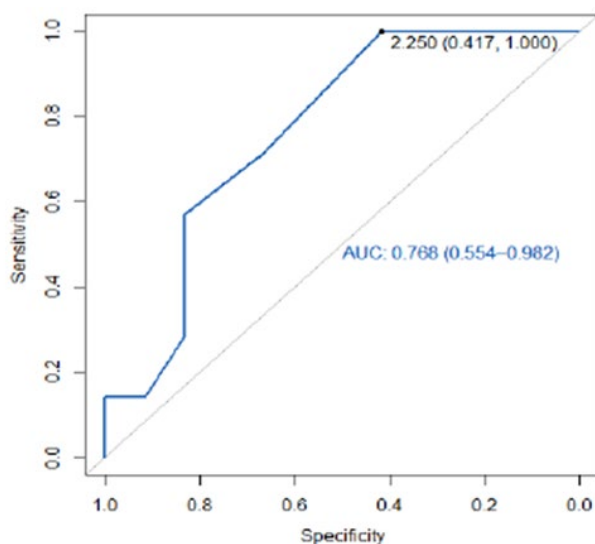


Gráfico 3. Característica Operativa del Receptor 12 cm. sobre el epicóndilo anterior.

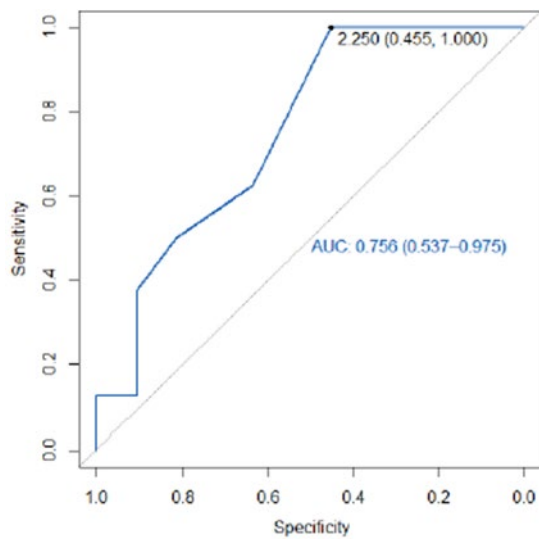


Gráfico 4. Característica Operativa del Receptor 12 cm. sobre epicóndilo posterior.

DISCUSIÓN.

DISCUSIÓN.

A continuación, en este apartado reflexionaremos sobre algunos de los aspectos de nuestro estudio en función de los resultados obtenidos y su interpretación en el contexto del marco conceptual y de los antecedentes encontrados sobre la temática de nuestra investigación.

8.1 Artículo 1. “Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography”

Este primer artículo pretendió responder al primero de los dos objetivos principales formulados, comprobar si 30 minutos de estimulación mediante maniobras de llamada de drenaje linfático manual aumentan la visualización de vías y áreas de drenaje colaterales, en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama. El resultado de nuestro estudio fue un incremento significativo de la frecuencia de observación del trazador ICG en áreas y en vías colaterales de drenaje linfático en el postest. Además, las vías y áreas de drenaje colateral fueron visualizadas más allá del cuadrante afecto.

Para Suami H.(140) y Tashiro K.(124) la presencia de estas vías, en situación basal, podría ser consecuencia de cambios subyacentes al tratamiento quirúrgico; una linfogénesis o la apertura de pequeños vasos que estarían presentes en situación latente. Según Leduc A.(33), la apertura de estas vías linfáticas accesorias no siempre se produciría de manera inmediata tras la disección axilar y en línea con lo descrito por Vodder E.(141), se localizan en la región intercostal homolateral a la región afectada, otras se dirigen a la axila sana desde el cuadrante afecto a través del tórax anterior y la espalda y otras vías a la fosa supraclavicular. Para Leduc A. destacan además de las descritas, dos vías accesorias de evacuación: la vía de Mascagni y de Caplan (33,138).

En nuestro estudio, en situación basal, pudo observarse que la presencia del trazador siempre ocurrió en el cuadrante homolateral al lado operado en todas las participantes, y en ningún caso más allá del cuadrante que contenía a la extremidad afectada. Los resultados mostraron dos vías de drenaje que desde la extremidad afectada se dirigieron a la axila afectada, la marcación en un caso de la región del pecho afecto, otro de ganglios supraclaviculares y uno más de ganglios escapulares homolaterales a la extremidad afectada.

Dada su similitud con nuestro estudio, destacamos el realizado por Tashiro K. et al.(124) que analizó la presencia de vías colaterales accesorias en 29 pacientes con linfedema de miembro superior, en situación basal y en ausencia de cualquier modo de estimulación manual. El origen del linfedema de 28 de las 29 participantes incluidas fue el tratamiento de cáncer de mama, presentaron una edad media (60,5 años) y un estadio (II en la escala ISL) similares a los registrados en nuestras pacientes. Sus resultados incluyeron tres casos en los que se visualizó un patrón lineal en la región anterior del hombro y en dos de estos sujetos, las vías se conectaron con un ganglio cervical homolateral. Se informó además de la marcación de áreas laterales del seno afecto, en uno de los casos, y del espacio entre el pecho y la extremidad afecta en otro. En línea con lo comentado y en consonancia con nuestros hallazgos, las observaciones en este estudio se limitaron también a las regiones “más próximas a la extremidad”, incluyendo el cuadrante cervical como la zona más distal de evacuación, pero en ningún caso fue posible la visualización de vías o áreas de drenaje situadas en el cuadrante contralateral o en el inferior al de la extremidad afecta.

Mientras Tashiro K.(124) logró visualizar áreas y vías de drenaje colateral en tres sujetos de los 29 sujetos que participaron en su estudio en nuestro caso, en situación basal, la observación fue posible en dos de los 19 participantes. Aunque la proporción de nuestras observaciones fue superior, Tashiro K. logró visualizar tres casos de conexiones con ganglionares cervicales frente a un solo hallazgo que ocurrió en nuestro estudio. Por contra, nuestras observaciones se extendieron hacia la región posterior, con el resultado de un caso de ganglios escapulares. Una hipótesis que podría explicar el mayor número de regiones cervicales encontradas por Tashiro K., podría estar relacionada con los tiempos de observación empleados en su estudio. Mientras que en el estudio de Tashiro K. la primera observación tuvo lugar a las 15 y 24 horas de la inyección de la sustancia ICG, en el nuestro se produjo una hora tras la inyección del trazador.

Existe controversia respecto al modo y al tiempo que debe transcurrir desde la inyección hasta el registro de las observaciones de vías y áreas colaterales variando entre los autores de la bibliografía consultada. Es común una primera observación inmediata tras inyección, pero la siguiente puede ocurrir, tras un periodo de 20-45 ó 60 min que incluya estimulación manual (42,100,105) o tras 15-24 horas de la inyección (124) en ausencia de cualquier tipo de manipulación manual. Sólo un estudio de los consultados, el de Suami H. (105) tuvo en cuenta

la observación en estos 3 momentos: en situación basal, tras estimulación manual y las 24 horas de la inyección y llegó a la conclusión de que la aplicación de MDL en el momento de la realización de la linfografía ICG reduciría a una hora los tiempos de observación necesarios para la obtención de la máxima información sobre la situación funcional del sistema en estos sujetos. Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, coincidimos con este autor en que la aplicación de maniobras de drenaje aumenta la frecuencia de visualización de vías y áreas de drenaje, pero opinamos que no es necesario el abordaje de la extremidad afecta o tiempos prolongados de estimulación. En nuestro caso 30 minutos de estimulación de las regiones proximales permitieron la observación de las vías funcionales del paciente.

Volviendo a la descripción de los hallazgos encontrados en el estudio de Tashiro K.(124) y en el nuestro, se observó la presencia de la sustancia ICG en las regiones laterales del pecho afecto y vías que se dirigieron a la axila afecto. Quisiéramos destacar este último hallazgo, pues nos parece relevante la presencia de axilas fluorescentes en pacientes con linfadenectomías. Este hecho fue descrito por Szuba A. et al.(142); que constató mediante linfoescintigrafía, la aparición de ganglios funcionantes en las axilas operadas. Nos planteamos que la presencia de una axila funcional puede ser un descubrimiento más frecuente de lo que podría esperarse en pacientes linfadenectomizadas y que estas vías funcionantes jugarían un papel muy importante en la presentación y evolución del linfedema. La axila fluorescente en el caso del linfedema tras tratamiento de cáncer de mama pese a la excéresis ganglionar, indicaría que la vía axilar continuaría siendo una ruta funcional en la evacuación del edema linfático. El hallazgo, en situación basal, de axilas fluorescentes debería ser tenido en cuenta por el fisioterapeuta a la hora de plantear y desarrollar la secuencia de abordaje de la extremidad linfedematosa mediante la técnica de drenaje linfático manual. La estimulación de las axilas sana y afecta está contemplada en las secuencias de tratamiento de los dos principales métodos de tratamiento (Vodder E. y Leduc), pero en función de los resultados obtenidos, tanto en el estudio de Tashiro K. (124) como en el nuestro, podría ser conveniente dedicar más tiempo a la manipulación de esta vía de drenaje, teniendo en cuenta que es la principal ruta de evacuación del miembro superior en situación normal. Sería interesante, y lo recogeremos más adelante en la prospectiva de esta Tesis, comprobar si la presencia de axilas fluorescentes, y por tanto funcionantes, está relacionada con una menor extensión de la excéresis ganglionar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama así como estudiar si este hallazgo puede observarse inmediatamente después de la cirugía, en

cuyo caso la axila no habría dejado de ser una vía de evacuación, o por el contrario si su visualización se produce a medio o largo plazo tras la cirugía y siguiendo la hipótesis de Szuba A.(142) sería consecuencia de la regeneración postquirúrgica de estos ganglios regionales.

Una vez concluido el estudio de la red de drenaje colateral en situación basal, la segunda fase de nuestra intervención consistió en comprobar, en la misma sesión, si 30 minutos de estimulación física manual de las regiones proximales (cuello, tórax y hombro afecto) mediante maniobras de llamada de drenaje linfático, influyó de manera significativa en el aumento de la visualización de vías y áreas de drenaje colaterales.

En relación con esto, el profesor Leduc A. (143) demostró mediante linfografía directa y linfoescintigrafía, que el DLM estimula y aumenta la función de estas vías de derivación. Para Tashiro K et al.(124), el conocimiento de las vías accesorias es fundamental en el manejo del linfedema, incluso para evitar su progresión hacia formas más severas.

La técnica de drenaje linfático manual reproduce las fases fisiológicas del funcionamiento del sistema linfático en la evacuación del líquido intersticial mediante dos movimientos: la captación y evacuación de la linfa (79). El DLM favorece la reabsorción del líquido linfático acumulado en el intersticio y su evacuación lejos de la zona infiltrada o edematosa mediante el aumento de la contractibilidad del linfangión y del flujo linfático, la movilización del líquido linfático través de los canales prelinfáticos y la apertura de anastomosis linfo-linfáticas.

En nuestro estudio, y conforme a la secuencia propuesta por Leduc A. (137) se estimularon las regiones supraclaviculares, axilares, las vías de sustitución de pecho y espalda durante 30 minutos sin abordar la extremidad afecta más allá de las regiones de Mascagni y Caplan. Tras esta intervención manual, se pudo comprobar que las áreas y vías visualizadas en situación basal, continuaron siendo visibles tras la intervención. Nos gustaría destacar el hecho de que no hemos encontrado ninguna referencia similar a este hallazgo, en la literatura consultada y que podríamos considerar que la apertura de estas vías colaterales, que son visibles en situación basal y perduran tras 30 minutos de estimulación manual, pudieran ser mecanismos compensatorios permanentes que, tras la cirugía, intentarían suplir o colaborar con la red de drenaje principal de la extremidad, la vía axilar.

Tras dicha estimulación, el resultado más relevante fue el aumento de la frecuencia de

presentación de vías y áreas de drenaje respecto a lo observado en situación basal. Este hallazgo reforzaría la teoría del profesor Leduc A.(33) respecto a la apertura de vías linfática accesorias tras la disección axilar; según la cual el remplazo funcional de las vías de sustitución no siempre sería inmediato, sino que a menudo sería necesario “ayudar” a la apertura de los vasos anastomóticos a partir del aumento de la presión hidrostática intracapilar mediante una manipulación cuidadosa; mediante el DLM.

En esta misma línea, y con el mismo objetivo; conocer cómo la técnica de DLM favorece la apertura de vías y áreas de drenaje colateral tras el tratamiento de cáncer de mama, destacamos la investigación llevada a cabo por Giacalone A.(100), que realizó una estimulación de 20 minutos mediante DLM conforme al método Leduc, en 6 pacientes con linfedema de miembro superior. A diferencia de nuestro estudio, incluyó en la secuencia de tratamiento el abordaje de la extremidad afecta mediante maniobras de reabsorción. Probablemente la mayor frecuencia de presentación de vías y áreas colaterales en el postest de nuestro estudio esté relacionada con el mayor tiempo dedicado a la estimulación de las regiones proximales. Recordemos que en nuestra intervención sólo se abordaron, durante 30 minutos, las regiones y no se manipuló la extremidad afecta, más allá de las vías de Mascagni y Caplan. Estas diferencias pudieran poner de manifiesto la importancia del tiempo de estimulación en el logro de un mayor reclutamiento de vías y áreas de drenaje colateral en el linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama. En base a ello, sugerimos que el tiempo dedicado a la estimulación de las vías y áreas de drenaje, así como a las axilas, debería ser revisado y tenido en cuenta a la hora de diseñar la secuencia de tratamiento mediante DLM en este tipo de linfedema.

Continuando con la descripción de los hallazgos de nuestra intervención, consideramos relevante la observación de dos vías en la región abdominal, en uno de los participantes de nuestro estudio: una vía que desde el pecho afecto se dirigía a la región ipsilateral abdominal y otra que desde el pecho sano descendía a la región del abdomen del mismo lado. La existencia de la vía inguino o abdomino-axilar, ascendente, fue constada por Tashiro K.(125), en su estudio sobre las vías colaterales en el linfedema de miembro inferior secundario a resección por cáncer mediante la publicación de un caso. Pero la presencia de la vía pecho-abdomen, descendente, en el sujeto de nuestro estudio no podría asociarse a la estimulación manual directa de la zona mediante DLM, puesto que en nuestra intervención realizamos la secuencia propuesta por Leduc

A. que no incluye la manipulación de esta región. Por el contrario, la escuela de Vodder E. y sus discípulos (141), sí contemplan la estimulación de esta vía descendente en el mapa de colaterales y en la secuencia de drenaje linfático que proponen para el tratamiento del linfedema secundario de miembro superior. En definitiva, es relevante el hecho de que, en ausencia de estimulación directa, las vías abdominales se hayan presentado en este caso poniendo de manifiesto que, quizás, los efectos del DLM sean más extensos, y logren la activación de áreas y vías lejanas a la zona en la que se lleva a cabo la manipulación.

Respecto a la dirección de las vías del abdomen, nos cuestionamos si realmente la vía que desde el pecho se dirige a la ingle a través del abdomen es una única vía de doble sentido circulatorio, que podría adoptar un sentido ascendente o descendente en función de las necesidades de evacuación, según se trate de una congestión en miembros superiores o inferiores; tal y como contemplaría Vodder E. según Wittlinger G.(141), en su secuencia práctica del tratamiento en el linfedema o por el contrario, se trataría de dos vías paralelas que se hacen visibles en función del sentido necesario para la evacuación, según se produzca en las regiones situadas por encima o por debajo de la línea del abdomen. Dada la controversia que podría suponer el hallazgo de esta vía descendente en el abordaje y el diseño de las secuencias de tratamiento del linfedema, sería interesante realizar en un futuro estudios con mayores tamaños muestrales y con una estimulación precisa para comprobar la dirección y la frecuencia de presentación de estas vías accesorias abdominales en el linfedema secundario tras tratamiento de cáncer de mama.

Continuando con los hallazgos observados en el postest, en el hombro encontramos dos vías preferenciales de evacuación: la vía de Mascagni, que se visualizó en tres casos y la cara posterior, en la que se visualizó la sustancia ICG en cinco casos. El aumento en la frecuencia de visualización de la marcación en la región posterior del hombro se encuentra en línea con los hallazgos de Leduc A.(33) y sugiere que la región posterior del hombro es una vía evacuatoria preferencial en situación de disfunción linfática secundaria que debería tenerse en cuenta a la hora de diseñar y desarrollar la secuencia de tratamiento.

Destacamos además la aparición de una nueva vía del brazo afecto a la axila homolateral y de manera relevante, la presencia de cuatro axilas fluorescentes. Como hemos señalado anteriormente en el pretest, la presencia de ganglios axilares funcionantes en pacientes

linfadenectomizadas, fue observado mediante linfoescintigrafía por Szuba A. et al (142), Giacalome G. (100) y Suami H. (105) que comprobaron, mediante linfografía ICG, la presencia de este hallazgo tras estimulación manual (MDL). Este último (105), publicó que en el 67% de los casos analizados en su estudio, la vía principal de drenaje fue la axila homolateral.

Deseamos destacar que en nuestro estudio existieron variaciones intersujeto en la visualización de las vías y áreas de drenaje colateral tanto en situación basal como tras MDL. Las características individuales y la situación funcional del sistema linfático tras la cirugía podrían influir en este hallazgo. De acuerdo con lo afirmado por Giacalome G. (100), creemos que es esencial para una mayor eficacia del tratamiento que el fisioterapeuta conozca, antes de acometer cualquier secuencia de abordaje mediante la técnica de drenaje, el mapa de las rutas de derivación de cada paciente y las posibilidades reales de evacuación que cada una de ellas ofrece.

Por último, destacar que la linfografía con verde de Indocianina constituyó una técnica útil para el análisis y visualización de las vías linfáticas destacando entre sus beneficios el fácil manejo y sus bajos requerimientos de instrumentalización y de invasividad ofreciendo la posibilidad de observación en tiempo real y en todas las direcciones del flujo linfático (39,41,102). Consideramos que esta técnica de imagen será, en futuro próximo, un método fundamental para la observación y valoración fisioterápica de la situación funcional de nuestros pacientes y un requerimiento previo al inicio cualquier estrategia terapéutica.

8.2. Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema”.

El segundo de los artículos publicados analizó la forma y frecuencia de presentación de los patrones ICG, en situación basal en la extremidad afectada de los sujetos del estudio y trató de responder a si un periodo de tres semanas de Terapia Física Compleja es capaz de inducir cambios en los patrones fluoroscópicos observados en el pretest en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama.

La administración intradérmica de la ICG da como resultado su absorción inmediata y su tránsito a través de los vasos linfáticos. Los vasos se muestran con un trayecto brillante y rectilíneo en condiciones normales (44,47,109). En cambio, en situación patológica, el drenaje

se interrumpe y se produce un flujo retrógrado del líquido linfático hacia los linfáticos cutáneos; el líquido quedará confinado en el espacio epifascial de la piel y el subcutáneo tejido (43). La imagen ICG del reflujo dérmico, en función de la progresión del deterioro de la función linfática, puede adoptar tres formas o patrones ICG: salpicaduras, polvo de estrellas y difuso .

Destacamos que la descripción de los tipos de patrones ICG en la extremidad afecta en situación basal, se realizó tras una estimulación de 30 minutos mediante maniobras de llamadas de drenaje linfático, realizadas conforme a la secuencia propuesta en el Método Leduc, en las áreas y vías de drenaje proximales (cuello, axilas, pecho, espalda, y las vías de Mascagni y Caplan) (135,137). Entendemos que esta intervención no modifica la forma de presentación de los patrones en la extremidad afecta, sino que tal y como indicó Suami H. (105), facilita y minimiza los tiempos de observación necesarios para la obtención de la máxima información sobre la situación funcional del sistema en estos sujetos.

Respecto a la hipótesis que planteamos en este segundo trabajo, que la TFC es capaz de inducir cambios en los patrones ICG, podemos concluir que, tras tres semanas de tratamiento físico intensivo mediante esta terapia, los patrones ICG analizados en los diez sujetos a los que quedó reducida la muestra inicial, presentaron una evolución positiva en el 26% de los casos.

Un 32% de los patrones, de las 220 regiones estudiadas no pudieron valorarse al no poder comparar el patrón observado en el pre-postest como consecuencia de la aparición de lo que hemos denominado una zona muda, en la que no había ningún rastro del trazador probablemente como consecuencia de una dificultad técnica; quizás mayores tiempos de observación podrían resultar en mejores observaciones en estas regiones.

Del total de las regiones en las que el patrón observado en situación basal permaneció invariable tras la T.F.C, la mayoría (60%) presentó un patrón normal o un patrón leve (32%) y sólo el 25% mostró un patrón patológico. Es coherente que el patrón normal permanezca invariable tras la T.F.C y la persistencia del porcentaje en los patrones más leves, de salpicaduras, pues es la expresión permanente más leve de la disfunción linfática que afecta a estos sujetos.

Por el contrario, los patrones más graves fueron los que mostraron una mayor mejora. No hemos podido constatar en la literatura ninguna otra referencia sobre la mejora con medios físicos de este patrón. En nuestros casos el patrón más grave, no evolucionó hacia el patrón

inmediatamente inferior en la escala de gravedad como era de esperar según otros autores, sino que lo hizo con mayor frecuencia hacia un patrón leve (60%) o incluso normal (36%).

Para Akita S.(103) la presencia del patrón de polvo de estrellas, de gravedad moderada, se considera una condición irreversible al tratamiento mediante terapia conservadora. En los casos de nuestro estudio, el patrón moderado o de polvo de estrellas evolucionó, tras la TFC, hacia uno leve en el 70% de las áreas observadas y hacia la normalidad en el resto. Por tanto, en función de nuestros hallazgos, discrepamos con lo postulado por Akita S.(103) y consideramos que tres semanas de tratamiento intensivo mediante TFC pueden revertir eficazmente la gravedad de los patrones graves y moderados en la extremidad linfedematosa secundaria a cáncer de mama.

Respecto al patrón leve, que se pueden observar mediante linfografía ICG en los edemas en estadios iniciales, incluso antes de las manifestaciones clínicas, coincidimos con Mihara M. (41) y otros autores (115,144) en que no sólo se benefician del tratamiento físico, sino que su presencia debería advertir de la necesidad de una intervención precoz para evitar su progresión.

El empeoramiento de las regiones corporales observadas ocurrió en el 7%, en 3 de los 10 sujetos que conformaron la muestra. se analizaron características que pudieran relacionarse con este evento, tales como la edad, el IMC, el tiempo de duración y el porcentaje de severidad del linfedema. El único aspecto destacable fue el IMC; que fue mayor (32.5; 32.9; 31.2) en todos los casos. Vignes et al.(145) relacionó el aumento del IMC y la acumulación de grasa en el tejido subcutáneo con una peor la respuesta al tratamiento físico lo que podría explicar, en estos casos, la progresión del edema y en consecuencia la evolución negativa del patrón inicial hacia un estadio más grave.

Por último, en relación al instrumento para la observación de los patrones basales y tras TFC, la linfografía ICG tal y como apuntan otros autores es un sistema de observación que por su inocuidad puede utilizarse, como en nuestro estudio, en la evaluación continua de la situación funcional del sistema y de la respuesta de este al tratamiento físico (17,36,146). Destacamos el fácil manejo la cámara para la observación en tiempo real, de los patrones de las regiones posteriores de las extremidades. En la mayoría de los estudios consultados (46,47,127) los autores no se refieren a las características de los patrones de estas regiones, sino que por la descripción de la posición de observación entendemos que se refieren a los patrones visualizados a partir de la posición anteroposterior. En este sentido Mihara M. et al (41) ya se refirió a la

ventaja de la observación mediante la linfografía ICG de las regiones posteriores de las extremidades, frente a la visualización estática y anteroposterior que suele ofrecer la linfoescintigrafía.

Una de las primera observaciones que realizamos en nuestro estudio fue la forma de presentación, en situación basal, de los patrones ICG. Pudimos comprobar en todos los casos coincidiendo con lo observado por Akita S.(103) en su trabajo sobre los tipo de patrones ICG de los miembros inferiores tras cáncer ginecológico, que la extremidad afecta presentó más de un tipo de patrón ICG.

Por último, nos gustaría señalar un hallazgo fortuito que pensamos ha de tenerse en cuenta y que se produjo tras tres semanas de un tratamiento intensivo mediante TFC y consistió en la presencia de restos del trazador ICG en la extremidad afecta en 9 de los 19 sujetos que participaron en el estudio. Narushima M.(47) comunicó la presencia de restos del trazador en la piel tras dos semanas de la inyección de la IGC y hasta 1 mes después si la observación se llevaba a cabo utilizando la cámara de infrarrojo cercano, pero no hemos encontrado referencia alguna en la literatura consultada respecto a la falta de aclaramiento de la sustancia ICG tras un tratamiento intensivo de tres semanas. Tras dicha intervención, cabría esperar que el tratamiento favoreciera la reabsorción del trazador ICG en todos los casos analizados; pero en su lugar en un 47% permaneció confinado en el intersticio lo que demostró la incapacidad de sus sistemas para su evacuación.

Este hallazgo se relacionó de manera significativa con el tiempo de evolución ($p \leq 0.001$) la gravedad inicial del edema ($p \leq 0.021$); no así con otros factores como el IMC o la edad asociados con una peor respuesta al tratamiento físico (92,144,147). El perfil del paciente que mostró restos del trazador fue el un sujeto con un linfedema de más de un año de duración y con un grado moderado o grave.

En definitiva, la presencia de restos del trazador nos hace reflexionar en que factores como el tiempo de evolución y/o la gravedad del edema pudieran relacionarse con la capacidad del sistema para reabsorber el líquido intersticial y por ende con la respuesta al tratamiento al físico; se ha comprobado cómo en los estadios más avanzados o crónicos del linfedema es poco probable que la terapia física reduzca completamente el edema (148).

No podemos establecer, en base a nuestras observaciones, el momento en que el trazador es reabsorbido en estos casos más graves y evolucionados, pero pensamos que su determinación es fundamental para el diseño de futuras investigaciones sobre los efectos de las estrategias terapéuticas en el linfedema, cuando el instrumento de observación sea la Linfografía ICG.

En definitiva, la evaluación cualitativa del cambio en los patrones ICG puede ser una herramienta útil en el manejo y la valoración de la respuesta al tratamiento mediante TFC Según Campisi C. et al.(112), el tratamiento quirúrgico del linfedema se reservará para aquellos casos en los que la respuesta al tratamiento físico es pobre; y una reducción insuficiente, de menos del 50%, podría ser una indicación para el abordaje no conservador. Aun así, este autor defiende que los mejores resultados se obtienen cuando se combinan los tratamientos quirúrgicos y físicos. Para Maegawa J. et al. (149) la indicación del tratamiento quirúrgico puede decidirse cuando el patrón anormal ICG empeora o avanza hacia la siguiente etapa en la escala de gravedad.

En base a los resultados obtenidos en este estudio proponemos que la primera estrategia en el abordaje en el linfedema debe ser un protocolo de TCF que revierta la gravedad del edema. La mejora de la situación disfuncional, valorable a través de la reversibilidad de los patrones patológicos, podría facilitar la toma de decisiones y el éxito de otras estrategias más invasivas, como el abordaje quirúrgico, en los casos con peor respuesta.

La decisión sobre la estrategia más adecuada en el tratamiento del linfedema, debe basarse en datos objetivos como la situación clínica del linfedema, pero la intervención debe ser lo más precoz posible pues tal y como muestran los resultados de nuestro estudio, la respuesta al tratamiento mediante Terapia Física Compleja será peor cuanto mayor sea el tiempo de evolución y la gravedad del edema.

8.3 Artículo 3. “Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in secondary upper Limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography”.

Los sistemas de estadificación son fundamentales para la definición de la severidad del linfedema, la determinación de la estrategia terapéutica más adecuada, la predicción de los resultados del tratamiento y para documentar la respuesta a las técnicas de Fisioterapia .

Se han propuesto diferentes métodos, cuantitativos y cualitativos, para valorar la situación clínica del linfedema y múltiples clasificaciones para determinar la estadificación de esta patología, pero tal y como afirma Cuello E.(57), no existe consenso en los documentos de las sociedades internacionales de Linfología (150) sobre los sistemas de medición y los criterios diagnósticos, lo que dificulta la determinación de su incidencia. Es frecuente en la valoración del linfedema, la publicación de trabajos que analizan la correlación entre los diferentes métodos diagnósticos o entre las distintas clasificaciones de la gravedad del linfedema y en esta línea presentamos nuestro tercer artículo, con el objetivo principal de conocer si existe alguna relación en la valoración del linfedema tras tratamiento de cáncer de mama, entre un método cuantitativo: el cirtométrico, y uno cualitativo: la determinación del tipo de patrón observado mediante linfografía ICG.

Respecto a los resultados de nuestro análisis de las imágenes y patrones ICG observados en cada región corporal, convenimos con los datos publicados por hizo Narushima et al.(47): la ausencia de canales linfáticos en la palma de la mano de los sujetos que participaron en nuestro estudio. Tampoco pudo identificarse un patrón ICG concreto en la mayoría de los casos en esta zona.

En el dorso de la mano y en la muñeca nuestras observaciones coinciden con las de Yamamoto T. et al(39).; los vasos linfáticos ascendieron siguiendo una trayectoria anatómica rectilínea, conforme a un patrón ICG normal convergiendo en la muñeca tal y como afirma Jean Claude Ferrández (79).

En el antebrazo el patrón más frecuente fue el de salpicaduras, propio de una afectación leve y precoz del sistema (40,46,47). En nuestro estudio la presencia de este patrón en las regiones más distales del antebrazo podría indicar un tiempo de evolución más corto del edema y, en

consecuencia, un mejor pronóstico de su respuesta.

A nivel de la articulación del codo, como en la muñeca, la parte anterior los vasos se presentaron con mayor frecuencia, siguiendo un lineal normal patrón fisiológico, lo que coincide con lo descrito por Yamamoto T. et al. (39). En el brazo, en la zona situada inmediatamente por encima de la articulación del codo, a las 4 y 8 cm., el patrón más frecuente observado tanto en la parte anterior y las regiones posteriores fue el de salpicaduras, sin embargo, a medida que la observación se acercaba más regiones proximales de la extremidad, 12 y 16 cm. por encima del codo cada vez fue más difícil visualizar la presencia del trazador. Precisamente la dificultad de la visualización de los patrones ICG de las regiones más proximales será definida como una de las limitaciones de nuestro estudio. Quizás tiempos más prolongados de examen podrían minimizar esta dificultad y permitir la obtención de un mayor número de observaciones en las zonas del brazo, más próximas al hombro, sobre las que analizar la relación diferencia perimétrica- tipo de patrón ICG.

Volviendo al objetivo principal de este estudio observamos la presencia de cuatro regiones de la extremidad afecta, en las que un determinado punto de corte en las diferencias perimétricas entre los miembros permite discriminar entre la probabilidad de encontrar un mejor o peor patrón. Estas zonas fueron: la muñeca, el codo y las zonas situadas a 12 cm. por encima del epicóndilo esta articulación. En la muñeca, una diferencia inter-miembros de 2 cm., tiene una probabilidad del 80% de presentar, a este nivel, un peor patrón ICG (de polvo de estrellas o difuso) en el dorso de esta articulación. A nivel del codo, sujetos con una diferencia entre sus miembros sano y edematoso menor de 4,25 cm., mostrarían un mejor patrón en su cara anterior. La probabilidad de encontrar un patrón lineal o de salpicaduras, en estos casos, es del 100%. En la región situada a 12 cm. por encima de la articulación del codo, diferencias perimétricas menores de 2,25 cm., evidenciaría, con una probabilidad del 100%, un patrón normal o de salpicaduras en su cara anterior.

Nos gustaría destacar a continuación dos estudios en los que sus autores analizaron la relación entre los hallazgos linfográfico y la gravedad del edema. Mientras que el primero de ellos encontró una correlación lineal entre estos dos factores para el segundo, esta relación es débil.

Según el estudio de Yamamoto T. (39) et al. que relaciona la clasificación de la gravedad del linfedema propuesta por Campisi C. y la extensión del reflujo y el tipo de patrón de observado,

la presencia de un patrón lineal en el linfedema de miembro superior estaría asociada a un estadio clínico 1- 2 de la clasificación clínica de Campisi C.; es decir se referiría a un edema leve que revertiría con la elevación o a uno persistente que mejoraría parcialmente con esta medida física. Discrepamos con este autor en la idea de asociar el patrón lineal a los casos con un estadio evolutivo 1B o 2 de la escala de Campisi. En nuestro estudio las extremidades afectas presentaron más de un tipo de patrón ICG y en los casos más leves siempre se observaron el patrón lineal y el de salpicaduras. Dado que, en los casos de linfedemas más leves, que no presentan aun sintomatología alguna, el patrón de salpicaduras es signo de la disfunción subyacente (46) no compartimos la idea del autor de asociar un edema manifiesto a la ausencia de patrón de reflujo dérmico.

Con el mismo propósito, el de analizar la relación entre clasificación clínica y los hallazgos ICG, Garza et al (127) realizaron un estudio en el que utilizaron la clasificación clínica propuesta por la ISL (90) y concluyeron que existía una relación débil entre la estadificación clínica y la clasificación basada en los hallazgos linfográficos propuesta por Chang DW, Suami H y Skoracki R.(128) y que este hallazgo debería tenerse en cuenta a la hora de la toma de decisiones terapéuticas. Por el contrario, describieron una correlación más fuerte entre clasificación basada en los hallazgos linfográficos y la diferencia de volumen preoperatoria entre los miembros. De acuerdo con este autor, en nuestro estudio hemos podido comprobar la relación entre los datos cuantitativos de la evaluación del linfedema, perimétricos en nuestro caso, y los hallazgos ICG. Teniendo en cuenta que los datos volumétricos se obtienen de manera indirecta a partir de los perimétricos (96), es lógico pensar que los resultados de nuestro estudio estén en la misma línea que los de Garza (127) y las diferencias perimétricas se relacionen con los hallazgos ICG.

Independientemente de las dos investigaciones citadas, no encontramos en la literatura ningún estudio, que analice la relación entre el aumento en los perímetros de la extremidad edematosa y el tipo de patrón fluoroscópico observado mediante linfografía ICG, lo que dificultó la comparación de los resultados de nuestro estudio con otros autores.

8.5 Aportación a la práctica clínica del fisioterapeuta en la atención del linfedema secundario a tratamiento de cáncer de mama.

Por último, nos gustaría reflexionar sobre dos aspectos que nos han resultado interesantes y podrían ser útiles en la clínica diaria: teniendo en cuenta la premisa de que el linfedema se extiende desde la región proximal de la extremidad hacia sus zonas más distales, pensamos que la presencia de diferencias perimétricas distales, a nivel de la muñeca superiores a 2 cm., podría informar de un edema evolucionado, que quizás no responda con facilidad a nuestros tratamientos. Y la segunda idea, es que como demostramos en nuestro anterior artículo en el que analizamos la respuesta de los patrones a la T.F.C, los casos que presentaron un peor patrón en la muñeca la reversión a un patrón normal podría ser posible, pero no ha tenerse en cuenta a la hora de predecir la respuesta al tratamiento que el tiempo de evolución, tal y como hemos mostrado en nuestros resultados, es un factor negativo para la mayor recuperación del edema. Por ello, podría esperarse que edemas con diferencias perimétricas distales, a nivel de muñeca, mayores a 2 cm. tuvieran una respuesta más pobre a la Fisioterapia .

En otro orden, y como última idea de esta discusión nos gustaría reflexionar sobre la importancia de la valoración en Fisioterapia y el papel de las pruebas funcionales y de imagen en el establecimiento del correcto diagnóstico de Fisioterapia; base fundamental del diseño del plan de tratamiento y de la evaluación de las mejoras inducidas por nuestra intervención.

En los últimos años, el diagnóstico de Fisioterapia y la toma de decisiones basadas en la evidencia han cobrado una gran relevancia en nuestra rama de conocimiento. Desde la publicación de la orden CIN 2135 del 19 de julio de 2008, que establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales y el marco competencial de nuestra profesión, faculta a los fisioterapeutas para realizar la valoración del estado funcional del paciente y la valoración diagnóstica de los cuidados de Fisioterapia, según las normas y con los instrumentos de validación reconocidos internacionalmente, y a diseñar el plan de intervención de Fisioterapia atendiendo a criterios de adecuación, validez y eficiencia.

Es precisamente la regulación del concepto de diagnóstico de Fisioterapia la que abre la posibilidad al fisioterapeuta, que pertenece a un equipo multidisciplinar, de utilizar todas las

herramientas diagnósticas que se soliciten al paciente para poder conocer de un modo más preciso sus alteraciones funcionales y establecer un plan de tratamiento dirigido a restaurar tales déficits. Con el fin de acercar al fisioterapeuta al conocimiento de las herramientas de imagen, a la radiología , algunas universidades españolas como la de Salamanca, Nebrija o la Europea de Miguel de Cervantes, incluyen en los planes de estudio del título de Grado en Fisioterapia, una asignatura de Diagnóstico por imagen, orientada a la Fisioterapia, en la que se reconoce la semiología básica de la radiología, y las diferentes técnicas de imagen.

En los últimos años hemos podido comprobar la utilidad de las técnicas de imagen en la valoración y la intervención de Fisioterapia , en el tratamiento de problemas respiratorios (radiología convencional), pero sobre todo en los trastornos musculoesqueléticos. En estos la ecografía ha servido para un mejor conocimiento de las lesiones y se ha convertido en una guía para la precisión de nuestras intervenciones. Queda atrás, por tanto, la época en la que el fisioterapeuta disponía de sus manos como única herramienta de información. El avance de nuestra disciplina y la evidencia de nuestros tratamientos ha de sustentarse en un conocimiento profundo de la situación clínica de nuestros pacientes; el manejo de las herramientas diagnósticas funcionales y radiológicas disponibles contribuye de manera excepcional a este objetivo.

En el campo de la Linfología el fisioterapeuta, es un miembro esencial del equipo de profesionales que tratan el linfedema, pues tal y como promulga la ISL, el tratamiento físico es el único que ha demostrado ser eficaz en el abordaje de esta patología. En este campo, la única herramienta disponible para valorar la situación clínica y la respuesta del linfedema a la TFC o a cada una de nuestras técnicas de tratamiento era la Cirtometría. Respecto a la radiología, no suele indicarse cuando la causa del edema está clara, como ocurre en el linfedema secundario a tratamiento por cáncer de mama; el diagnóstico se establece en base a la anamnesis y la valoración clínica del paciente. La linfoescintigrafía o linfografía isotópica se reserva para establecer el diagnóstico diferencial del linfedema primario.

Con la introducción de la Linfografía ICG, en el campo de la Fisioterapia , los profesionales que tratamos el linfedema podemos obtener una información valiosa y en tiempo real de la situación de la patología y tal y como se ha demostrado en nuestro estudio, ofrece al fisioterapeuta la posibilidad de conocer de manera inmediata y a medio-largo plazo la respuesta del linfedema a las diferentes técnicas físicas que empleamos en su tratamiento, dada la ausencia de

radioactividad y la facilidad de su manejo incluso en la consulta ambulatoria. En nuestro estudio, esta técnica ha permitido al fisioterapeuta conocer la disfunción linfática en cada región de la extremidad, antes del tratamiento, y el efecto de nuestra intervención a partir de la observación de nuevas vías colaterales inmediatamente tras MDL o el cambio en los patrones ICG tras tres semanas de tratamiento mediante TFC. En definitiva, esta prueba se perfila como una herramienta útil para el fisioterapeuta; mediante la que se pueden valorar nuestras intervenciones, desarrollar nuevas estrategias de tratamiento, y diseñar secuencias de drenaje linfático personalizadas a partir de las posibilidades de derivación reales de cada paciente y de las áreas que necesitan mayor concreción e intensidad de nuestra intervención.

Las ventajas que ofrece la linfografía ICG, como su seguridad [21] velocidad, [11] un costo menor, [19] y una falta de exposición a radiación, [18] hacen que esta técnica sea útil en la evaluación rutinaria del linfedema y en la evaluación de la respuesta de los pacientes a tratamiento físico. Los cambios en la severidad y la extensión de los patrones fluoroscópicos podrían considerarse indicadores positivos de la respuesta al tratamiento convencional. Son un elemento útil, no solo para la toma de decisiones basada en la evidencia (establecer el momento de estabilización y de finalización del tratamiento), sino para explorar otras opciones de tratamiento, cuando el tratamiento físico ha alcanzado los mayores logros posibles dada la situación.

8.6 Limitaciones del estudio.

Exponemos a continuación las limitaciones más destacadas que, a nuestro parecer, presenta el estudio que hemos realizado.

La primera tiene ver con la disponibilidad de los recursos humanos y materiales de este estudio condicionó la duración de este, el tamaño muestral y probablemente la frecuencia de observación de nuestros resultados. Los fisioterapeutas del equipo de investigación no pudieron dedicar toda su jornada al estudio, sino que atendían otro tipo de pacientes que se encontraban en la lista de espera de la Unidad de Patología Linfática del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín en Las Palmas de Gran Canaria, para recibir tratamiento fisioterápico y no cumplían los criterios de selección.

Habría sido conveniente llevar a cabo esta investigación sobre una muestra mayor, sobre todo tras comprobar la merma de la población a estudio como consecuencia de la presencia de restos del trazador ICG; un hallazgo inesperado y no descrito hasta el momento en la literatura científica.

También en relación con la muestra, nuestro estudio carece de grupo control con el que comparar los resultados obtenidos en el grupo de intervención. El equipo suscribió un contrato de cesión con la empresa japonesa Hamamatsu (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japón), de seis meses de duración. Durante el tiempo que duró el estudio el número de pacientes en lista de espera para recibir tratamiento y que cumplieron los criterios de selección fue muy limitado y nos pareció que carecía de ética que después de estar en lista de espera prolongar el tiempo de espera para iniciar su intervención. La ausencia de grupo es una limitación frecuente en los estudios que analizan la presencia de vías de drenaje colateral, la descripción de los patrones ICG y la influencia del DLM en ambos.

Respecto a la descripción de los patrones ICG en la extremidad afecta en situación basal, teniendo en cuenta que se realizó tras la estimulación mediante maniobras de drenaje linfático de llamadas, realizadas conforme a la secuencia propuesta en el Método Leduc, en las áreas y vías de drenaje situadas proximalmente a esta (cuello, axilas, pecho, espalda, y las vías de Mascagni y Caplan) y ante la duda de si esta intervención pudo modificar de algún modo la forma de presentación los patrones fluoroscópicos ICG recomendamos replicar este estudio con grupo control y en ausencia de tal estimulación.

Continuando con la descripción de los patrones, no hemos podido definirlos en las regiones más proximales ni analizar los cambios que la TFC pudiera haber provocado en ellos. Tal vez tiempos más prolongados de examen hubieran permitido la obtención de un mayor número de observaciones en las zonas del brazo, más próximas al hombro.

8.7 Prospectiva del estudio.

Como se ha desarrollado en los apartados anteriores son numerosos los interrogantes que se plantean a partir de los resultados de la investigación realizada, así como las lagunas de conocimiento que persisten en relación con la problemática expuesta. En función de esto, se describirán a continuación algunas líneas de investigación que se proponen en un intento de resolver las dudas planteadas.

En base a la observación destacada de la vía axilar en nuestro estudio, y a los hallazgos publicados por otros autores al respecto, proponemos una nueva línea investigación que compruebe la frecuencia de presentación de esta colateral, si la estimulación concreta mediante la técnica de DLM incrementa su frecuencia de visualización, y si este hecho puede relacionarse con una mayor eficacia del tratamiento del linfedema de miembro superior tras tratamiento de cáncer de mama.

Ante el hallazgo en el posttest de nuestra investigación de dos vías descendentes en el abdomen de una de nuestras pacientes, la controversia planteada en la literatura sobre la dirección del flujo de las vías colaterales abdominales y su importancia en el diseño y desarrollo de las secuencias de DLM, creemos conveniente proponer nuevos estudios, con mayores tamaños muestrales, en los que mediante estimulación manual selectiva de estas vías, se comprobara la dirección en la que evacúan la linfa así como su frecuencia de presentación en el linfedema secundario tras tratamiento de cáncer de mama.

En relación con las nuevas oportunidades que la linfografía ICG ofrece a nuestra disciplina, nos parece muy interesante comprobar si la apertura de las nuevas vías de drenaje es permanente o, por el contrario, como encontramos de forma preliminar en nuestras observaciones de campo es momentánea y estaría asociada al tiempo que dura la estimulación manual; es decir es probable que las nuevas vías evacuatorias que se visualizaron en el posttest, tras una sesión de DLM, no estén presentes en la observación realizada tras tres semanas de tratamiento intensivo. La comprobación de esta teoría es fundamental para poder comprender que la desestabilización del edema, como consecuencia del uso inadecuado de la extremidad o del envejecimiento del sistema, requeriría de nuevo un abordaje que mediante DLM estimulara las vías accesorias presentes, y que estas podrían no ser funcionales o serlo únicamente bajo un estímulo manipulativo.

Respecto a la eliminación de la sustancia ICG estimamos que el tiempo en que esta desaparece del espacio intersticial podría ser un indicador más de la situación de la disfunción

linfática. Sería interesante conocer el tiempo que transcurre hasta la completa reabsorción de la ICG en situación basal y su relación con el tiempo de evolución y la gravedad del linfedema. Es probable que el tiempo necesario para la reabsorción del trazador pueda condicionar los tiempos de tratamiento; podrían ser necesarios tiempos de tratamiento físico más largos en aquellos casos en los que el tiempo de reabsorción de la sustancia sea mayor o por el contrario esta situación podría pronosticar una peor respuesta al tratamiento convencional. Pensamos que la determinación del momento en que el trazador es reabsorbido en los casos más graves y evolucionados, es fundamental para el diseño de futuras investigaciones sobre los efectos de las estrategias terapéuticas en el linfedema cuando el instrumento de observación sea la Linfografía ICG.

Mediante el estudio de los cambios en los patrones ICG, se podría conocer el mantenimiento a medio y largo plazo de los resultados tras la TFC. La evaluación de los cambios en la gravedad de los patrones ICG, podría constituir un sistema de valoración complementario a los métodos clásicos de medición perimétrica y volumétrica, en el análisis de la eficacia de cada uno de los componentes de la TFC.

Consideramos interesante analizar, los resultados obtenidos en términos de reducción del edema, a partir de la individualización de las secuencias de tratamiento y del incremento en el tiempo de estimulación de las vías colaterales preexistentes observadas mediante linfografía ICG. La influencia del tiempo de evolución del edema y la gravedad, son aspectos que deberían tenerse en cuenta en el diseño metodológico de este estudio.

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.

Las conclusiones que se derivan de los resultados de este estudio son las siguientes:

1. La estimulación durante 30 minutos mediante maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales (cuello, tórax y hombro del miembro superior afecto), aumentan la visualización de vías y áreas de drenaje colaterales en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama observadas mediante linfografía ICG.
2. Las vías y áreas de drenaje colateral no se presentan de la misma manera en todos los casos en situación basal ni tras una intervención de Fisioterapia basada en 30 minutos de maniobras de llamada de drenaje linfático manual en las regiones proximales.
3. El tratamiento de tres semanas mediante Terapia Física Compleja mejora el grado de severidad de los patrones ICG observados en pacientes con linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama. Los patrones ICG más graves y moderados, observados en el pretest, que mejoraron lo hicieron hacia un tipo de patrón leve, de salpicaduras.
4. En el linfedema de miembro superior secundario a tratamiento de cáncer de mama existe una relación significativa entre la diferencia perimétrica y la probabilidad de presentar un mejor o peor tipo de patrón ICG en cuatro regiones corporales situadas en la muñeca, el codo, y en el brazo a 12 cm. sobre el epicóndilo.

BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer today [Internet]. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
3. Yélanos C, Montesinos F, Eguino A, Fernández B, González A, García M, et al. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología*. 2007;4(1):143–63.
4. Riobó B, Soto M. Efectos de los ejercicios de resistencia en el linfedema posmastectomía, una revisión sistemática. *Fisioterapia*. 2018 Aug;40(4):199–207.
5. Merino JA, Torres M, Ros L. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiología*. 2017 Oct;59(5):368–79.
6. Asociación Española contra el Cáncer. Observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer. Informe Cáncer de mama [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://app.powerbi.com/view>
7. Paseiro G, Mourelle M, Veiras C, Silva MC. Tratamiento postoperatorio en el paciente diagnosticado de cáncer de mama. *Fisioterapia*. 2006 Oct;28(5):240–8.
8. de Miguel C, Martín M, Teixeira A, Sánchez P, Gijón L. Gestión económica del tratamiento del linfedema. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2016 Dec;29(4):157–62.
9. Ruiz S, Navarro B, Prieto V, Yuste MJ. Efecto del tratamiento de radioterapia en el hombro homolateral en mujeres intervenidas de cáncer de mama. *Fisioterapia*. 2018 Feb;40(1):19–25.
10. Puertas A, Yuste MJ. El vendaje cohesivo en el tratamiento de la trombosis linfática superficial en mujeres intervenidas de cáncer de mama. Serie de casos. *Fisioterapia*. 2018 Aug;40(4):214–8.
11. Wariss B, Mediros R, Ribeiro A, Jorge R, Bergmann A. Axillary web syndrome is not a risk factor for lymphoedema after 10 years of follow-up. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):465–70.
12. González E, Aguilar MJ, Álvarez J. Linfedema de miembro superior y su abordaje clínico en pacientes con cáncer de mama. *FMC*. 2010 May;17(5):321–5.
13. Do JH, Kim W, Cho YK, Lee J, Song EJ, Chun YM, et al. Effects of resistance exercises and complex desconggestive therapy on arm function and muscular strenght in breast cacner related lymphedema. *Lymphology*. 2015;4(48):184–96.

14. Gordon K, Mortimer P. A guide to lymphedema. *Expert Review of Dermatology*. 2007 Dec;2(6):741–52.
15. Temur K, Kapucu S. The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2019 Jun;40:22–35.
16. Hayes S, Johansson K, Stout N, Prosnitz R, Armer J, Gabram S, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: Incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer*. 2012 Apr;118(S8):2237–49.
17. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg*. 2007 May;45(5):1016–21.
18. Armer J, Hulett JM, Bernas M, Ostby P, Stewart BR, Cormier JN. Best-Practice Guidelines in Assessment, Risk Reduction, Management, and Surveillance for Post-Breast Cancer Lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep*. 2013 Jun;5(2):134–44.
19. Ligabue MB, Campanini I, Veroni P, Cepelli A, Lusuardi M, Merlo A. Efficacy of self-administered complex decongestive therapy on breast cancer-related lymphedema: a single-blind randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Feb;175(1):191–201.
20. Sayegh HE, Asdourian MS, Swaroop MN, Brunelle CL, Skolny MN, Salama L, et al. Diagnostic Methods, Risk Factors, Prevention, and Management of Breast Cancer-Related Lymphedema: Past, Present, and Future Directions. *Curr Breast Cancer Rep*. 2017 Jun;9(2):111–21.
21. Navarro B, Sánchez B. El vendaje en el tratamiento fisioterapéutico del linfedema secundario a cancer de mama: una serie de casos. *Fisioterapia*. 2014 Jan;36(1):49–53.
22. Uzkeser H, Karatay S, Erdemci B, Koc M, Senel K. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer*. 2015 May;22(3):300–7.
23. Rodríguez M, Martín R, Otero S, Canosa E. Manejo del linfedema secundario a cáncer de mama empleando terapia descongestiva compleja con presoterapia multicompartimental secuencial. *Experiencias en una unidad de linfedema. Rehabilitación*. 2018 Oct;52(4):216–22.
24. Gómez AM, Martín AM. Eficacia de la fisioterapia en el linfedema posmastectomía. *Fisioterapia*. 2014 Sep;36(5):225–36.
25. Cruz JA, Cedeño A, Bernal JA, De La Mora E, Cervantes GA, Rivas F. Efecto de terapia descongestiva compleja en linfedema secundario al tratamiento quirúrgico y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama. *Salud soc*. 2018 May 3;9(1):88–96.
26. Patel KM, Lin C-Y, Cheng M-H. A Prospective Evaluation of Lymphedema-Specific Quality-of-Life Outcomes Following Vascularized Lymph Node Transfer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jul;22(7):2424–30.

27. Földi E. Massage and damage to lymphatics. *Lymphology*. 1995;28(1):1–3.
28. Todd JE. A study of lymphoedema patients over their first six months of treatment. *Physiotherapy*. 1999 Feb;85(2):65–76.
29. Kubik S. The rol of lateral upper bundle and the lymphatic watersheds in the formation of collateral pathways in lymphedema. *Acta biol Acad SCI hung*. 1980;31(1–3):191–200.
30. Leduc A, Caplan I, Lievens P. Traitement physique de l'œdème du bras. *Monographies De Bois Larris*. Paris: Issy-les-Moulineaux: Masson Editeurs; 1990. 91 p.
31. Latorre J, Davins M, Barreiro J, Sánchez I, Surcel P, Viver E. Linfedema postmastectomía. *An Cir Card Cir Vasc*. 2005;11(1):22–37.
32. Appetecchi F., Curti L., De Rebotti C., Cestari M. IResumen de congreso. Imaging and therapeutical strategy. In: XXXIV ESLCongress [Internet]. Naples (Italy): The European Journal of Lymphology; 2008. p. 13. Available from: <https://www.eurolymphology.org/JOURNAL/Vol19-N54-2008.pdf>
33. Leduc O, Caplan I, Leduc O. Lymphatic drainage of the upper limb. Substitution pathways. *Eur J Lymphology Relat Probl*. 1994;4(13):11–8.
34. Liao S-F, Li S-H, Huang H-Y, Chen S-T, Kuo S-J, Chen D-R, et al. The efficacy of complex decongestive physiotherapy (CDP) and predictive factors of lymphedema severity and response to CDP in breast cancer-related lymphedema (BCRL). *The Breast*. 2013 Oct;22(5):703–6.
35. Belgrado JP, Bracale P, Bates J, Röh N, Rosiello R, Cangiano A, et al. Lymphoedema: What can be measured and how... overview. *Eur J Lymphology Relat Probl*. 2010 Jan;21(61):3–9.
36. Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, et al. Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Aug;36(2):230–6.
37. Ferrandez J.C., Laroche J.P., Serin D., Felix-Faura C., Vinot F.M. Aspects Lymphoscintigraphiques des effets du drainage lymphatique manuel. *Journal des Maladies Vasculaires*. 1996;21(5):283–9.
38. Janbon Ch, Ferrandez J.C., Vinot J.M., Serin D. Évaluation comparative lymphoscintigraphique du drainage lymphatique manuel et de la pressothérapie sur l'œdème du membre supérieur secondaire au traitement d'une tumeur mammaire. *Journal des Maladies Vasculaires* . 1990;15:287–8.
39. 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 Oct;128(4):941–7.

40. 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 May;127(5):1979–86.
41. Mihara M, Hara H, Narushima M, Todokoro T, Iida T, Ohtsu H, et al. Indocyanine green lymphography is superior to lymphoscintigraphy in imaging diagnosis of secondary lymphedema of the lower limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013 Apr;1(2):194–201.
42. Tan I-C, Maus EA, Rasmussen JC, Marshall MV, Adams KE, Fife CE, et al. Assessment of Lymphatic Contractile Function After Manual Lymphatic Drainage Using Near-Infrared Fluorescence Imaging. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 May;92(5):756-764.e1.
43. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema: Lymphedema Treatment and Prevention. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):55–81.
44. O'Donnell TF, Rasmussen JC, Sevick-Muraca EM. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 Mar;5(2):261–73.
45. Chowdhry M, Rozen WM, Griffiths M. Lymphatic mapping and preoperative imaging in the management of post-mastectomy lymphoedema. *Gland Surg*. 2016 Apr;5(2):187–96.
46. Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, Yoshimatsu H, Todokoro T, Ogata F, et al. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Oct;128(4):314e–21e.
47. Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, Yoshimatsu H, Mihara M, Koshima I. Indocyanine Green Lymphography Findings in Limb Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2015 Sep 30;32(01):072–9.
48. Li L, Yuan L, Chen X, Wang Q, Tian J, Yang K, et al. Current Treatments for Breast Cancer-Related Lymphoedema: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016 Nov;17(11).
49. Rick O, Dauelsberg T, Kalusche-Bontemps E-M. Oncological Rehabilitation. *Oncol Res Treat*. 2017 Dec;40(12):772–7.
50. Ranzi C, Barroso BF, Pegoraro DR, Sachetti A, Rockenbach CWF, Calegari L. Effects of exercises on pain and functional capacity in hospitalized cancer patients. *Br J Pain*. 2019 Sep;2(3):255–9.
51. Fretta T de B, Boing L, Bussmann RM, Guimarães AC de A. Pain rehabilitation treatment for women with breast cancer. *Br J Pain*. 2019 Sep;2(3):279–83.
52. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens M-R, Neven P, Geraerts I, et al. Effectiveness of Postoperative Physical Therapy for Upper-Limb Impairments After Breast Cancer Treatment: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jun;96(6):1140–53.

53. Rodríguez M, Canosa E, Martín R, Otero S, Mora R, Balboa V. Terapia descongestiva compleja en grados iniciales de linfedema secundario a cáncer de mama. *Fisioterapia*. 2019 Jan;41(1):21–7.
54. Varela E, Lanzas G, Atín MA, González MV. Capítulo I: generalidades de los linfedemas y de la circulación linfática: patogenia y fisiopatología. *Rehabilitación*. 2010 Oct;44(S1):2–7.
55. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and Management of Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *Breast J*. 2015 May;21(3):276–84.
56. Salvato IA, Robles C. Linfedema. Complicaciones postmastectomía. *Revista Mexicana de mastología*. 2014 Apr;4(1):5–8.
57. Cuello-Villaverde E, Forner-Cordero I, Forner-Cordero A. Linfedema: métodos de medición y criterios diagnósticos. *Rehabilitación*. 2010 Oct;44(51):21–8.
58. Pérez JA, Salem C, Henning E, Uherek F, Schultz C. Linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cáncer de mama. *CuadCir*. 2001 Dec;15(1):107–15.
59. Casley-Smith JR. Alterations of untreated lymphedema and it's grades over time. *Lymphology*. 1995;28(4):174–85.
60. Bernas MJ, Witte CL, Witte MH. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Draft Revision of the 1995 Consensus Document of the International Society of Lymphology Executive Committee for Discussion at the September 3-7, 2001, XVIII International Congress of Lymphology. *Lymphology*. 2001; 34(2):84–91.
61. Jäger G, Döller W, Roth R. Quality-of-life and body image impairments in patients with lymphedema. *Lymphology*. 2006;39(4):193–200.
62. Viñas F. *La linfa y su drenaje manual*. 4ª. Barcelona: Integral; 1998. 143 p.
63. Gutiérrez E, Nuño JA, González ES, Velázquez LM, Pantoja JEG. Prevalencia de linfedema en extremidades superiores secundario a mastectomía por cáncer. *Cir Gen*. 2014 Jul;36(3):145–9.
64. Ramos García- Serrano FC. Linfedema en la cirugía de mama. In: XIV Jornadas de Fisioterapia El linfedema. Madrid, Spain: ONCE , Universidad autónoma de Madrid; 2004. p. 16–9.
65. Ay AA, Kutun S, Cetin A. Lymphoedema after mastectomy for breast cancer: Importance of supportive care. *S Afr J Surg*. 2014 Jun 6;52(2):41.
66. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):500–15.
67. Avellanet M, González MÁ, Condón MJ, Sáenz A. Linfedema secundario a linfadenectomía axilar: concepto y valoración. *Rehabilitación*. 2003 Jan;37(4):215–21.

68. Pain S.J., Purushotham A.D. Lymphedema following surgery for breast cancer. *Br J Surg*. 2000 Sep;87(9):1128–41.
69. Martínez I. Fisiología y fisiopatología del sistema linfático. In: XIV Jornadas de Fisioterapia El linfedema. Madrid, Spain: ONCE , Universidad Autónoma de Madrid; 2004. p. 9–13.
70. Lymphedema Framework. International Consensus. Best practice for the management of Lymphoedema [Internet]. Medical Education Partnership; 2006 [cited 2019 Dec 21]. Available from: http://old.ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/Wound_Guidelines/Lymphoedema_Framework_Best_Practice_for_the_Management_of_Lymphoedema.pdf
71. Tashiro K, Yamashita S, Saito T, Iida T, Koshima I. Proximal and distal patterns: Different spreading patterns of indocyanine green lymphography in secondary lower extremity lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Mar;69(3):368–75.
72. Fernández M, Llanos A, Baños E. Inmunoterapia activa para el cáncer de mama. Revisión sistemática. Informe de síntesis de tecnología emergente. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Junta de Andalucía; 2013 p. 76. (Informe de evaluación de tecnologías sanitarias. AETSA).
73. Zaharia M, Gómez H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(1):73–8.
74. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, Turco MRD, Cardona G. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer*. 2001 Oct;92(7):1783–7.
75. Forner Cordero I, Maldonado Garrido D, Muñoz Langa J. Necesidad de información para la prevención del linfedema posmastectomía. *Rehabilitación*. 2003 Jan;37(3):141–4.
76. Romero G, Almendáriz A. Linfedema después de la cirugía por cáncer de mama. Estudio de la incidencia y factores de riesgo en 113 pacientes. *Rehabilitación*. 2004 Jan;38(2):72–7.
77. Boughey JC, Hoskin TL, Cheville AL, Miller J, Loprinzi MD, Thomsen KM, et al. Risk Factors Associated with Breast Lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1202–8.
78. Costa RP, Simao Haddad CA, López de Almeida SKL de A, Elias S, Celso A, Facina G. Complex Therapy Physical alone or Associated with Strengthening Exercises in Patients with Lymphedema after Breast Cancer Treatment: a Controlled Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 May;19(5):1405–10.
79. Ferrandez J.C. El sistema linfático. Historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas. Madrid: Médica Panamericana; 2006. 139 p.
80. Toyserkani NM, Jørgensen MG, Haugaard K, Sørensen JA. Seroma indicates increased risk of lymphedema following breast cancer treatment: A retrospective cohort study. *Breast*. 2017 Apr;32:102–4.

81. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Arm J Surg*. 2001 May;181(5):434–9.
82. Cho Y, Do J, Jung S, Kwon O, Jeon JY. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. *Support Care Cancer*. 2016 May;24(5):2047–57.
83. Pou M, Almendáriz A, Peñalva G, Casermeiro JM. El síndrome Axillary-web: «frecuente, pero infradiagnosticado». *Rehabilitación*. 2012 Apr;46(2):175–8.
84. Rupp J, Hadamitzky C, Henkenberens C, Christiansen H, Steinmann D, Bruns F. Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast Cancer – a long-term observation. *Radiat Oncol*. 2019 Mar;14(1):39.
85. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J, Neuhouser ML, Imayama I, Baumgartner KB, et al. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2014 Aug;16(4):414.
86. Lee M-J, Beith J, Ward L, Kilbreath S. Lymphedema Following Taxane-Based Chemotherapy in Women with Early Breast Cancer. *Lymphat Res Biol*. 2014 Dec;12(4):282–8.
87. Pereira N, Pons G, Masià J. Linfedema asociado al cáncer de mama: factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento quirúrgico. *Rev cirugía*. 2019;71(1):79–87.
88. Kocak Z, Overgaard J. Risk Factors of Arm Lymphedema in Breast Cancer Patients. *Acta Oncol*. 2000 Jan;39(3):389–92.
89. Showalter SL, Brown JC, Cheville AL, Fisher CS, Sataloff D, Schmitz KH. Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;20(3):842–9.
90. ISL. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46(1):1–11.
91. Fu MR. Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug;5(3):241–7.
92. Tassenoy A, De Mey J, De Ridder F, Van Schuerbeeck P, Vanderhasselt T, Lamote J, et al. Postmastectomy lymphoedema: Different patterns of fluid distribution visualised by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging. *Physiotherapy*. 2011 Sep;97(3):234–43.
93. Bates DO, Levick JR, Mortimer PS. Change in macromolecular composition of interstitial fluid from swollen arms after breast cancer treatment, and its implications. *Clin Sci (Lond)*. 1993 Dec;85(6):737–46.
94. Mihara M, Hara H, Kikuchi K, Yamamoto T, Iida T, Narushima M, et al. Scarless lymphatic venous anastomosis for latent and early-stage lymphoedema using indocyanine green

- lymphography and non-invasive instruments for visualising subcutaneous vein. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Nov;65(11):1551–8.
95. Mortimer PS. Investigation and management of lymphoedema. *Vasc Med*. 1990 Mar;(1):1–20.
 96. Arias A, Álvarez MJ. Generalidades y diagnóstico del linfedema. In: *Rehabilitación del linfedema Actualización y protocolo*. Xunta de Galicia. Hospital Comarcal de Valdeorras; 2008. p. 3–16.
 97. Ferrandez J.C., Theys S., Bouchet J.-Y. Evaluación y diagnóstico fisioterapéuticos. In: *Reeducación de los edemas de los miembros inferiores*. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2002. p. 115–21.
 98. Forner-Cordero I, Cuello-Villaverde E, Forner-Cordero A. Linfedema: diagnóstico diferencial y pruebas complementarias. *Rehabilitación*. 2010 Oct;44 (S1):14–20.
 99. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Samura M, Hamano K. Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity lymphedema. *Ann Vasc Dis*. 2013 Jun;6(2):180–8.
 100. Giacalone G, Belgrado JP, Bourgeois P, Bracale P, Röh N, Moraine JJ. A new dynamic imaging tool to study lymphoedema and associated treatments. *Eur J Lymphology Relat Probl*. 2011;22(62):10–4.
 101. Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, Koshima I, Morimoto Y. Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling. *Ann Plast Surg*. 2007 Jun;58(6):652–5.
 102. Akita S, Mitsukawa N, Kazama T, Kuriyama M, Kubota Y, Omori N, et al. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 Jun;66(6):792–8.
 103. Akita S, Mitsukawa N, Rikihisa N, Kubota Y, Omori N, Mitsunashi A, et al. Early diagnosis and risk factors for lymphedema following lymph node dissection for gynecologic cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Feb;131(2):283–90.
 104. Matsumoto K, Shinaoka A, Yamada K, Kimata Y. Exercise-Loaded Indocyanine Green Fluorescence Lymphangiography for Diagnosing Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2019 Feb;35(02):138–44.
 105. Suami H, Heydon-White A, Mackie H, Czerniec S, Koelmeyer L, Boyages J. A new indocyanine green fluorescence lymphography protocol for identification of the lymphatic drainage pathway for patients with breast cancer-related lymphoedema. *BMC Cancer*. 2019 Dec;19(1):985.
 106. Ferrandez J.C., Theys S., Bouchet J.-Y. Técnicas de reeducación. In: *Reeducación de los edemas de los miembros inferiores*. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2002. p. 61–114.

107. Rasmussen JC, Tan I-C, Marshall MV, Fife CE, Sevick-Muraca EM. Lymphatic imaging in humans with near-infrared fluorescence. *Curr Opin Biotechnol.* 2009 Feb;20(1):74–82.
108. Rasmussen JC, Tan I-C, Marshall MV, Adams KE, Kwon S, Fife CE, et al. Human Lymphatic Architecture and Dynamic Transport Imaged Using Near-infrared Fluorescence. *Transl Oncol.* 2010 Dec;3(6):362–72.
109. Rasmussen JC, Kwon S, Sevick-Muraca EM, Cormier JN. The role of lymphatics in cancer as assessed by near-infrared fluorescence imaging. *Ann Biomed Eng.* 2012 Feb;40(2):408–21.
110. Abbaci M, Conversano A, De Leeuw F, Laplace-Builhé C, Mazouni C. Near-infrared fluorescence imaging for the prevention and management of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Oct;45(10):1778–86.
111. Mihara M, Seki Y, Hara H, Iida T, Oka A, Kikuchi K, et al. Predictive lymphatic mapping: a method for mapping lymphatic channels in patients with advanced unilateral lymphedema using indocyanine green lymphography. *Ann Plast Surg.* 2014 Jun;72(6):706–710.
112. Campisi C, Boccardo F. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J Surg.* 2004 Jun;28(6):609–13.
113. Földi E, Földi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology.* 1985 Mar;36(3):171–80.
114. Cuello E, Guerola N, López A. Perfil clínico y terapéutico del linfedema postmastectomía. *Rehabilitación.* 2003 Jan;37(1):22–32.
115. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens M-R. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2010 Mar;149(1):3–9.
116. González MA, Condón MJ, Lecuona M, Etulain T, Ruiz MA, Arenas M. Efectividad del tratamiento del linfedema de extremidad superior mediante presoterapia neumática secuencial multicompartimental. *Rehabilitación.* 1998 Apr;32(4):234–40.
117. Brennan M, DePompolo R, Garden F. Focused review: Postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 Mar;77(3 Suppl):S74–80.
118. Földi E, Földi M, Clodius L. The lymphedema chaos: a lancet. *Annals of Plastic Surgery.* 1989 Jun;22(6):505–15.
119. Ferrandez J.C. Evaluación linfocintigráfica de los efectos del Drenaje Linfático Manual. In: XIV Jornadas de Fisioterapia El linfedema. Madrid, Spain: ONCE , Universidad Autónoma de Madrid; 2004. p. 53–61.
120. Arias A, Álvarez MJ. Medidas de prevención del linfedema. In: Rehabilitación del linfedema Actualización y protocolo. Xunta de Galicia . Hospital Comarcal de Valdeorras; 2008. p. 17–26.

121. Ferrandez J-C, Theys S, Bouchet J-Y. Drainage manuel: Recommandations pour une pratique basée sur les faits. *Kinésithérapie, la Revue*. 2011 Jul;11(115–116):41–7.
122. Bouchet JY, Richaud C, Francois M, Comet M, Franco A. Mesure par lympho-scintigraphie des effets du drainage lymphatique manuel sur les oedèmes des membres inférieurs. *Ann Kinésith ér.* 1989;16(4):172–5.
123. Ferrandez JC, Serin D, Vinot JM, Faure F. Evaluation lymphoscintigraphique de la technique du drainage lymphatique manuel. *Ann Kinésithér.* 1995;22(6):253–62.
124. Tashiro K, Yamashita S, Koshima I, Miyamoto S. Visualization of Accessory Lymphatic Pathways in Secondary Upper Extremity Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography. *Ann Plast Surg.* 2017 Oct;79(4):393–6.
125. Tashiro K, Shibata T, Mito D, Ishiura R, Kato M, Yamashita S, et al. Indocyanine Green Lymphographic Signs of Lymphatic Collateral Formation in Lower Extremity Lymphedema After Cancer Resection. *Ann Plast Surg.* 2016 Aug;77(2):213–6.
126. Maus EA, Tan I-C, Rasmussen JC, Marshall MV, Fife CE, Smith LA, et al. Near-infrared fluorescence imaging of lymphatics in head and neck lymphedema. *Head Neck.* 2012 Mar;34(3):448–53.
127. Garza RM, Ooi ASH, Falk J, Chang DW. The Relationship Between Clinical and Indocyanine Green Staging in Lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2019 Jun;17(3):329–33.
128. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A Prospective Analysis of 100 Consecutive Lymphovenous Bypass Cases for Treatment of Extremity Lymphedema: *Plast Reconstr Surg.* 2013 Nov;132(5):1305–14.
129. Espinosa EE. La hipótesis en la investigación. *MENDIVE Revista de educación.* 2018;16(1):122–39.
130. Hernández R, Fernández C, Baptista IR. Metodología de la investigación [Internet]. 5ª ed. México: McGraw-Hill; 2016 [cited 2020 Feb 28]. Available from: https://www.esup.edu.pe/descargas/dep_investigacion/Metodologia%20de%20la%20investigaci%C3%B3n%205ta%20Edici%C3%B3n.pdf
131. Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. 522 p.
132. Bono R. Diseños cuasi-experimentales y longitudinales [Internet]. Facultad de Psicología de la Universidad de Barcelona; Available from: <http://hdl.handle.net/2445/30783>
133. Manterola C, Otzen T. Estudios Experimentales 2ª Parte. Estudios Cuasi-Experimentales. *Int J Morphol.* 2015 Mar;33(1):382–7.
134. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2020 Aug 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

135. de la Fuente MM. Tratamiento fisioterapéutico en el linfedema de miembro superior postmastectomía. *Fisioterapia*. 2008 Nov;30(6):286–92.
136. Forner I, Ruiz R. Terapia descongostiva del linfedema. In: *Orientación diagnóstica y terapéutica del linfedema*. 2ª ed. Capítulo español de Flebología y Linfología. Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física.; 2017. p. 68–86.
137. Leduc A, Leduc O. Práctica del drenaje linfático manual. In: *Drenaje linfático Teoría y práctica*. Masson, S.A. Barcelona: Masson; 2003. p. 37–69.
138. Guedj RB, Leduc A. L'importance des voies de dérivation dans le traitement physique de l'œdème du membre supérieur consécutif au traitement du cancer du sein. *Cah Kinésithér*. 1990;141(1):57–64.
139. World Medical Association Officers, Chairpersons and Officials. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *World Medical Journal*. 2013;59(5):199–202.
140. Suami H, Yamashita S, Soto-Miranda MA, Chang DW. Lymphatic territories (lymphosomes) in a canine: an animal model for investigation of postoperative lymphatic alterations. *PLoS One*. 2013 Jul 24;8(7):e69222.
141. Wittlinger H. El "Drenaje linfático manual" (DLM) La Terapia descongostiva combinada (TDC) como técnica de tratamiento del linfedema: historia, principios y metodología. In: *XIV Jornadas de Fisioterapia El linfedema*. Madrid: ONCE, Universidad Autónoma de Madrid; 2004. p. 20–7.
142. Szuba A. et al. Upper extremity lymphedema after axillary lymph node dissection: prospective lymphoscintigraphic evaluation. *Lymphology*. 2016;49(2):44–56.
143. Leduc O., Leduc A. Bourgeois P. The stage of the art in physical treatment of lymphoedema. In: *40th ESL Congress Lymphedema Prevention: from Genetics to Surgery Searching for Better Lymphedema Patients' Quality of Life* [Internet]. Genoa (Italy): *Eur J Lymphology Relat Probl*; 2014. p. 20. Available from: <https://www.eurolymphology.org/JOURNAL/VOL25-N-71-2014.pdf>
144. Yamamoto R, Yamamoto T. Effectiveness of the treatment-phase of two-phase complex decongestive physiotherapy for the treatment of extremity lymphedema. *Int J Clin Oncol*. 2007 Dec;12(6):463–8.
145. Vignes S, Blanchard M, Arrault M, Porcher R. Intensive complete decongestive physiotherapy for cancer-related upper-limb lymphedema: 11 days achieved greater volume reduction than 4. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct;131(1):127–30.
146. Liu H-L, Pang S-Y, Chan Y-W. The use of a microscope with near-infrared imaging function in indocyanine green lymphography and lymphaticovenous anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Feb;67(2):231–6.

147. Forner-Cordero I, Muñoz-Langa J, Forner-Cordero A, DeMiguel-Jimeno JM. Predictive factors of response to decongestive therapy in patients with breast-cancer-related lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2010 Mar;17(3):744–51.
148. Liao S-F, Li S-H, Huang H-Y. The efficacy of complex decongestive physiotherapy (CDP) and predictive factors of response to CDP in lower limb lymphedema (LLL) after pelvic cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):712–5.
149. Maegawa J, Mikami T, Yamamoto Y, Satake T, Kobayashi S. Types of lymphoscintigraphy and indications for lymphaticovenous anastomosis. *Microsurgery*. 2010 Sep;30(6):437–42.
150. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2009;42:51–60.

ANEXOS.

11.1 Anexo 1: Artículo 1. “Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography”.



Article

Visualization of Accessory Lymphatic Pathways, before and after Manual Drainage, in Secondary Upper Limb Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography

María Elena Medina-Rodríguez ^{1,2}, María de-la-Casa-Almeida ^{3,*} , Efrén Martel-Almeida ⁴, Arminda Ojeda-Cárdenes ⁵ and Esther M. Medrano-Sánchez ⁶

¹ General Hospital of Gran Canaria Dr. Negrin, Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain

² Department of Medical and Surgical Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria Las Palmas, Calle Juan de Quesada, s/n, 35001 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; mariaelena.medina@ulpgc.es

³ Department of Physiotherapy, University of Seville, C/Avicena s/n. 41009 Seville, Spain

⁴ General Hospital of Gran Canaria Dr. Negrin, Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; emaralm75@gmail.com

⁵ General Hospital of Gran Canaria Dr. Negrin, Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; armindaojedacardenes@gmail.com

⁶ Department of Physiotherapy, University of Seville, C/Avicena s/n. 41009 Seville, Spain; emedrano@us.es

* Correspondence: mcasa@us.es; Tel.: +34-954-48-65-20; Fax: +34-95-448-65-27

Received: 2 October 2019; Accepted: 7 November 2019; Published: 8 November 2019



Abstract: Manual Lymphatic Drainage (MLD) appears to stimulate lymphatic contraction, aid in the development of secondary derivation pathways, and stimulate the appearance of collateral pathways that could function as the main drainage routes of the limb in case of lymphedema. Through stretching, call up maneuvers are used to stimulate lymphangion reflex contraction and, therefore, lymphatic function. The aim was to describe the presence of areas and pathways of collateral lymphatic drainage under basal conditions and to determine, using Indocyanine Green (ICG) lymphography, whether an increase in these pathways occurs after 30 min of manual lymphatic stimulation with only call up maneuvers according to the Leduc Method[®]. In this prospective analytical study (pretest–posttest), the frequency of presentation of areas and collateral lymphatic pathways was analyzed in 19 patients with secondary lymphedema of the upper limb after breast cancer using an infrared camera. Analyses were completed at three time points: after ICG injection, at baseline (pretest), and after the application of MLD (post-test). The Leduc Method maneuvers were applied to the supraclavicular and axillary nodes, chest, back, Mascagni, and Caplan pathways. The areas visualized in the pretest continued to be visible in the posttest. Additional pathways and fluorescent areas were observed after the maneuvers. The McNemar test showed statistical significance ($p = 0.008$), the odds ratio was infinite, and the Cohen's g value was equal to 0.5. Manual stimulation by call up maneuvers increased the observation frequency of areas and collateral lymphatic pathways. Therefore, ICG lymphography appears to be a useful tool for bringing out the routes of collateral bypass in secondary lymphoedema after cancer treatment.

Keywords: manual lymphatic drainage; lymphatic vessels; breast cancer lymphedema; indocyanine green; lymphography

1. Introduction

Manual Lymphatic Drainage (MLD) increases the contractile activity of the lymphangion by gently pulling on its wall, sending the edematous fluid through the lymphatic dividing lines from the edematous area to neighboring lymphosomes, through the interstitial tissues areas, where the edema can be reabsorbed by healthy lymphatics [1–3]. It stimulates lymphatic contraction, develops the secondary derivation pathways [4], and stimulates the appearance of collateral pathways [5,6] that could function as the main drainage routes of the limb in cases of dysfunction [1,3].

The Leduc[®] drain massage uses two types of maneuvers: call ups or evacuation, and reabsorption or uptake. Through stretching, call up maneuvers are used to stimulate lymphangion reflex contraction and, therefore, the lymphatic collectors [7]. MLD sequences used to treat upper limb secondary lymphedema include stimulation of the neck regions; the healthy and affected axilla; the axillo-axillary pathway through the chest and back; the Mascagni and Caplan pathways; and depending on the method, a chest–groin path, as described by Kubik St [8].

In secondary lymphoedema, the Mascagni route is a lymphatic route of superficial derivation that may appear to extend from the upper extremity, joining the lymph node at the base of the neck, in two ways: directly to a lymph node of the neck (direct Mascagni), or indirectly (Mascagni Indirect) towards a clavicular lymph node and from this to a lymph node at the base of the neck [9]. The Caplan pathway may appear in a posterior stream from the arm; it follows the posterior deltoid-tricipital sulcus and is directed to a ganglion of the posterior scapular chain [10].

Leduc et al. [10] conducted a study on the drainage of the replacement routes in the upper extremity in over 300 human cadavers. By injecting a dye dissolved in turpentine, he detected numerous replacement pathways, mostly located in the posterior region of the shoulder, capable of evacuating lymph from the upper extremity. They stated that often, to allow the drainage replacement of the normal routes by collateral routes, it is necessary to facilitate the opening of these collaterals through increasing the hydrostatic pressure inside the lymphatic system by means of careful manipulations. This author, Caplan, I. and Lievens, P. [11], described the possible collateral substitution pathways after breast cancer treatment and found that they do not occur with the same frequency in all patients.

The normal structure and pathological function of the lymphatic system have been studied, using different imaging techniques, such as lymphoscintigraphy, magnetic resonance, ultrasound, Near-Infrared Fluorescence Imaging, Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography, and Indocyanine Green (ICG) lymphography [12].

ICG lymphography, approved for use in humans in 1956 [13] and employed to obtain fluorescent imaging in subjects with secondary lymphoedema, from 2007 [14], involves injecting ICG, a highly fluorescent substance, into the subcutaneous space [15], which poses no risk of radioactive exposure [16]. As soon as it is injected, it binds with free local albumin [17] and local lipoproteins in the interstitial space. These new molecules are rapidly reabsorbed (≤ 30 min) [18] and selectively enter the lymphatic channels [17]. Using a specific camera with infrared diodes, the operator films the patient's skin at between 15 and 30 cm [17]. It is possible to observe the superficial lymphatic architecture as a dynamic road map at a depth of 1 to 2 cm from the skin surface [17–20].

Thus, ICG lymphography or lympho-fluoroscopy with ICG is considered a useful, minimally invasive, and safe tool for obtaining images of the lymphatic system [21] and its collateral drainage pathways in vivo and in real time [19,22].

This technique has been used for the early detection and classification of edema [23]. Mihara et al. [24] believe that the use of fluorescent images is superior to lympho-scintigraphy, for lymphedema assessment. For this reason, ICG lymphography has been used to evaluate the contractile function of the lymphatic system before and after pneumatic compression therapy [21] or after the MLD technique [25].

Tashiro et al. [18] studied 192 lower limbs using ICG lymphography, and in three subjects, superficial lymphatic collateral vessels were found to be located above the umbilical level, reaching the ipsilateral axillary lymph nodes. Further, through this imaging technique, Giacalone [17] observed

the ability of MLD to open the lymphatic pathways and visualized routes of Mascagni and Caplan. Similarly, Tashiro et al. [16], in another study, visualized accessory lymphatic pathways in the upper arm that extended to the shoulder, neck, and breast regions in patients with secondary lymphedema of the upper limb.

Our study aims to identify and describe the presence of collateral drainage areas and pathways, using ICG lymphography, in patients with secondary upper limb lymphedema after breast cancer treatment under baseline conditions (pretest) and to determine whether an increase in the presence of collateral drainage areas and pathways is observed after MLD treatment using the call up maneuvers described by the Leduc[®] method.

2. Methods

2.1. Study Cohort

This prospective analytical study (pretest–posttest) was carried out at the University Hospital of Gran Canaria Dr. Negrín (H.U.G.C. Dr. Negrín), Spain, between January and July 2017. The 19 upper limbs from 19 women diagnosed with secondary lymphedema of the upper limb after axillary lymph node resection for breast cancer were evaluated. The patients belonged to the waiting list for physical treatment of the Lymphatic Pathology Unit of the Rehabilitation Service of H.U.G.C. Dr. Negrín. The Committee of Ethics in Biomedical Research (CEIB) of the H.U.G.C. Dr. Negrín approved this study protocol (Code CEIC Negrín 170022), as well as the Spanish Agency of Medicines, which classified it as non-observational without medication.

All study participants freely accepted and signed the informed consent. Patients with clinical suspicion or presence of deep vein thrombosis, with allergy to iodine or some of its derivatives, and those who did not sign an informed consent were excluded.

A total of 94.7% of the patients received radiotherapy as a complementary treatment to axillary lymph node resection. The mean age of the patients was 59 years (53–68), with 8 of the 19 volunteers presenting with stage IIa and 11 with stage IIb lymphedema, according to the classification proposed by the International Society of Lymphology (ISL) [26]. The severity percentage calculated using the formula recommended by Jean Claude Ferrandez [27] was mild in 26% of subjects ($n = 5$), moderate in 37% ($n = 7$), and severe in 37% ($n = 7$).

2.2. Intervention

First, to avoid the pain and/or the itching that ICG may produce during injection, all the patients received a local anesthetic in the place of subsequent tracer injection [20]. After 5 minutes, 0.3 mL of 25 mg ICG (Verdye[®], Waas Anita, S.A. Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Germany) in 5 mL of glycosylated serum of 5% was injected into the second and fourth interdigital spaces in the hand of the affected member. After the injection, the patients were asked to remain still for 5 minutes and after that time to carry out isolated flexion and extension movements of the fingers of the affected limb for 5 minutes.

The subjects remained supine throughout the study, except during the observations of the posterior areas of the body, for which they were placed in lateral decubitus on the healthy side. The first observation, the baseline, was carried out by a specialized doctor and a physiotherapist, 45 min after ICG injection. ICG tracer presence was observed by an infrared camera (Photodynamic Eye, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Shizuoka Pref., Japan) by tracing the uptake of the marker in the following regions: (1) Affected upper limb (shoulder: upper, anterior, posterior and lateral sides, and lymph vessels from the arm to the ipsilateral axilla). (2) Thorax (breast, intercostal space, and abdomen) in the healthy and affected side. (3) Back (supraclavicular and scapular spaces) in the healthy and affected side. (4) Ganglionar areas: axillary, parasternal, supraclavicular, scapular, and deltopectoral.

In the same way, the presence or absence of the main collateral lymphatic pathways was analyzed (affected axilla to ipsilateral scapula, affected back's quadrant to ipsilateral supraespal region, inter-axilla pathway, affected breast to abdominal region, affected breast to supraclavicular space, interscapular, and the Mascagni and Caplan's pathways). All images were recorded for detailed evaluation.

After this initial evaluation, the physiotherapist carried out a 30-min manual lymphatic stimulation session in which only call up maneuvers were developed on the supraclavicular cervical and axillary bilateral lymph nodes. All possible collateral routes were also stimulated in the chest and back, in addition to the Mascagni and Caplan pathways [9].

Areas below the shoulder were not stimulated. After manual lymphatic stimulation, a second exploration was carried out, following the same methodology performed in the pretest. All the patients were contacted after 24 h to verify that no adverse effects had arisen. In order to avoid the contamination of the patient's skin with the ICG (Figure 1) by the manipulation of the practitioner during tracer injection by the physiotherapist during drainage maneuvers, or by the patient himself, all individuals (participants, physicians, and physiotherapists) wore latex gloves.

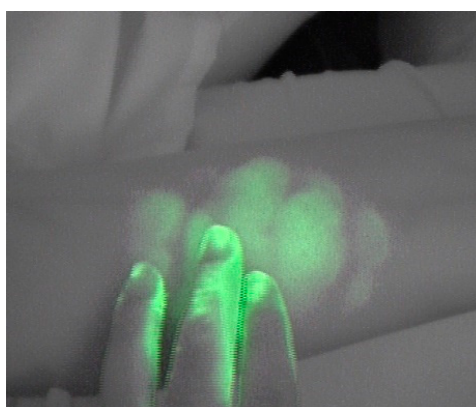


Figure 1. Contamination of the patient and physiotherapist skin with ICG.

2.3. Statistical Analysis

The McNemar test was used to determine if there were statistically significant differences between the observations at baseline (pretest) and those found after applying the MLD (post-test). The odds ratio and Cohen's *g* value were calculated.

3. Results

3.1. Results Obtained at Baseline (Pretest)

Tracer presence was observed in the lymphatic pathways from the affected arm to the ipsilateral axilla in two cases. One of these patients also showed tracer presence in the affected breast; in the other, ICG could be visualized in the posterior region of the shoulder and the ipsilateral supraclavicular and scapular nodes (Table 1). No contralateral cases were observed.

3.2. Results Obtained after the Stimulation Session by Means of Call Up Maneuvers (Post-Test)

In addition, the following collateral pathways were identified (Table 1): A pathway from the affected breast to the ipsilateral abdominal region; a descending pathway through the abdomen from the chest in the healthy side; a new way from the affected arm to the affected axilla; seven areas in the shoulder: five of them in the posterior region; and three tracks from the anterior shoulder to the clavicular lymph node of the ipsilateral neck on the affected side (Mascagni) (Figure 2b);

Table 1. Observations of the uptake of tracer in the pretest and posttest.

	PRE-TEST	POST-TEST
Shoulder region:		
Anterior	0	1
Posterior	1	6
Superior	0	1
Lymph nodes' areas:		
Ipsilateral axilla	0	4
Supraclavicular	1	4
Ipsilateral infraclavicular	0	1
Delto-pectoral	0	2
Scapulars	1	5
Other areas:		
Affected breast	1	2
Arm way affected to affected axilla	2	3

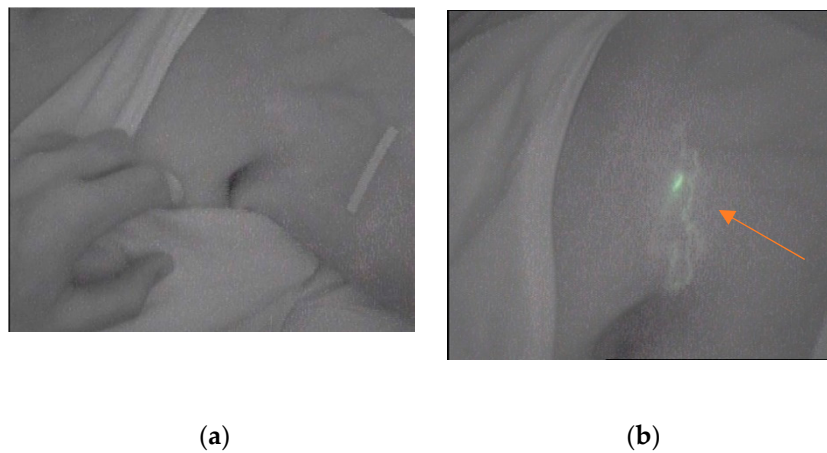


Figure 2. (a) Anterior vision of the affected shoulder (pretest); (b) Pathway from the shoulder to the clavicular lymph node (posttest).

The Figure 2a, made in the pretest, shows the absence of tracer in anterior region of the shoulder of one of the subjects. In Figure 2b the presence of the ICG tracer is visible, in the same case, after the manual lymphatic maneuvers following the Mascagni pathway.

In Figure 3, taken in the posttest, the migration of the tracer can be observed since the affected armpit to the ipsilateral scapular region.

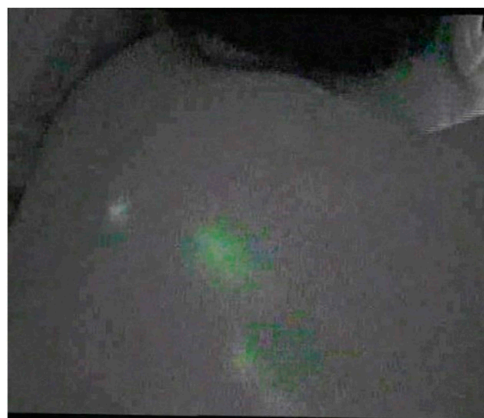


Figure 3. A pathway from the affected axilla to the ipsilateral scapular region.

In the Figure 4a. taken from the same subject, in the pretest, the absence of tracer ICG can be verified. A pathway from the affected scapula to the ipsilateral supraespal region (Caplan) was visualized in the posttest (Figure 4b).

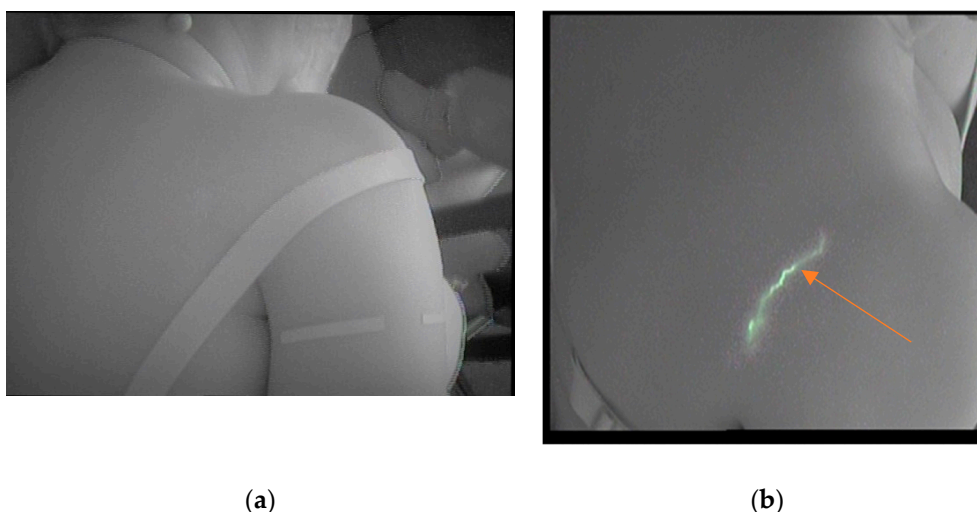


Figure 4. (a): Visualization of the scapular area pretest; (b) Pathway from the affected scapula to ipsilateral supraespal region (posttest).

Finally, the McNemar statistical test showed a statistically significant difference between the findings obtained in the posttest compared to the pretest ($p = 0.008$). The Cohen's g value was 0.5.

4. Discussion

An increase in ICG presence was observed in the posttest with respect to the pretest, after the application of call up maneuvers in the proximal regions of the shoulder, identifying not only physiological areas of drainage but also derivation or collateral pathways. At baseline, tracer uptake was always observed to follow derivation routes to areas of the ipsilateral region on the affected side (supraclavicular, infraclavicular, delto-pectoral, and scapular nodes), as described in the existing literature [16,17]. The observations recorded before the manual stimulation remained visible in the posttest or even showed an increased frequency of observation.

The McNemar test showed a statistically significant difference between the findings obtained in the post-test compared to the pretest ($p = 0.008$), and the Cohen's g value was 0.5. Thus, the size of the observed effect was large [28].

After manual stimulation, the case observed in the posterior shoulder was still visible, and five new cases were recorded. These findings support the observations of Leduc [10] who also suggests the posterior region of the shoulder to be preferential for upper limb drainage. Our findings contrast with those of Tashiro [25], who confirmed a greater presence of the tracer in the anterior shoulder region. This difference in observed results could be due to the manual stimulation carried out in this region in our study.

According to Leduc [10], the increase in the presence of ICG observed in the posttest compared to the pretest suggests that MLD manipulations may induce the opening of derivation pathways. As observed by Suami [29] in canine models, the opening of collaterals could occur as a compensatory mechanism after surgery. In our study, after stimulation by call up maneuvers in the proximal regions, we verified the presence of new collateral pathways. ICG presence in three Mascagni pathways, four armpits, and one Caplan pathway was confirmed. This is similar to the observations of Giacalone [17], who identified a fluorescent tracer in one armpit and a Mascagni and a Caplan route after a session of MLD. The greater frequency of presentation observed in our study could be attributed to the methodological differences in manual stimulation interventions. While Giacalone [17] carried

out a 20-minute drainage session, following the Leduc[®] Method, addressing the proximal regions and the edematous area with call up and resorption maneuvers, our intervention consisted of 30-min manual stimulation of only the proximal areas using the call up maneuvers. This increase in proximal area stimulations could have favored the visualization of a greater number of cases.

Our study findings confirm that the appearance of substitution pathways or collateral drainage pathways do not occur with the same frequency at baseline [10] nor after MLD [7,9], nor in the same way, in all patients with secondary upper limb lymphedema post breast cancer treatment. The individual characteristics and the state of the lymphatic system after breast cancer treatment could influence the presentation of the derivation routes.

We would also like to highlight the two routes observed, one located under the affected chest and the other under the healthy chest that descended towards the abdomen, as these were the only contralateral collateral pathways observed in our study. These descending pathways, located on each side of the thorax, would connect the upper regions of the trunk with the inguinal nodes as described by Kubik [8]. We have not found reference to this finding in other studies [7,30]. Tashiro [18] identified some pathways in the thorax, but these were directed from the abdominal region upwards towards the armpits in lower limb lymphedema.

In view of our results, we agree with other authors [15,16,21] that ICG lymphography is useful as a simple and economical technique for common clinical study of the lymphatic system. In accordance with Giacalone [17], we consider it essential that physiotherapists and other professionals involved in physical or surgical treatment know the “personal” map of the derivation routes and the possibilities of collateral evacuation for each patient. Our results suggest that manual stimulation of the proximal regions and collateral pathways by means of call up maneuvers could facilitate the observation of these drainage routes and the mapping of the functional pathways of each patient, allowing the development of personalized treatment guidelines to the characteristics observed in all patients. The individualized drainage sequences would increase the effectiveness of the maneuvers and optimize treatment times.

It would have been interesting to include a control group in this study, but to recruit it at the time it was done was impossible due to technical difficulties. On the other hand, we highlight the need for studies with a larger sample size to ascertain the form and frequency of the presentation of evacuation routes at baseline as well as the analysis of certain factors that could influence the presence or absence of these collateral pathways, such as the realization of previous physiotherapy treatments or radiotherapy.

Similarly, it would be interesting to determine whether manual lymphatic drainage can open these bypass pathways permanently or if, on the contrary, they are active only while they are stimulated, in which case, spontaneous edema improvement could not be expected and would justify the need to repeat MLD treatments in case of edema destabilization.

5. Conclusions

In our study, under basal conditions, it was possible to visualize ICG markers only in two patients in the posterior shoulder, supraclavicular and scapular ganglia, affected breast, and two pathways that were directed from the arm to the affected axilla. The findings in the pretest were always located in ipsilateral regions of the affected side.

After 30 min of manual stimulation physiotherapy intervention of the proximal regions using the Leduc[®] method call up maneuvers, the fluorescent areas recorded in the pretest remained visible but with increased frequency of visualization. In addition, new areas and collateral drainage pathways were observed. Regarding the marking of contralateral regions to the affected side, only in the post-test was a descending path from the lower part of the healthy chest to the ipsilateral abdomen identified.

MLD manipulations of only the proximal areas using the call up maneuvers induce the opening of derivation pathways but not with the same frequency or in the same way in all patients. For the success of any therapeutic strategy, it is essential to know the “personal” map of the derivation routes and the possibilities of collateral evacuation for each patient

Author Contributions: Conceptualization, M.E.M.-R. and M.d.-l.-C.-A., E.M.M.-S.; Methodology, M.E.M.-R. and M.d.-l.-C.-A.; Software, M.E.M.-R. and E.M.-A.; Validation, E.M.-A. and M.d.-l.-C.-A.; Formal Analysis, E.M.-A. and M.E.M.-R.; Investigation, M.E.M. and A.O.-C.; Resources, A.O.-C. and M.E.M.; Data Curation, E.M.-A. and M.E.M.-R.; Writing—Original Draft Preparation, M.E.M.-R., M.d.-l.-C.-A., E.M.-A., E.M.M.-S.; Writing—Review & Editing, M.E.M.-R., E.M.-A., and M.d.-l.-C.-A.; Visualization, M.E.M.-R., and M.d.-l.-C.-A.; Supervision, M.E.M.-R. and M.d.-l.-C.-A.; Project Administration, M.E.M.-R.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments: This research team wishes to acknowledge the Management of the Gran Canaria hospital Negrín, the heads of the Rehabilitation Service Victor Manuel Sierra González and the Vascular Surgery Service, Guido Volo Pérez, and the Pharmacy Service, especially to Marina Díaz Pestano.

Conflicts of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

References

- Földi, E. Massage and damage to lymphatics. *Lymphology* **1995**, *28*, 1–3.
- Tassenoy, A.; De Mey, J.; De Ridder, F.; Van Schuerbeeck, P.; Vanderhasselt, T.; Lamote, J.; Lievens, P. Postmastectomy lymphoedema: Different patterns of fluid distribution visualised by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging. *Physiotherapy* **2011**, *97*, 234–243. [[CrossRef](#)]
- Todd, J.E. A study of lymphoedema patients over their first six months of treatment. *Physiotherapy* **1999**, *85*, 65–76. [[CrossRef](#)]
- Arias, A.; Alvarez, M.J. Tratamiento del linfedema. (Xunta de Galicia. Hospital Comarcal de Valdeorras). 2008. Available online: <https://studylib.es/doc/4516561/rehabilitaci%C3%B3n-del-linfedema> (accessed on 15 August 2019).
- Latorre, J.; Davins, M.; Barreiro, J.; Sánchez, I.; Surcel, P.; Viver, E. Linfedema postmastectomía. *Cir. Card. Cir. Vasc.* **2005**, *11*, 22–37.
- Appetecchi, F.; Curti, L.; De Rebotti, C.; Cestari, M. Imaging and therapeutical strategy. *Eur. J. Lymphol. Relat Probl.* **2008**, *19*, 13.
- De la Fuente Sanz, M.M. Tratamiento fisioterapéutico en el linfedema de miembro superior postmastectomía. *Fisioterapia* **2008**, *30*, 286–292. [[CrossRef](#)]
- Kubik, S.T. The rol of lateral upper bundle and the lymphatic watersheds in the formation of collateral pathways in lymphedema. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* **1980**, *31*, 1–3.
- Guede, J.R.; Leduc, A. L'importance des voies de dérivation dans le traitement physique de l'œdème du membre supérieur consécutif au traitement du cancer du sein. *Cahiers Kinésithér.* **1990**, *141*, 57–64.
- Leduc, A.; Caplan, I.; Leduc, O. Lymphatic drainage of the upper limb. *Substitution pathways. Eur. J. Lymphol. Relat Probl.* **1993**, *4*, 11–18.
- Leduc, A.; Caplan, I.; Lievens, P. *Traitement Physique de L'œdème Du Bras*; Masson: Paris, France, 1990.
- Shaitelman, S.F.; Cromwell, K.D.; Rasmussen, J.C.; Stout, N.L.; Armer, J.M.; Lasinski, B.B.; Cormier, J.N. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema: Lymphedema Treatment and Prevention. *CA Cancer J. Clin.* **2015**, *65*, 55–81. [[CrossRef](#)]
- Giraudeau, C.; Moussaron, A.; Stallivieri, A.; Mordon, S.; Frochet, C. Indocyanine green: Photosensitizer or chromophore? Still a debate. *Curr. Med. Chem.* **2014**, *21*, 1871–1897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Unno, N.; Inuzuka, K.; Suzuki, M.; Yamamoto, N.; Sagara, D.; Nishiyama, M.; Konno, H. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J. Vasc. Surg.* **2007**, *45*, 1016–1021. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rasmussen, J.C.; Tan, I.-C.; Marshall, M.V.; Adams, K.E.; Kwon, S.; Fife, C.E.; Sevic-Muraca, E.M. Human lymphatic architecture and dynamic transport imaged using near-infrared fluorescence. *Transl. Oncol.* **2010**, *3*, 362–372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Tashiro, K.; Yamashita, S.; Koshima, I.; Miyamoto, S. Visualization of accessory lymphatic pathways in secondary upper extremity lymphedema using indocyanine green lymphography. *Ann. Plast. Surg.* **2017**, *79*, 393–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Giacalone, G.; Belgrado, J.P.; Bourgeois, P.; Bracale, P.; Röh, N.; Moraine, J.J. A new dynamic imaging tool to study lymphoedema and associated treatments. *Eur. J. Lymphol.* **2011**, *22*, 10–14.

18. Tashiro, K.; Shibata, T.; Mito, D.; Ishiura, R.; Kato, M.; Yamashita, S.; Koshima, I. Indocyanine green lymphographic signs of lymphatic collateral formation in lower extremity lymphedema after cancer resection. *Ann. Plast. Surg.* **2016**, *77*, 213–216. [[CrossRef](#)]
19. Unno, N.; Nishiyama, M.; Suzuki, M.; Yamamoto, N.; Inuzuka, K.; Sagara, D.; Konno, H. Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2008**, *36*, 230–236. [[CrossRef](#)]
20. Narushima, M.; Yamamoto, T.; Ogata, F.; Yoshimatsu, H.; Mihara, M.; Koshima, I. Indocyanine green lymphography findings in limb lymphedema. *J. Reconstr. Microsurg.* **2015**, *32*, 72–79. [[CrossRef](#)]
21. Adams, K.E.; Rasmussen, J.C.; Darne, C.; Tan, I.C.; Aldrich, M.B.; Marshall, M.V.; Hoy, S. Direct evidence of lymphatic function improvement after advanced pneumatic compression device treatment of lymphedema. *Biomed. Opt. Express* **2010**, *1*, 114–125. [[CrossRef](#)]
22. Unno, N.; Tanaka, H.; Suzuki, M.; Yamamoto, N.; Mano, Y.; Sano, M.; Konno, H. Influence of age and gender on human lymphatic pumping pressure in the leg. *Lymphology* **2011**, *44*, 113–120.
23. Akita, S.; Mitsukawa, N.; Rikihisa, N.; Kubota, Y.; Omori, N.; Mitsuhashi, A.; Satoh, K. Early diagnosis and risk factors for lymphedema following lymph node dissection for gynecologic cancer. *Plast. Reconstr. Surg.* **2013**, *131*, 283–290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Mihara, M.; Hara, H.; Narushima, M.; Todokoro, T.; Iida, T.; Ohtsu, H.; Koshima, I. Indocyanine green lymphography is superior to lymphoscintigraphy in imaging diagnosis of secondary lymphedema of the lower limbs. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* **2013**, *1*, 194–201. [[CrossRef](#)]
25. Tan, I.C.; Maus, E.A.; Rasmussen, J.C.; Marshall, M.V.; Adams, K.E.; Fife, C.E.; Sevick-Muraca, E.M. Assessment of lymphatic contractile function after manual lymphatic drainage using near-infrared fluorescence imaging. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2011**, *92*, 756–764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Bernas, M.J.; Witte, C.L.; Witte, M.H. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema draft revision of the 1995 consensus document of the International Society of Lymphology Executive Committee for Discussion at the September 3-7, 2001, XVIII International Congress of Lymphology in Geno. *Lymphology* **2001**, *34*, 84–91. [[PubMed](#)]
27. Ferrandez, J.C.; Theys, S.; Bouchet, J.Y. Evaluación y diagnóstico fisioterapéuticos. In *Reeducación de Los Edemas de Los Miembros Inferiores*, 1st ed.; Masson: Barcelona, Spain, 2002; pp. 116–121.
28. Mangiafico, S.S. Summary and Analysis of Extension Program Evaluation in, R.; Version 1.18.1. 2016. Available online: <http://rcompanion.org/documents/RHandbookProgramEvaluation.pdf> (accessed on 20 August 2019).
29. Suami, H.; Yamashita, S.; Soto-Miranda, M.A.; Chang, D.W. Lymphatic territories (lymphosomes) in a canine: An animal model for investigation of postoperative lymphatic alterations. *Musabayane CT. PLoS ONE* **2013**, *8*, e69222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Leduc, O.; Leduc, A.; Bourgeois, P. The stage of the art in physical treatment of lymphoedema. *Eur. J. Lymphol.* **2014**, *25*, 20.



11.2 Anexo 2 : Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema”.



Article

Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema

María Elena Medina-Rodríguez ^{1,2}, María de-la-Casa-Almeida ^{3,*}, Jesús González Martín ⁴,
María Hermida Anllo ⁵ and Esther M. Medrano-Sánchez ⁶

¹ General Hospital of Gran Canaria Dr. Negrin. Barranco de la Ballena s/n. Las Palmas de Gran Canaria, 35010 Las Palmas, Spain; mariaelena.medina@ulpgc.es

² Department of Medical and Surgical Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Campus de San Cristóbal, 35016 Las Palmas, Spain

³ Department of Physiotherapy, University of Seville, C/Avicena s/n., 41009 Seville, Spain

⁴ Research Unit of General Hospital of Gran Canaria Dr. Negrin. Barranco de la Ballena s/n. Las Palmas de Gran Canaria, 35010 Las Palmas, Spain; josu.estadistica@gmail.com

⁵ Department of Vascular Surgery of General Hospital of Gran Canaria Dr. Negrin. Barranco de la Ballena s/n. Las Palmas de Gran Canaria, 35010 Las Palmas, Spain; maheran@live.com

⁶ Department of Physiotherapy; University of Seville; C/Avicena s/n., 41009 Seville, Spain; emedrano@us.es

* Correspondence: mcasa@us.es; Tel.: +34-954-48-65-20; Fax: +34-95-448-65-27

Received: 11 December 2019; Accepted: 21 January 2020; Published: 22 January 2020

Abstract: Indocyanine green (ICG) lymphography is used to evaluate the lymphatic function before and after pneumatic compression or post-manual lymphatic drainage. The aim of this study was to ascertain the changes in the fluoroscopic pattern produced by the provision of complex physical therapy. This prospective analytic (pretest-posttest) study was conducted in 19 patients with upper lymphedema secondary to breast cancer. Nine patients were excluded due to ICG found after 3 weeks. The ICG patterns were analyzed under basal conditions and after three weeks of treatment. After the treatment, 45% of the patients presented tracer remains in the affected limb, and this finding was significantly related to time of the lymphedema development. In one subject, the patterns remain unchanged or cannot be defined. Three of the ten patients observed present the worsening of at least 1 of the patterns and in the rest of the subjects, six cases, the improvement of the patterns is observed. In 60% of the cases, the most severe pattern reversed towards slight (splash) cases, and moderate cases reversed towards a slight case in 70% of cases. Therefore, after treatment with complex physical therapy, the pathological patterns observed in the pretest, which evolved positively, reverted their severity toward milder disease patterns or towards normality.

Keywords: breast cancer lymphedema; indocyanine green; lymphography; manual lymphatic drainage

1. Introduction

Secondary lymphedema of the upper limb related to cancer treatment is characterized by the accumulation of protein-rich fluid in the interstitial space due, to the decreased transport capacity of the lymphatic system, after dissection of the axillary lymph nodes and radiation to the lymph nodes [1–3].

In the earliest lymphedemas, although the circumference has not increased significantly [4], symptoms may appear, and they are interpreted as the sub-clinical manifestation of lymphatic system disorder [5]. This initial dysfunction can be detected through complementary tests such as indirect lymphography [6] or indocyanine green (ICG) lymphography [7]. In these tests, the presence and

extension of dermal reflux is interpreted as a diagnostic criterion of lymphedema [7–10]. This reflux is a back flow of lymphatic fluid towards the superficial lymphatics, remaining in the epiphase space of the skin and subcutaneous tissue, as a result of lymphatic system dysfunction [11–13].

Under normal conditions, ICG lymphography shows a linear pattern of superficial lymphatic channels that are straight and well-defined [7,11,14]. In diseased situations, the image of the dermic reflux progresses, as does the severity of the system involvement, towards a splash pattern and over time toward a stardust and diffuse pattern [13,15,16]. One single patient may show several dermal reflux patterns [17].

The International Society of Lymphology recommends that lymphedema be treated by combined physical therapy [18] or Complex Decongestive Physical Therapy (CDT), which is considered the standard lymphedema treatment [19]. Treatment should start in the early phase [7,20], as in chronic cases, physical therapy is unlikely to completely reduce the lymphedema [21] and surgery might be required. The best time to start physical therapy treatment of edema should be when ICG lymphography detects splash patterns [22].

CDT involves two stages: the intensive phase, which pursues the largest reduction in volume and the maintenance phase, which aims to preserve and optimize the results obtained in the intensive phase [18].

The first phase includes skin care, lymphatic drainage massage, multilayer compression bandages and exercise [19,23]. Pressotherapy is sometimes used along with CDT. In the second phase, a short elastic sleeve replaces the compression bandage, and lymphatic drainage is conducted when necessary [18].

ICG lymphography has been used to determine the most appropriate therapeutic strategy, whether surgical or conservative [4,24,25], and to monitor treatment response in patients with lymphedema [14,26,27]. Published studies have reported this technique to be useful when assessing the lymphatic system's contractile function, before and after pneumatic compression therapy [26] or after the Manual Lymphatic Drainage (MLD) technique [28–30]. Using ICG lymphography, some authors even confirm how a single session of MLD improved the speed of lymphatic flow and decreased propulsion time [27].

In our study, we aimed to determine whether an ICG tracer completely disappears after three weeks of intensive physical treatment and if the results is influenced by factors such as age, body mass index and the time of the evolution of the lymphedema.

We wanted to determine if a three-week intensive physiotherapy treatment produces changes in fluoroscopic patterns in the upper extremities with secondary lymphedema after axillary lymph node resection.

2. Methods

2.1. Study Cohort

This prospective analytic (pretest-posttest) study was conducted at the Dr. Negrín University Hospital of Gran Canaria (H.U.G.C.Dr. Negrín), Las Palmas, Spain, from January to July 2017. We evaluated the 19 upper limbs from 19 women diagnosed with secondary upper limb lymphedema after axillary lymph node resection for breast cancer. The diagnosis was obtained from the medical history and physical examination (perimetric and volumetric differences between the limbs). The patients were on the waiting list for physical treatment at the Lymphatic Pathology Unit of the Rehabilitation Service of H.U.G.C. Dr. Negrín. The patients were included in the study according to their order of registration on our waiting list, and after verifying that they met the selection criteria. Ten of them referred have received physical treatment at some point in their lives. The Committee of Ethics in Biomedical Research (CEIB) of the H.U.G.C. Dr. Negrín approved this study protocol (Code CEIC Negrín 170022), as well as the Spanish Agency of Medicines, which classified it as non-observational without medication.

All study participants freely provided their informed consent prior to participation. The patients excluded from the study (1) were under 18 years of age, (2) had secondary edema due to another

cause other than the treatment of breast cancer, (3) had, or were suspected of having, deep vein thrombosis, (4) presented an allergy to iodine or any of its derivatives, (5) had not finished or (6) had not signed the informed consent before the beginning of the study.

The average age of the patients was 59 years (53–68 years), with 8 of the 19 volunteers presenting stage II A and 11 presenting stage II B lymphedema according to the classification proposed by the International Society of Lymphology (ISL) [31]. Respect to the time elapsed from surgery to the appearance of edema, 8 subjects developed their lymphedema during the first year after surgery, 2 after two years, 3 at three, one after 5 and 4 after more than ten years (10, 11, 12 and 14 years later).

The percentage of severity was calculated by the formula recommended by Ferrandez et al. [28]: Severity = (volume of the affected side – volume of the healthy side)/volume of the healthy side. The severity percentage is obtained by multiplying this result by 100. Depending on the percentage of the volume difference between the members, the level of severity of lymphedema is classified as: normal (0–10%), mild (10–20%), moderate (21–40%) and severe (>40%) [8,31]. The level of severity of the lymphedema at the beginning of the study was mild in 31.6% of the subjects ($n = 6$), moderate in 37% ($n = 7$) and most severe in 31.6% ($n = 6$).

2.2. Intervention

The study was structured in three phases: pre-treatment evaluation, three-week intensive physiotherapy treatment and post-treatment evaluation.

2.2.1. Phase 1: Pre-Treatment Assessment

First, the physiotherapist tabulated 11 reference points for measuring the perimeter of each limb. In the hand, according to Villaverde's recommendation [5], the marking point behind the metacarpophalangeal joints was registered. The wrist joint was marked by a line between the radial and ulnar styloid processes. At the elbow, the junction line between the epicondyle and the epitrochlea was marked. To mark the forearm reference points, the ulnar styloid and epicondyle were used as the starting point [5]. From these references, marks were made every 4 cm [5,12], recording four measuring points on the forearm (situated to 4, 8, 12 and 16 cm. over the wrist) and four others on the rest of the arm, covering the regions located from the elbow to the armpit (to 4, 8, 12 and 16 cm over the elbow).

Each reference was identified on the anterior and posterior side of the extremity with white adhesive tape, opaque to infrared light. Once the references were marked, the physiotherapist measured each point with a tail strap while the patient was in the supine decubitus position. Given the high intra-observer's reliability of this measurement system [5,7,32], the patient was evaluated by a single physiotherapist. Three measurements were recorded at each of the points and the value of the mean was recorded.

Each point was measured, three times and the average of the three measurements was obtained by a physiotherapist. Subsequently, the volumes (V) of the extremities were calculated using the formula $V = P^2/\pi$ [5], where P is the segment's perimeter measured every 4 cm. The percentage of lymphedema severity was calculated as recommended by Ferrandez [28].

A vascular surgery specialist proceeded to inject 0.3 mL of 25 mg ICG solution (Verdye®, Waas Anita, S.A. Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Germany) in 5 mL of 5% glucosylated water in the second and fourth interdigital spaces in the hand of the affected member. The procedure was conducted with the patient lying in the supine position and with the limb resting on the stretcher.

After injection, patients were asked to remain motionless for five minutes and then performed isolated movements of flexion and extension of the fingers of the affected limb for another five minutes.

At 90 min, post-ICG injection, under basal conditions, a team formed by a vascular surgeon and a physiotherapist observed the presence of the ICG tracer through an infrared camera (Photodynamic Eye, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japan). A third observer, a physiotherapist, verified the correct visualization and recording of the images obtained.

The images were stored for further analysis. The team checked the type of fluoroscopic pattern present in the same areas that were selected for the perimeter measurement. The patterns analyzed in the anterior and posterior faces of the 11 reference regions of the affected extremity, were defined as linear, splash, stardust, and diffuse [13]. When the tracer was not visualized, the pattern was recorded as none.

To prevent contamination of the patient's skin with ICG when injecting the tracer, during observation or by the patients themselves, all those involved (participants, medical personnel and physical therapist) wore latex gloves and avoided contact with the injection area.

2.2.2. Phase 2: Intensive Physical Therapy Treatment

This treatment was provided by two specially trained physical therapists from our rehabilitation unit. All the patients received 15 sessions involving skin care, multi-layer compression bandages, pressotherapy, MLD and exercises. The sessions were scheduled on a daily basis over three consecutive weeks.

The drainage treatment lasted 60 min and comprised the neck, armpits, chest, back, and Mascagni and Caplan pathways [33]. These regions and the areas of the extremity free of edema were only stimulated by means of call maneuvers, according to the instructions of the Leduc Method®. The lymphedematous regions of the extremity were approached with resorption maneuvers [34].

After the MLD, a pressure therapy pump was applied to the affected member for 30 min with a pressure of 40 mmHg [19]. The skin was then hydrated, and a multilayered bandage was applied to the affected member with short elastic bandages. Active mobilization exercises were performed on all limb joints for 10 min.

The patients wore the bandage day and night, throughout the treatment period and performed global mobilization exercises of all the joints of the limb, for 10 min, twice per day at home.

In the following session, immediately after this phase, a post-test assessment was completed.

2.2.3. Phase 3: Post-Test Evaluation

In this second assessment, in basal conditions, the circumference was measured on all the participants.

An infrared camera (Photodynamic Eye, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japan) also verified ICG tracer presence in the extremity.

In those patients in whom the tracer had been completely reabsorbed by the lymphatic system, a second fluoroscopic evaluation was completed, following the same exploratory procedure described in the first phase.

To check the evolution of the ICG lymphography pattern after treatment, we analyzed the criterion change of the initial-final pattern, after physical therapy treatment, and established 4 possible outcomes: improvement, worsening, no variation and no evaluation.

The "improvement" result indicated a change from the initial to a milder pattern, after physical therapy treatment, whereas the "worsening" result was interpreted as lymphedema aggravation, according to Yamamoto's classification [13].

The "did not vary" result indicated that the initial ICG pattern remained unchanged after physical therapy treatment.

If the tracer was not detected in an area, it was identified as a mute zone, and was called a non-identifiable pattern or none (0). In the presence of a mute zone, in the pre or post-test, the result was considered as not evaluated.

To calculate the frequencies and percentages in the post-treatment pattern changes, the cases in which the result of the treatment was not assessed were excluded due to the presence of a mute zone or unidentifiable pattern in the pre- or post-test.

We analyzed the finding of tracer remains, after three weeks of intensive physical therapy treatment related to the variables: age, body mass index (BMI), time of the evolution and level of initial severity of the lymphedema

2.3. Statistical Analysis

The mean and 25th and 75th percentiles were calculated to describe the quantitative variables. We calculated the frequency and the percentage in the qualitative variables and the Mann-Whitney U non-parametric test was used, due to the small size of the groups, to compare the influence of numerical variables such as age or body mass index between groups G1 (No Tracer Remains After Treatment; $N = 10$) and G2 ((Present Tracer Remains After Treatment; $N = 9$).

The exact Fisher's test was used to compare qualitative variables, and the chi-squared test for trend was used to compare ordinal variables, such as the level of initial severity of lymphedema (mild, moderate and severe) and dichotomous variables (visible and no visible groups) p -values < 0.05 were considered significant. The statistical program used was Core Team (2018) [35].

3. Results

Regarding the first objective of this study to check if after three weeks of intensive physical treatment the ICG tracer completely disappeared of the 19 patients studied in the pretest, 9 (47%) showed trace remains (ICG) in the extremity. One of these cases is shown in Figure 1. At the first observation under basal conditions, the forearm of this patient showed a diffuse pattern in the palmar region of the wrist and 4 cm away. At 8 cm from the wrist, a stardust pattern was observed (Figure 1a).

After three weeks of treatment, this subject presented a diffuse pattern along the forearm, and the stardust pattern was replaced by a diffuse pattern (Figure 1b). This patient was excluded from the second fluoroscopic exploration.

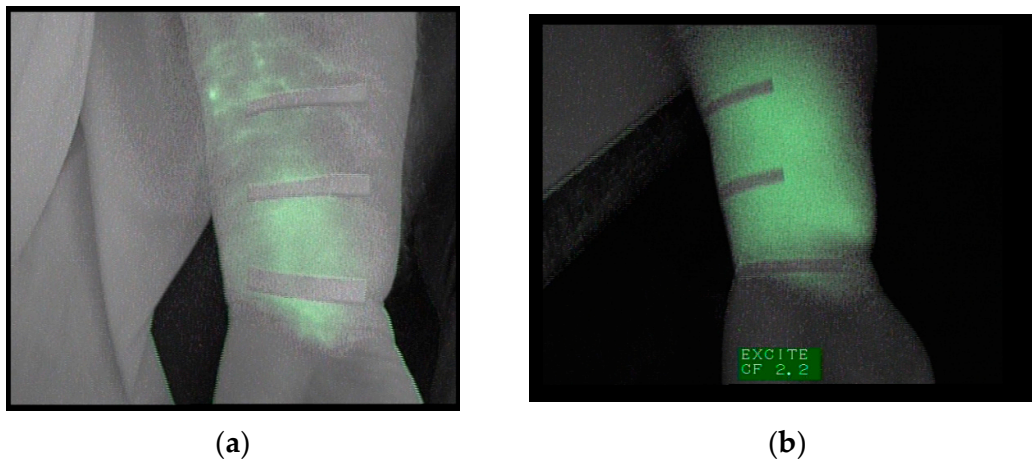


Figure 1. (a) Image of the forearm captured under basal conditions. (b) Image of the same forearm, taken after the treatment, depicting a widespread diffuse pattern.

In line with the first objective, the relationship between the indocyanine remaining after three weeks of treatment, and age, BMI, and were not significant ($p = 0.7, 0.71$ respectively).

The t factors that showed a significant relationship with the presence of tracer after three weeks of intensive physical treatment, were the level of initial severity ($p = 0.021$) and the time of the evolution of the lymphedema (<0.001). For the analysis of this relationship, a linear trend was used. The results of the analysis of this relationship are shown in Tables 1 and 2.

Table 1. Relationship in absolute frequencies, between the time of duration of the lymphedema and the visibility of the indocyanine green (ICG) tracer.

Duration of Lymphedema	Group 1	Group 2	Total	p-Value
	(No Tracer Remains After Treatment) N = 10	(Present Tracer Remains After Treatment) N = 9		
<3 months	3	0	3	≤0.001
3–6 months	5	1	6	
>1 year	2	8	10	
Total	10	9	19	

Table 2. Relationship in absolute frequencies and percentages, between the level of initial severity of the lymphedema and the visibility of the ICG tracer.

Level of Initial Severity of Lymphedema	Group 1	Group 2	Total	p-Value
	(No Tracer Remains After Treatment) N = 10	(Present Tracer Remains After Treatment) N = 9		
Mild	6	0	6	≤0.021
	100%	0%	31.6%	
Moderate	2	5	7	
	28.6%	71.4%	36.8%	
Most severe	2	4	6	
	33.3%	66.7%	31.6%	
Total	10	9	19	

Eight of the nine subjects in group 2 had a clinical diagnosis of lymphedema for more than 1 year and received physical therapy at some point in their lives. The 2 subjects in group 1, included in the study, who had more than 1 year of clinical diagnosis of lymphedema were not previously treated with physiotherapy.

We explored 11 anterior and posterior regions of the extremity of each of the 10 patients, for a total of 220 regions to determine if a three-week intensive physiotherapy treatment induces changes in fluoroscopic patterns in the upper extremities with lymphedema secondary for the treatment of breast cancer after axillary lymph node resection.

All data of the changes observed in the anterior and posterior regions of each studied subject can be found in Tables S1–S4 of the supplementary material.

In one subject, the patterns remain unchanged or cannot be defined. Three of the ten patients observed present the worsening of at least 1 of the patterns and in the rest of the subjects, six cases, the improvement of the patterns is observed.

The change of the initial ICG lymphography pattern after treatment, in all the body regions explored, was improvement in 26%, worsening in 7%, no variation in 32%, and in no evaluation in 35%.

The most change was observed in the elbow region. The more distal regions, with respect to the elbow, evolved more favorably.

In order to unify the observed data and facilitate its understanding, we decided to show in the following results tables (Figures 2, 4 and 6) the changes in the patterns by wider regions, but with the inclusion of the tables in this document, as supplementary material, the reader interested can check the changes in all regions.

For areas whose patterns remained unchanged, after three weeks of intensive treatment, 60% showed a linear pattern (normal), 31% mild, 13% stardust, and 12% diffuse.

The analysis of the initial patterns that improved after three weeks of treatment showed that the following:

The diffuse (severe) pattern evolved to a splash pattern (mild) in 60% of cases, and 36% evolved to a linear pattern. Only one case (4%) evolved to a moderate or stardust.

Then, in Figures 2, 4 and 6 it can be analyzed, in the different body regions, and in terms of absolute frequencies, the number of times the change in the indicated pattern could be observed.

The behavior of the improvement in the diffuse ICG pattern by body regions after physiotherapy treatment depicted in Figure 2. In one case, the hand evolved toward a stardust pattern.

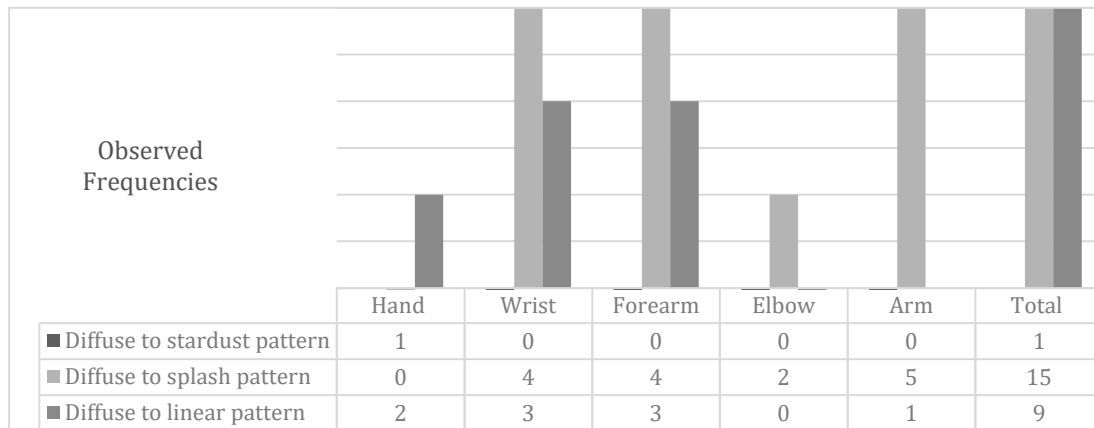


Figure 2. Modifications in the diffuse pattern following the treatment of physiotherapy by body regions.

In Figure 3a, a diffuse pattern is observed in the region of the forearm located under the elbow. Figure 3b shows the same area with a splash pattern after the treatment.

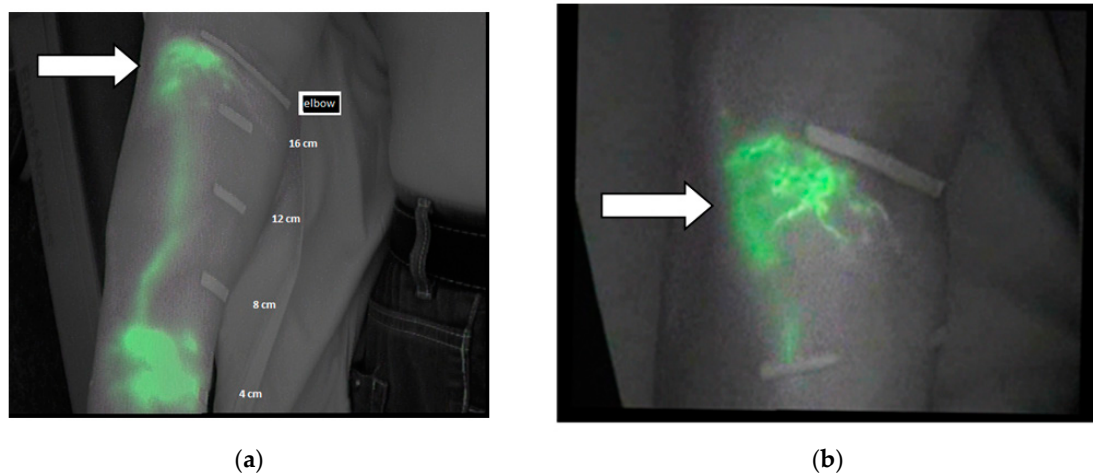


Figure 3. (a) Diffuse pattern under the elbow before the treatment and (b) splash pattern after the treatment as indicated by white arrows.

The stardust pattern (moderate) evolved in 70% of cases, toward a slight pattern (a splash pattern) and the rest evolved toward a linear pattern. The initial stardust pattern, showed before the intensive treatment, improved to one splash pattern, as shown by the data in Figure 4. The changes in the stardust pattern along the affected limb are also shown in Figure 4.

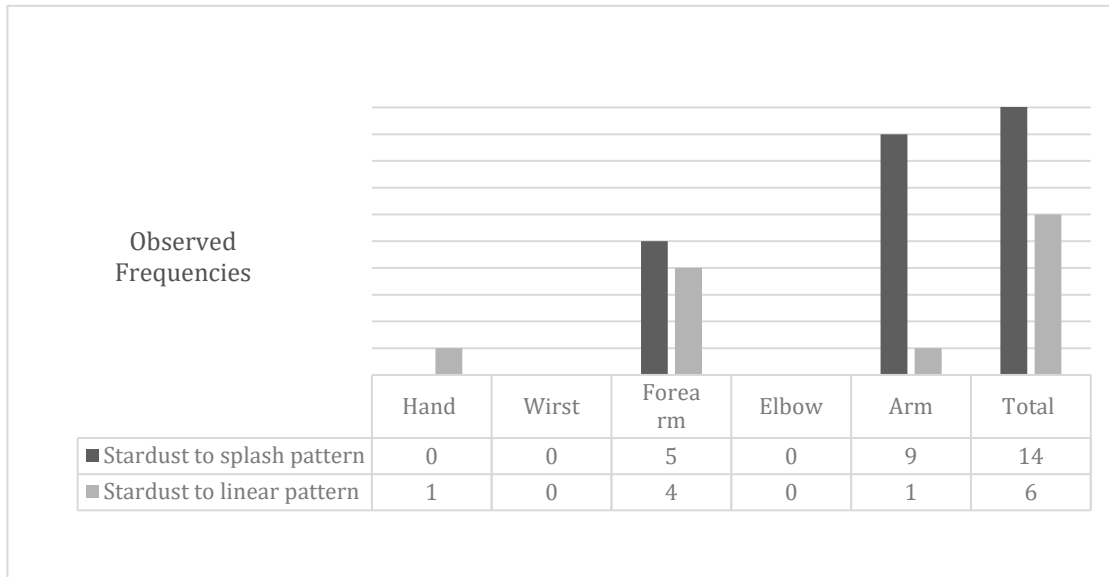


Figure 4. Modifications to the stardust pattern after physiotherapy treatment.

Figure 5a,b depicts the evolution in the same case of two forearms' patterns a splash pattern to a linear pattern (white arrow) and a stardust pattern to a splash pattern (orange arrow).

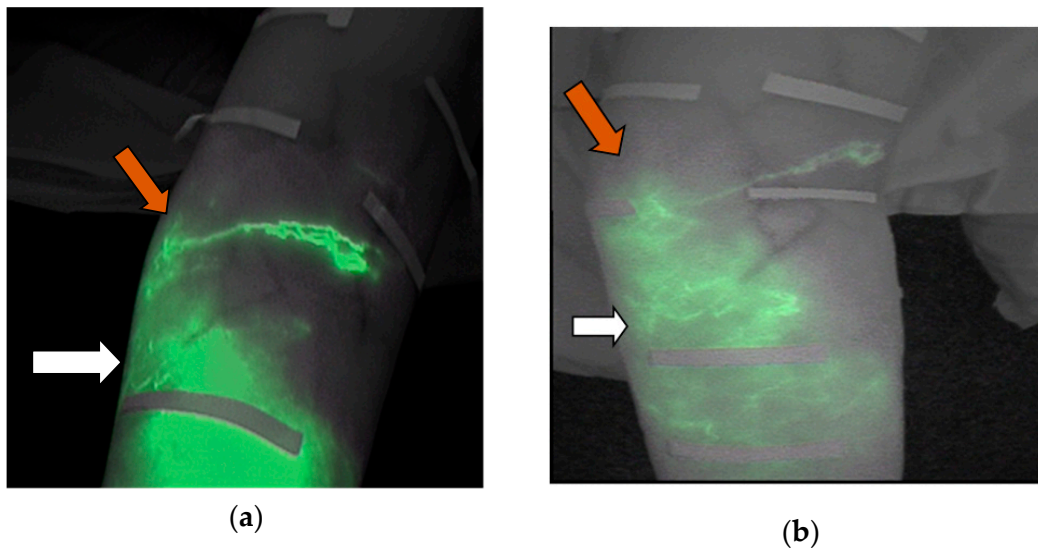


Figure 5. (a) Image captured before the treatment. The white arrow shown indicates the stardust pattern and the orange indicates a splash pattern. (b) Image captured after the treatment. The white arrow indicates a splash pattern and the orange arrow shows a linear pattern.

The splash pattern evolved preferably towards normality in the most distal body regions (Figure 6).

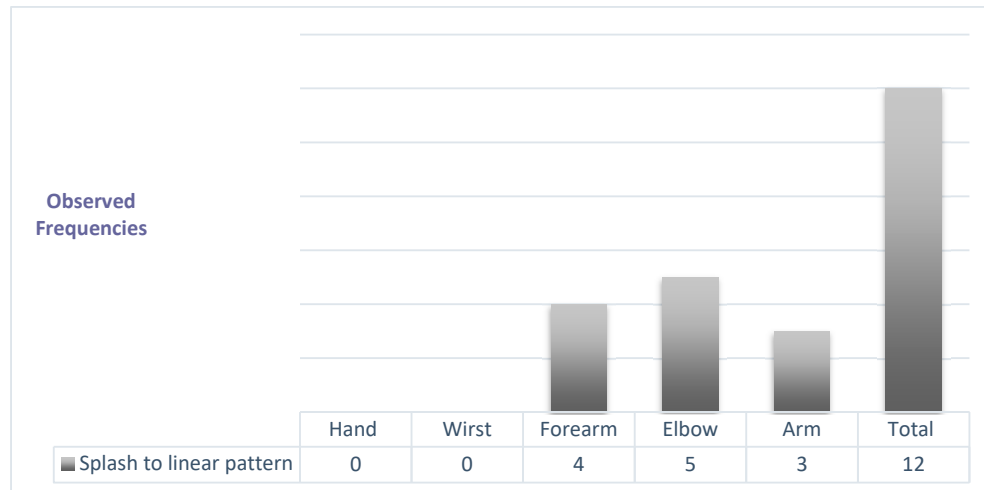


Figure 6. Modifications of the splash pattern after physiotherapy treatment.

As can be seen in Table S4 of the supplementary material, of Results in absolute frequencies of the changes of ICG pattern in the body regions assessed, after the Physiotherapy treatment, the changes in the regions situated from the hand to the elbow, usually become more frequently linear, normal patterns. On the other hand, the patterns of the regions above the elbow tend to improve to milder patterns.

4. Discussion

In this study, we observed the remains of the green tracer of indocyanine after three weeks of intensive treatment in 47% of the patients evaluated through ICG and identified, as is expected, a relationship of this event with the time of the evolution of the lymphedema. We emphasize how the severity of pathological patterns, which evolved positively after intensive physiotherapy treatment, reversed in 26% of the observed patients mainly toward mild or normal patterns.

Given its safety level, ICG lymphography has been recommended as a method for continuous and repeated examination of lymphedema [36] for the evaluation of its response to treatment [6]. We have not found references to a recommended time between observations. Narushima et al. [7] reported that the places where the tracer is injected are dyed green, and that it disappears after two weeks, although the camera could detect it for more than a month after the injection.

We have not found any published data on tracer remains, after intensive treatment of physiotherapy, as was observed in 47% of our study population. Based on this finding, we recommend that future research using this technique as a system of control response to treatment consider our finding in the planning of successive explorations.

We analyzed the relationship of age, BMI, initial severity, and time of the evolution of the lymphedema in the visualization of remaining ICG tracer in the lymphedematous extremity with the emergence of lymphedema [37] and the response to physical therapy has been reported [21,38,39]. The variables significantly associated with tracer presence were the level of initial and evolution time of the lymphedema. With high probability (80%), after three weeks of intensive treatment, in lymphedemas lasting one year or older, the tracer continued to be visible. Liao et al. [40] found that the oldest lymphedemas responded poorly to complex physical therapy, so we postulate that the incomplete resorption of the ICG tracer, after three weeks of intensive treatment, could be a sign of the inability of the system to reabsorb the high molecular weight substances in the interstitial space, despite physical therapy.

In the lymphedemas of longer duration, more than one year, three weeks of intensive physical treatment were not sufficient to achieve the reabsorption of the ICG tracer. It is necessary to investigate whether these lymphedemas need longer physical treatment times or that their response to the physical treatment is not as effective. We hypothesize that the second answer is the correct

response to this question. Future observations should investigate the average time for the tracer to completely disappear in the oldest lymphedema both after and without physical treatment.

The second finding of our study is the changes induced by a three-week intensive treatment of physiotherapy on the initial ICG patterns in the evaluated patients in whom no trace remains were found. A total of 10 patients were diagnosed with upper-limb secondary lymphedema after breast cancer treatment, coinciding with the findings reported by Akita et al. [17]. Different initial ICG lymphography patterns were found in the same affected extremity, and we verified that after intensive physiotherapy treatment, 26% of the initial pathological patterns improved, 7% worsened, and 32% remained unchanged.

The regions whose initial patterns were not affected after intensive treatment often presented a normal initial pattern.

After treatment, some regions evolved positively: 47% toward a linear pattern (normal), 51% toward a slight pattern, and only one case with a severe or diffuse initial pattern evolved toward a stardust pattern. Despite expectations that the patterns evolved toward the immediately inferior pattern in the severity scale, in our study, the improvement tended to be toward mild patterns or even normality.

In line with our finding, we found references to the evolution of pathological ICG patterns in the published literature [7,17] similar to those of the splash or stardust patterns, and to the recommended therapeutic strategies according to the type of ICG pattern [17].

Mihara et al. [36] stated that the splash pattern should be treated, since they found that it reverts to a linear pattern after treatment. This recommendation is shared by other authors [18,38] who see the need to approach the splash pattern with physical therapy.

Akita et al. [17] stated that physical therapy for stardust pattern with moderate severity, based on manual lymphatic drainage, skin care, and elastic stockings, was not able to convert this pattern to a slight, splash, or normal pattern. Narushima et al. [7], in their study on lymphedemas of lower limbs secondary to gynecological cancer, reported a trend toward the irreversibility of the stardust pattern if no proper treatment was provided, so only lymphedema anastomosis surgery would be the appropriate to reverse this pattern. Akita et al. [17] agreed that surgery is a viable treatment option in cases involving moderate-severity stardust patterns.

In our study, the initial severe or diffuse pattern, after three weeks of intensive physiotherapy treatment, improved toward a slight pattern (splash) in 60% of cases, toward a stardust pattern in 4%, and toward a linear pattern in 36% of cases. We emphasize the low proportion of cases with diffuse patterns that returned after physical therapy treatment toward a stardust pattern, which is the immediately lower stage in the lymphedema severity scale according to the classification proposed for the ICG lymphography [13]. The regions that presented an initial ICG pattern of moderate severity (stardust) and evolved positively did so in 70% of cases toward a slight pattern (splash), and the rest evolved toward normal.

Based on our results, we observed, in a case, that intensive treatment through complex physical therapy achieves the positive evolution of stardust pattern toward splash in secondary lymphedema involving breast cancer. This seems to challenge the results published by Akita et al. [17], which demonstrate the inability of conservative treatment to reverse this pattern in lower limb lymphedemas secondary to gynecological cancer. The findings of our study show that severe and moderate lymphedema with diffuse and stardust patterns after a three-week intensive physiotherapy treatment respond favorably and are transformed into mild splash patterns.

Although the splash pattern expresses early lymphatic dysfunction and tends to reverse naturally [17], in our study, it remained unchanged in 43% of cases after intensive therapy. The reversibility toward normality occurred in only 22% of the cases. Given our results, three weeks of intensive treatment may have been insufficient to reverse this mild pathological tendency toward normal. We have not found an explanation for this phenomenon in the literature consulted. We have simply shared our finding. After consulting the data tables and checking the severity of the patterns of the regions immediately superior to the observed areas, we did not find the presence of serious patterns that would hinder the evacuation of the tracer nor that these areas would occur more

frequently in body regions determined. In response to this finding, we can only hypothesize that the persistence of the splash pattern, which demonstrates lymphatic disorder even in cases where clinical signs, would explain the persistence of the alteration of lymphatic dysfunction in those areas and the difficulty of restoring normal circulation.

The worsening of the areas in the forearm of 3 of the 10 subjects studied evolved into a fuzzy powder pattern. We observed the negative evolution of the forearm of one patient in five of the eight regions observed. We analyzed the characteristics of these patients in which the pattern worsened, including age, BMI, time of the duration, and severity percentage of the lymphedema. Of these, the only noteworthy aspect was BMI, which was higher (32.5; 32.9; 31.2) in cases where negative evolution was observed. Possibly, as Vignes et al. stated [41], the influence of increased BMI and excess fat accumulation in subcutaneous tissue negatively influenced the response to treatment in terms of reduction of the severity's percentage of lymphedema. The same could occur regarding the negative evolution of the initial pattern in these cases.

In short, when the diffuse pattern after three weeks of physical treatment improved, it was not, as could be expected, toward the stardust pattern, which is immediately inferior in the severity scale, but toward a slight, splash pattern. The stardust pattern evolved with intensive treatment, as predicted, mainly toward the immediately inferior splash pattern on the severity scale. The splash pattern, despite treatment by intensive physical therapy for three weeks, did not evolve toward normality, but tended to remain unchanged.

Between the limitations, our study highlights the unavailability of the pre-operative baseline measures to collect the perimetric and volumetric differences between the members and calculate the severity of the lymphedema after the surgery. **We did** not visualize identifiable patterns in the pre-treatment in the most proximal regions of the extremities (located at 12 and 16 cm over the elbow), which prevented analyzing the effects of intensive therapy in these areas after the test. We do not know how to explain the presence of these mute areas in which the plotter was not visualized. Its presence in the hand makes us discard the idea that the period of time elapsed from the injection of the tracer until the observation has been insufficient and the cause of this phenomenon.

The visualization of ICG tracer remains in 9 of the 19 patients studied was an unexpected and relevant finding, although this fact reduced the population in which the pattern changes were studied and could influence our study results. In future studies, a larger sample and a control group should be included, as recruiting at the time the study was impossible due to technical difficulties. Future studies should examine the time at which the tracer of the interstice disappears considering the variables described to systematize the methodology of routine exploration through ICG lymphography in these patients.

In our study, ICG lymphography allowed us to verify how the initial patterns responded to complex physical therapy. We suggest further studies that further test our hypothesis. The type of initial pattern could predict the lymphedema's response to intensive physical treatment. Based on our study results, physical therapy demonstrates its efficacy in improving lymphatic lymphedema, this time through the ICG lymphography qualitative valuation. The improvement was assessed based on the ability of physical treatment to modify and improve initially pathological ICG patterns. New lines of research could analyze how different components of the tlc can modify the ICG patterns in lymphedema.

After analyzing our study results, we agree with other authors that ICG lymphography is useful for qualitatively assessing lymphedema and evaluating its response to physical therapy. Early intervention is stressed in treating lymphedema. Deciding on the most appropriate strategy, however, should be based on objective data such as the clinical lymphedema situation. ICG lymphography offers complementary information that facilitates decision making to better manage lymphedema. Its advantages over other methods of radiological exploration include its low cost [14], its safety [42], the possibility of studying the extremity in all directions [36], and no radiation exposure [36]. Thus, it provides a minimally invasive assessment [6] of the function and real-time lymphatic system architecture [20].

Society and health insurance managers expect the most effective interventions from health systems, and this is why we used physical therapy. The most suitable therapeutic options should be provided depending on the patient's clinical situation and decisions should be made by objectively assessing the efficacy of all available therapeutic strategies.

Physical therapy has proven effective in daily clinical consultation mainly by measuring and comparing the perimetric and volumetric differences between the extremities. The ICG lymphography offers the possibility of knowing, in consultation, the real-time functional situation of the system to reabsorb the tracer, the evolution of ICG patterns after treatment and the response to treatment. Based on the results in the patients studied, we can expect a worse response to the physical treatment of the most evolved edema in terms of severity and time of evolution.

5. Conclusions

Visualization via ICG lymphography demonstrated the remains of tracer dye after three weeks of intensive treatment in 47.4% of the cases under study. We found that this result was associated with a single variable: lymphedema evolution time. Lymphedemas that were more than one year old were more likely (80%) to demonstrate ICG tracer remains despite three weeks of intensive treatment. After three weeks of intensive physiotherapy treatment, the patterns that improved did so as follows: the diffuse pattern (severe) evolved in 60% of cases (14 areas) to a splash pattern (mild) and, in 36% of cases (9 areas), to a linear pattern. The stardust pattern (moderate) evolved in 70% of cases (15 areas) toward a slight pattern or splashes and the rest (6 areas) toward a linear pattern. ICG patterns that were slight (splash) remained unchanged and stable in 43% of cases (12 areas) after intensive therapy. These data can be consulted in in the Table S4 of the supplementary material of this manuscript.

The worsening of ICG patterns after physical therapy treatment in our study was rare (7%). It happened in three cases and was observed in the forearm 73% of the time.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1. It include: the evolution of the ICG pattern in the anterior and posterior regions of the hand and wrist (table 1), forearm (table 2), and from the elbow to the armpit (table 3), at baseline and after the physiotherapy treatment, and the results, in absolute frequencies, of the changes of ICG pattern in the body regions assessed after the physiotherapy treatment (table 4).

Author Contributions: Conceptualization: M.E.M. and E.M.M.; methodology: M.E.M. and M.d.-l.-C.-A.; software: M.E.M. and E.M.M.; validation: E.M.M. and M.d.-l.-C.-A.; formal Analysis: J.G.M. and M.E.M.; investigation: M.E.M. and M.H.A.; resources: J.G.M. and M.E.M.; data curation: E.M.M. and M.E.M.; writing—original draft preparation: M.E.M., E.M.M., and M.d.-l.-C.-A.; writing—review & editing: M.E.M., E.M.M., and M.d.-l.-C.-A.; visualization: M.E.M. and M.H.A.; supervision: M.E.M. and M.d.-l.-C.-A.; project administration: M.E.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Lasinski, B.B.; Thrift, K.M.; Squire, D.; Austin, M.K.; Smith, K.M.; Wanchai, A.; Green, J.M.; Stewart, B.R.; Cormier, J.N.; Armer, J.M. A Systematic Review of the Evidence for Complete Decongestive Therapy in the Treatment of Lymphedema from 2004 to 2011. *PM&R* **2012**, *4*, 580–601, doi:10.1016/j.pmrj.2012.05.003.
2. Lasinski, B.B. Complete Decongestive Therapy for Treatment of Lymphedema. *Semin. Oncol. Nurs.* **2013**, *29*, 20–27, doi:10.1016/j.soncn.2012.11.004.
3. Rezende, M.S.; Marsengo, A.L.; Apolinário, A.; Ferreira, V.T.K.; de Guirro, E.C.O. Correlation Between Upper Limb Volume and Arterial and Venous Blood Flow Velocity in Lymphedema Secondary to Breast Cancer Treatment. *J. Manip. Physiol. Ther.* **2017**, *40*, 241–245, doi:10.1016/j.jmpt.2017.02.008.
4. Mihara, M.; Hara, H.; Kikuchi, K.; Yamamoto, T.; Iida, T.; Narushima, M.; Araki, J.; Murai, N.; Mitsui, K.; Gennaro, P.; et al. Scarless Lymphatic venous anastomosis for latent and early stage lymphoedema using

- indocyanine green lymphography and non-invasive instruments for visualising subcutaneous vein. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* **2012**, *65*, 1551–1558, doi:10.1016/j.bjps.2012.05.026.
5. Cuello-Villaverde, E.; Forner-Cordero, I.; Forner-Cordero, A. Linfedema: Métodos de medición y criterios diagnósticos. *Rehabilitación* **2010**, *44*, 21–28, doi:10.1016/j.rh.2010.05.009.
 6. Unno, N.; Nishiyama, M.; Suzuki, M.; Yamamoto, N.; Inuzuka, K.; Sagara, D.; Tanaka, H.; Konno, H. Quantitative Lymph Imaging for Assessment of Lymph Function using Indocyanine Green Fluorescence Lymphography. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2008**, *36*, 230–236, doi:10.1016/j.ejvs.2008.04.013.
 7. Narushima, M.; Yamamoto, T.; Ogata, F.; Yoshimatsu, H.; Mihara, M.; Koshima, I. Indocyanine Green Lymphography Findings in Limb Lymphedema. *J. Reconstr. Microsurg.* **2015**, *32*, 72–79, doi:10.1055/s-0035-1564608.
 8. Forner-Cordero, I.; Cuello-Villaverde, E.; Forner-Cordero, A. Linfedema: Diagnóstico diferencial y pruebas complementarias. *Rehabilitación* **2010**, *44*, 14–20.
 9. Akita, S.; Mitsukawa, N.; Kazama, T.; Kuriyama, M.; Kubota, Y.; Omori, N.; Koizumi, T.; Kosaka, K.; Uno, T.; Satoh, K. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* **2013**, *66*, 792–798, doi:10.1016/j.bjps.2013.02.023.
 10. Amrani-Raissouni, T.; Martínez Valle-Torres, M.D.; Ramos-Moreno, E.; Jimenez Hoyuela-García, J.M. Linfogammagrafía de miembros inferiores: Tres posibles patrones. *Rehabilitación* **2017**, *51*, 268–272, doi:10.1016/j.rh.2017.04.005.
 11. O'Donnell, T.F.; Rasmussen, J.C.; Sevic-Muraca, E.M. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* **2017**, *5*, 261–273, doi:10.1016/j.jvsv.2016.10.083.
 12. Mortimer, P.S. Investigation and management of lymphoedema. *Vasc. Med. Rev.* **1990**, 1–20, doi:10.1177/1358836X9000100102.
 13. Yamamoto, T.; Narushima, M.; Doi, K.; Oshima, A.; Ogata, F.; Mihara, M.; Koshima, I.; Mundinger, G. 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*, 1979–1986, doi:10.1097/PRS.0b013e31820cf5df.
 14. Rasmussen, J.C.; Kwon, S.; Sevic-Muraca, E.M.; Cormier, J.N. The Role of Lymphatics in Cancer as Assessed by Near-Infrared Fluorescence Imaging. *Ann. Biomed. Eng.* **2012**, *40*, 408–421, doi:10.1007/s10439-011-0476-1.
 15. Chowdhry, M.; Rozen, W.M.; Griffiths, M. Lymphatic mapping and preoperative imaging in the management of post-mastectomy lymphoedema. *Gland Surg.* **2016**, *5*, 187–196, doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.11.06.
 16. Garza, R.M.; Ooi, A.S.H.; Falk, J.; Chang, D.W. The Relationship Between Clinical and Indocyanine Green Staging in Lymphedema. *Lymphat. Res. Biol.* **2018**, doi:10.1089/lrb.2018.0014.
 17. Akita, S.; Mitsukawa, N.; Rikihisa, N.; Kubota, Y.; Omori, N.; Mitsunashi, A.; Tate, S.; Shozu, M.; Satoh, K. Early Diagnosis and Risk Factors for Lymphedema following Lymph Node Dissection for Gynecologic Cancer. *Plast. Reconstr. Surg.* **2013**, *131*, 283–290, doi:10.1097/PRS.0b013e318277870f.
 18. Devoogdt, N.; Van Kampen, M.; Geraerts, I.; Coremans, T.; Christiaens, M.-R. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: A review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2010**, *149*, 3–9, doi:10.1016/j.ejogrb.2009.11.016.
 19. Uzkeser, H.; Karatay, S.; Erdemci, B.; Koc, M.; Senel, K. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: A randomized controlled trial. *Breast Cancer* **2015**, *22*, 300–307, doi:10.1007/s12282-013-0481-3.
 20. Liu, H.-L.; Pang, S.-Y.; Chan, Y.-W. The use of a microscope with near-infrared imaging function in indocyanine green lymphography and lymphaticovenous anastomosis. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* **2014**, *67*, 231–236, doi:10.1016/j.bjps.2013.10.039.
 21. Tassenoy, A.; De Mey, J.; De Ridder, F.; Van Schuerbeek, P.; Vanderhasselt, T.; Lamote, J.; Lievens, P. Postmastectomy lymphoedema: Different patterns of fluid distribution visualised by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging. *Physiotherapy* **2010**, *97*, 234–243, doi:10.1016/j.physio.2010.08.003.
 22. Yamamoto, T.; Matsuda, N.; Doi, K.; Yoshimatsu, H.; Todokoro, T.; Ogata, F.; Mihara, M.; Narushima, M.; Iida, T.; Koshima, I. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of

- lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: The modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast. Reconstr. Surg.* **2011**, *128*, 314e–321e.
23. Ergin, G.; Şahinoğlu, E.; Karadibak, D.; Yavuzşen, T. Effect of Bandage Compliance on Upper Extremity Volume in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat. Res. Biol.* **2018**, *16*, 553–558, doi:10.1089/lrb.2017.0060.
 24. Tashiro, K.; Shibata, T.; Mito, D.; Ishiura, R.; Kato, M.; Yamashita, S.; Narushima, M.; Iida, T.; Koshima, I. Indocyanine Green Lymphographic Signs of Lymphatic Collateral Formation in Lower Extremity Lymphedema After Cancer Resection. *Ann. Plast. Surg.* **2016**, *77*, 213–216.
 25. Tashiro, K.; Yamashita, S.; Saito, T.; Iida, T.; Koshima, I. Proximal and distal patterns: Different spreading patterns of indocyanine green lymphography in secondary lower extremity lymphedema. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* **2016**, *69*, 368–375, doi:10.1016/j.bjps.2015.10.042.
 26. Shaitelman, S.F.; Cromwell, K.D.; Rasmussen, J.C.; Stout, N.L.; Armer LMLasinski, B.B.; Cormier, J.N. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema: Lymphedema Treatment and Prevention. *CA A Cancer J. Clin.* **2015**, *65*, 55–81, doi:10.3322/caac.21253.
 27. Tan, I.-C.; Maus, E.A.; Rasmussen, J.C.; Marshall, M.V.; Adams, K.E.; Fife, C.; Smith, L.A.; Chan, W.; Sevick-Muraca, E.M. Assessment of Lymphatic Contractile Function After Manual Lymphatic Drainage Using Near-Infrared Fluorescence Imaging. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2011**, *92*, 756–764, doi:10.1016/j.apmr.2010.12.027.
 28. Ferrandez, J.C.; Theys, S.; Bouchet, J.-Y. Evaluación y diagnóstico fisioterapéuticos. In *Reeducación de Los Edemas de Los Miembros Inferiores*, 1st ed.; Marín, E.E., Lucha, O., Tricás, J.M., Eds.; Barcelona: Masson, Spain, 2002; pp. 116–121.
 29. Giacalone, G.; Belgrado, J.P.; Bourgeois, P.; Bracale, P.; Röh, N.; Moraine, J.J. A new dynamic imaging tool to study lymphoedema and associated treatments. *Eur. J. Lymphol.* **2011**, *22*, 10–14.
 30. Tashiro, K.; Yamashita, S.; Koshima, I.; Miyamoto, S. Visualization of Accessory Lymphatic Pathways in Secondary Upper Extremity Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography. *Ann. Plast. Surg.* **2017**, *79*, 393–396. Available online: http://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/publishahead/Visualization_of_Accessory_Lymphatic_Pathways_in.97710.aspx (accessed on 26 June 2017).
 31. Bernas, M.J.; Witte, C.L.; Witte, M.H. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema Draft Revision of the 1995 Consensus Document of the International Society of Lymphology Executive Committee for Discussion at the 3–7 September 2001, XVIII International Congress of Lymphology in Genova. *Lymphology* **2001**, *34*, 84–91.
 32. Arias, A.; Álvarez, M.J. Tratamiento del linfedema. In *Rehabilitación Del Linfedema. Actualización y Protocolo*; de Galicia, X., de Salud, S.G., Eds.; Hospital Comarcal de Valdeorras: Ourense, Spain, 2008; pp. 37–45.
 33. Guede, J.R.; Leduc, A. L'importance des voies de dérivation dans le traitement physique de l'œdème du membre supérieur consécutif au traitement du cancer du sein. *Cah. Kinésithér.* **1990**, *141*, 57–64.
 34. Leduc, A.; Leduc, O. Práctica del drenaje linfático manual. In *Drenaje Linfático. Teoría y Práctica*; Marín, E., Lucha, O., Tricás, J.M., Eds.; Barcelona: Masson, Spain, 2003; pp.37–65.
 35. Mangiafico, S.S. Summary and Analysis of Extension Program Evaluation in, R.; Version 1.18.1. 2016. Available online: <https://rcompanion.org/documents/RHandbookProgramEvaluation.pdf> (Accessed on 20 November 2019).
 36. Mihara, M.; Hara, H.; Narushima, M.; Todokoro, T.; Ohtsu, H.; Murai, N.; Koshima, I. Indocyanine green lymphography is superior to lymphoscintigraphy in imaging diagnosis of secondary lymphedema of the lower limbs. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* **2013**, *1*, 194–201, doi:10.1016/j.jvsv.2012.07.011.
 37. Armer, J.M.; Hulett, J.M.; Bernas, M.; Ostby, P.; Stewart, B.R.; Cormier, J.N. Best-Practice Guidelines in Assessment; Risk Reduction; Management; and Surveillance for Post-Breast Cancer Lymphedema. *Curr. Breast Cancer Rep.* **2013**, *5*, 134–144, doi:10.1007/s12609-013-0105-0.
 38. Yamamoto, R.; Yamamoto, T. Effectiveness of the treatment-phase of two-phase complex decongestive physiotherapy for the treatment of extremity lymphedema. *Int. J. Clin. Oncol.* **2007**, *12*, 463–468, doi:10.1007/s10147-007-0715-5.
 39. Forner, I.; Muñoz, J.; Forner, A.; De Miguel, J.M. Predictive Factors of Response to Decongestive Therapy in Patients with Breast-Cancer-Related Lymphedema. *Ann. Surg. Oncol.* **2010**, *17*, 744–751, doi:10.1245/s10434-009-0778-9.


40. Liao, S.-F.; Li, S.-H.; Huang, H.-Y.; Chen, S.-T.; Kuo, S.-J.; Chen, D.-R.; Wei, T.-S. The efficacy of complex decongestive physiotherapy (CDP) and predictive factors of lymphedema severity and response to CDP in breast cancer-related lymphedema (BCRL). *Breast* **2013**, *22*, 703–706, doi:10.1016/j.breast.2012.12.018.
41. Vignes, S.; Blanchard, M.; Arrault, M.; Porcher, R. Intensive complete decongestive physiotherapy for cancer-related upper-limb lymphedema: 11 days achieved greater volume reduction than 4. *Gynecol. Oncol.* **2013**, *131*, 127–130, doi:10.1016/j.ygyno.2013.07.101.
42. Unno, N.; Inuzuka, K.; Suzuki, M.; Yamamoto, N.; Sagara, D.; Nishiyama, M.; Konno, H. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J. Vasc. Surg.* **2007**, *45*, 1016–1021, doi:10.1016/j.jvs.2007.01.023.



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

11.3 Anexo 3: Artículo 3. “Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in secondary upper Limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography”.

Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in secondary upper limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography

María Elena Medina-Rodríguez, MSc^a, María de-la-Casa-Almeida, PhD^{b,*} , Antonio Mena-Rodríguez, MD^c, Jesús María González-Martín, PhD^d, Esther M Medrano-Sánchez, PhD^e

Abstract

To ascertain the relationship between the perimetric differences obtained between the limbs and the type of fluoroscopic pattern observed by Indocyanine green (ICG) lymphography in patients with upper limb lymphedema.

A correlational descriptive study was carried out in 19 patients with upper limb lymphedema secondary to breast cancer. The perimetric increase was recorded in 11 anatomical regions after ICG injection, fluoroscopic patterns were identified using an infrared camera. The ICG patterns were categorized into worse (stardust, diffuse) or better (linear, splash) patterns.

The pattern coincidence between the anterior and posterior regions of the edematous extremities was 45%. At the wrist level, a difference of 2 cm was associated with the presence of a worse fluoroscopic pattern, whereas perimeter differences of 4.25 cm in the elbow and 2.25 cm in the arm (12 cm from the epicondyle) were associated with the presence of a better fluoroscopic pattern.

The perimetric differences observed between the healthy and affected upper limbs in 4 specific anatomical areas allowed us to predict the type of fluoroscopic pattern. ICG lymphography has facilitated the study of the posterior regions of edema, which are difficult to visualize using other imaging techniques.

Abbreviations: AUC = area under the curve, ICG = indocyanine green, NPV = negative predictive value, ROC = receiver operating characteristic.

Keywords: indocyanine green, lymphatic vessels, lymphedema, lymphography

Editor: Saeed Ilbeigi.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The authors have no funding and no conflicts of interest to disclose.

Details of any previous presentation of the research, manuscript, or abstract in any form: The authors have declared that this study has not been presented elsewhere.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

^a Department of Medical and Surgical Sciences at the University of Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas, Spain), ^b Department of Physiotherapy, University of Seville, ^c Department of Rehabilitation at Dr. Negrin University Hospital of Gran Canaria, ^d Research Unit of Dr. Negrin University Hospital of Gran Canaria (Las Palmas, Spain), ^e Department of Physiotherapy, University of Seville, Spain.

* Correspondence: María de-la-Casa-Almeida, C/Avicena s/n 41009 Seville, Spain (e-mail: mcasa@us.es).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

How to cite this article: Medina-Rodríguez ME, de-la-Casa-Almeida M, Mena-Rodríguez A, Gonzalez-Martín JM, Medrano-Sánchez EM. Relationship between perimetric increase and fluoroscopic pattern type in secondary upper limb lymphedema observed by Indocyanine green lymphography. *Medicine* 2020;99:24(e20432).

Received: 2 October 2019 / Received in final form: 12 April 2020 / Accepted: 24 April 2020

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000020432>

1. Introduction

The diagnosis of lymphedema is based on a detailed history,^[1] skin observation, and measurement of the increase in limb volume,^[2] which is the most characteristic aspect of this entity.^[3] In the therapeutical approach of lymphedema, it is essential to find the appropriate tools to establish a correct evaluation^[4] and to choose the most appropriate therapeutic strategy depending on the edema's stage.^[5]

The qualitative evaluations carried out by the assessment of imaging tests can detect anomalies even before the edema is clinically evident,^[1] which is fundamental for the early diagnosis of secondary lymphedema.^[6]

The quantitative assessment allows for the staging of the severity of lymphedema.^[7] It mainly uses direct and indirect methods to measure the difference in volume between the extremities and to establish the severity of the edema. The indirect method is considered efficient for daily clinical practice due to its availability and high interobserver reliability. It calculates the volume from the measurements of the perimeters of several segments of the extremity^[4] using a tailor's tape. A perimeter difference of 2 cm in 2 consecutive perimeter measurements of the affected limb with compared to the healthy 1 an increase of 150 to 400 mL between extremities or a difference of 10% to 20%^[3,8,9,10] being are accepted as indicative of clinical lymphedema.

However, in the earliest stages of lymphedema, the perimeters and volumes may not have increased despite the subjective symptoms being observed.^[111] In these cases, imaging tests such as indocyanine green (ICG)^[6,7] provide useful information. ICG lymphography is becoming the method of choice for assessing and monitoring lymphedema.^[12–13] It allows for early detection,^[12–14] staging of lymphedema's severity,^[15,16] and selection of the most appropriate therapeutic strategy according to the patient's situation.^[12,17] In contrast to isotopic lymphography, which is considered the gold standard in the qualitative evaluation of lymphedema,^[4] ICG lymphography does not pose a risk to radiation exposure, is less invasive,^[18] costs less, and provides greater safety.^[12,19]

Following Akita et al,^[19] the images observed by ICG lymphography in the lymphatic system assessment can be categorized into the following: a normal (linear) pattern and abnormal pattern with signs of dermal reflux. The visualization of an abnormal ICG pattern is associated with the presence of lymphedema.^[20] In the linear pattern, which is observed in normal cases and in mild or subclinical lymphedema, the images show superficial lymphatic channels, such as white, straight, and well-defined lines.^[18,21]

The abnormal or reflux pattern is observed in patients with lymphatic system involvement and is classified into the following 3 categories, from lower to higher severity^[15]:

- (1) The splash pattern is observed in the mildest cases of lymphedema and even in asymptomatic extremities.^[6] It consists of the presence of scattered scintillation of the tracer around thin and tortuous lymphatic channels^[18];
- (2) The *stardust pattern* which represents the progressive deterioration of lymphatic valves. The tracer appears as weakly luminous fluorescent signal spots^[18]; and
- (3) The diffuse pattern represents the most serious form of lymphatic involvement; the valves and lymphatic channels are severely damaged. In ICG lymphography, the tracer is widely distributed, the spots are fused, and no scintillations or spots can be identified.^[18] As the lymphedema progresses, the signs of dermal reflux progress from the splash pattern, to the stardust and diffuse patterns; thus, there seems to be a relationship between the observed pattern and the clinical severity of lymphedema.^[6,19,22]

Generally, the reflux pattern initially appears in 1 part of the limb, but as the lymphedema progresses, the pattern extends to the entire extremity.^[23] Similarly, as the duration of lymphedema increases, the prevalence of dermal reflux patterns increases as well.^[18]

The study of dermal reflux patterns, as observed by ICG lymphography, would allow for the development of individualized therapeutic strategies^[12,17] and the evaluation of the patient's response to treatment.^[21,24] Yamamoto et al^[6] reported that the presence of a splash pattern is the appropriate time for the initiation of lymphedema treatment. Akita et al^[13] stated that the stardust pattern does not respond to conservative treatment, whereas Rasmussen et al.^[21] showed that the presence of this pattern would indicate that surgical intervention could be the best therapeutic option.

Currently, there are studies that have described the relationship between the patterns observed by ICG lymphography and the severity of clinical symptoms.^[12,13] However, the relationship between the increase in the perimeters of the edematous limb and the type of fluoroscopic pattern observed by ICG lymphography has not yet been analyzed.

Thus, this study aimed to determine, through ICG lymphography, if there is a relationship between the perimetric differences among the healthy and affected limbs, and to determine the type of fluoroscopic pattern present in the lymphedematous limb.

2. Methods

This descriptive correlational study was carried out at the DR Negrin University Hospital in Gran Canaria, Spain, between January and July 2017.

2.1. Study sample

This study evaluated 19 upper limbs of 19 volunteers who had unilateral secondary lymphedema secondary to breast cancer, and who had undergone axillary lymph node resection. All patients provided written informed consent before study inclusion. The patients belonged to the waiting list for physical treatment within the Lymphatic Pathology Unit of the Rehabilitation Service at DR Negrin University Hospital in Gran Canaria, Spain. The exclusion criteria were as follows:

- (1) patients with clinical suspicion or with confirmed diagnosis of deep vein thrombosis;
- (2) patients with an allergy to iodine or some of its derivatives; and
- (3) those who did not sign the informed consent form.

The mean age of the patients was 59 (53 (percentile 25)-68 (percentile 75)) years, with 8 and 11 of the 19 volunteers presenting with stage IIa and IIb lymphedema, respectively, according to the classification proposed by the International Society of Lymphology.^[25]

The percentage of severity calculated using the formula recommended by Ferrandez et al^[26] was mild in 31.6% of the subjects (n=6), moderate in 37% (n=7) and most severe in 31.6% (n=6).

2.2. Intervention

First, the physiotherapist marked the references for the measurement of the perimeters. A total of 11 measurements were recorded for each limb, as described below. In the hand, according to the recommendation of Villaverde et al,^[3] the marking point was recorded behind the metacarpophalangeal joints. The joints of the wrist were marked by a line between the radial and ulnar styloid processes. At the elbow, the junction line between the epicondyle and the epitrochlea was marked. The ulnar styloid and lateral epicondyle were taken as reference points.^[3] From these references, the authors drew lines on skin with a 4 cm^[3,27] interval, registering a total of 4 measurement points on the forearm and 4 others on the arm.

Each reference point was identified on the anterior and posterior sides of the limb with adhesive tape, which was opaque to infrared light. Once the references were marked, the physiotherapist measured each point with tapestry tape while the patient was in the supine position. Given the high intra-observer reliability of this measurement system,^[3,4] each patient was evaluated by a single physiotherapist. Three measurements were made for each of the points and the average value was recorded.

Next, 0.3 mL of a 25 mg solution of ICG (Verdye, Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Germany) in 5 mL of 5%

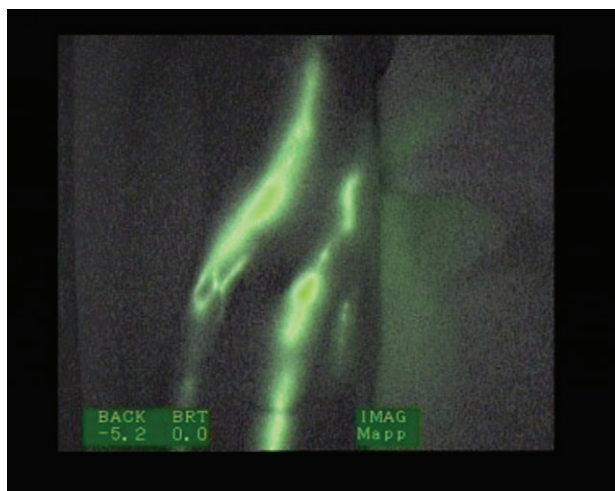


Figure 1. Linear fluoroscopic pattern.

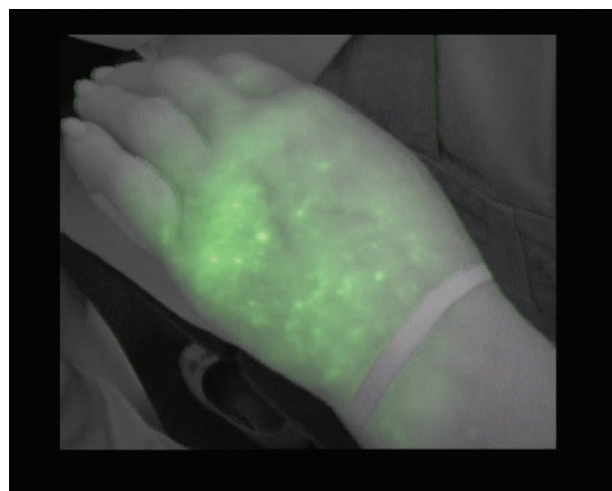


Figure 3. Stardust fluoroscopic pattern.

glycated serum was injected by a doctor who specialized in physical medicine and rehabilitation into the second and fourth interdigital spaces of the hand of the affected limb.

After the injection, the patients were asked to remain motionless for 5 minutes. After this time, they performed isolated movements; specifically, flexion and extension of the fingers of the affected limb for another 5 minutes. At 90 minutes post-ICG injection, a team consisting of a specialized doctor in physical medicine and rehabilitation and a physiotherapist observed the presence of the tracer (ICG) by means of an infrared camera (Photodynamic Eye, Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu City, Shizuoka Pref, Japan). In addition, a third observer, a physiotherapist, verified the correct uptake and recording of the images by viewing them through the computer screen. The team, previously trained in the identification of the different patterns, agreed on the type of pattern in case there were any doubts.

The images were recorded for further analysis. The team checked and recorded the type of fluoroscopic pattern present in the same selected areas as for the perimeter measurement. The

patterns visualized in the anterior and posterior regions of the affected limb were defined as linear (Fig. 1), splash (Fig. 2), stardust (Fig. 3), and diffuse (Fig. 4). In case the plotter was not displayed, the pattern was registered as 'none'.

The secondary objective was to determine if there was a relationship in the areas of marking, between the perimetric difference, the edematous limb, and the visualized pattern. To simplify the study and subsequent analysis, the observable patterns were grouped into the following 2 types: better and worse patterns. The worse patterns included the most evolved pathological patterns, such as stardust and diffuse. To avoid contamination of the patient's skin with ICG, all individuals (participants, physicians, and physiotherapists) used latex gloves.

The splash pattern already appears in the latent stage^[28,29] or in subclinical lymphedema, preceding even its clinical manifestation.^[6] In a normal situation or in the case of a subclinical or mild pathology, there would be no perimetric difference between the extremities. For this reason, the linear (Fig. 2) and splash patterns (Fig. 3) were considered as better patterns.

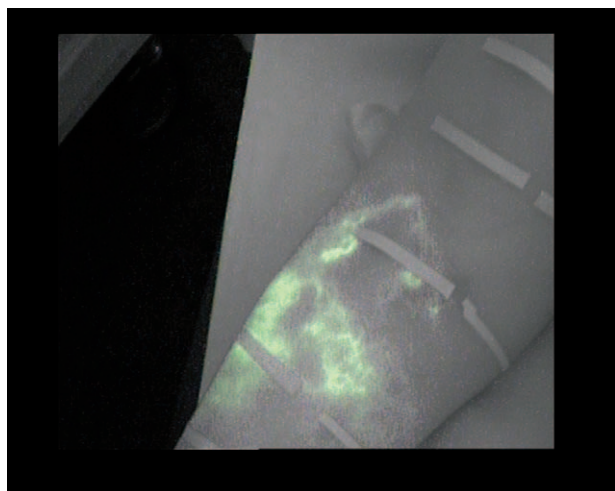


Figure 2. Splash fluoroscopic pattern.

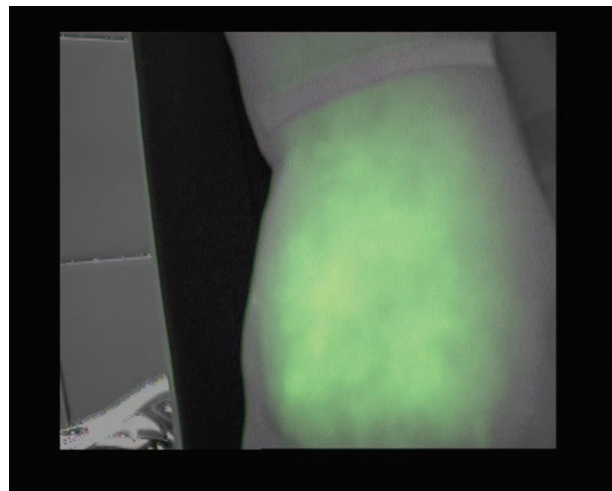


Figure 4. Diffuse fluoroscopic pattern.

2.3. Statistical analysis

The mean, standard deviation, and quartiles were calculated to describe the quantitative variables. The Shapiro-Wilk test was used to analyze the distributions, while the Mann-Whitney *U* test was used to examine if there were any differences between groups. For the qualitative variables, the frequency and percentage were calculated. The type of pattern was classified as better or worse (dichotomous variable), considering the perimetric differences of the edema (numerical variable). To verify the relationship between the continuous variable “perimetric difference” with the probability of presenting a worse pattern; positive predictive value was calculated. A negative predictive value (NPV) was used to verify the relationship between the continuous variable “perimetric difference” with the probability of presenting a better pattern. To obtain the best cut-off point, receiver operating characteristic (ROC) curves, and area under the curve (AUC) were used. *P*- values < .05 were considered statistically significant. R Core Team (2018) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna) was used for statistical analyses.

2.4. Ethical approval

The Committee of Ethics in Biomedical Research of the DR Negrin University Hospital of Gran Canaria (Code CEIC Negrin 170022) and the Spanish Agency of Medicines, which classified the present work as a non-observational study without medication, approved the study protocol. The ethical principles for medical research in humans included in the latest revision of the Declaration of Helsinki were adhered to, and the confidentiality of the information collected was guaranteed in

accordance with the current legislation on the protection of personal data.

3. Results

The perimetric differences between the healthy and lymphedematous limbs, as well as the distribution of the patterns in the anterior and posterior regions of the hand, wrist, forearm, elbow, and arm are shown in Table 1. The perimetric differences between the anatomical regions of the healthy and affected extremities are shown in this Table as the mean and standard deviation and percentiles. This perimetric differences were expressed in centimeters. The type of ICG patterns (none, linear, splash, stardust or diffuse) present in each anatomical region of the affected arm, has been shown as absolute frequencies and percentages in Table 1.

The relationship between the perimetric differences and the possibility of finding a better or worse ICG pattern, as well as the determination of the cut-off points, were analyzed using the ROC curves (Table 2).

The data from the ROC curves where significant cut-off points were found are presented graphically in Figures 5–8.

The perimeter cut-off point (cut-off point) which discriminated between the possibility of finding a better or worse pattern in the posterior (dorsal) wrist was 2 cm (Table 2). As the positive predictive value shows, a perimetric difference between the limbs at the wrist level greater than 2 cm shows that the probability of finding a worse pattern, stardust or diffuse, is 80%. The result of the AUC at the posterior wrist level was 0.83; close to 1 (Fig. 5). In the forearm, a mild pattern was observed more frequently. Table 1 shows the same pattern frequencies in the anterior and

Table 1

Perimetric differences between the anatomical regions of the affected and unaffected extremities, and types of ICG patterns showed on the anterior and posterior side.

Anatomical region	Perimetric differences (cm)			Type of ICG pattern					
	Mean ± SD	Percentiles 50th (25–75)	Side	Absolute frequencies and percentages					
				None	Linear	Splash	Stardust	Diffuse	
Hand	0.63 ± 1.15	0 (-0.5- 2)	Ant.	12 (63.2%)	4 (21.0%)	1 (5.3%)	0 0%	2 (10.5%)	
			Post.	1 (5.3%)	11 (57.9%)	0 0%	1 (5.3%)	6 (31.6%)	
Wrist	1.18 ± 1.15	0.5 (0.5- 2.5)	Ant.	4 (21.0%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	9 (47.4%)	
			Post.	1 (5.3%)	10 (52.7%)	2 (10.5%)	0 0%	6 (31.6%)	
Forearm	4 cm from the wrist	3.47 ± 2.28	3 (1.5–5)	Ant.	4 (21.0%)	0 0%	3 (15.8%)	3 (15.8%)	9 (47.3%)
			Post.	1 (5.3%)	3 (15.8%)	7 (36.8%)	3 (15.8%)	5 (26.3%)	
	8 cm from the wrist	3.66 ± 2.28	3.5 (1.5–5.5)	Ant.	1 (5.3%)	2 (10.5%)	6 (31.6%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)
			Post.	1 (5.3%)	2 (10.5%)	10 (52.6%)	4 (21.0%)	2 (10.5%)	
	12 cm from the wrist	4.11 ± 2.38	4.5 (2.5–6)	Ant.	2 (10.5%)	0 0%	8 (42.1%)	7 (36.8%)	2 (10.5%)
			Post.	2 (10.5%)	4 (21.0%)	9 (47.4%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	
	16 cm from the wrist	4.47 ± 2.47	4.5 (2–6)	Ant.	1 (5.3%)	2 (10.5%)	9 (47.4%)	5 (26.3%)	2 (10.5%)
			Post.	3 (15.8%)	3 (15.8%)	9 (47.4%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	
Elbow	3.91 ± 1.95	4 (2–5.5)	Ant.	2 (10.5%)	7 (36.8%)	6 (31.6%)	2 (10.5%)	2 10.5%	
			Post.	2 (10.5%)	0 0%	7 (36.8%)	2 (10.5%)	8 (42.1%)	
Arm	4 cm from elbow	4.89 ± 2.21	5 (3–6.5)	Ant.	1 (5.3%)	5 (26.3%)	9 (47.4%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)
			Post.	3 (15.8%)	1 (5.3%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	3 (15.8%)	
	8 cm. from elbow	4.68 ± 2.57	3.5 (3.5–5)	Ant.	4 (21.0%)	3 (15.8%)	7 (36.8%)	4 (21.0%)	1 (5.3%)
			Post.	7 (36.8%)	1 (5.3%)	7 (36.8%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	
	12 cm from elbow	3.34 ± 2.33	2.5 (2–3.5)	Ant.	5 (26.3%)	3 (15.8%)	4 (21.0%)	5 (26.3%)	2 (10.5%)
			Post.	7 (36.8%)	0 0%	4 (21.0%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	
	16 cm from elbow	2.11 ± 2.25	1.5 (0.5–3)	Ant.	7 (36.8%)	3 (15.8%)	4 (21.0%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)
			Post.	12 (63.2%)	0 0%	4 (21.0%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	

Mean ± Standard deviation (Mean ± SD); centimeters (cm); Percentiles 50,25 and 75(Percentiles 50th (25- 75)); anterior side (Ant.); posterior side (Post).

Ant. = anterior side, ICG = indocyanine green, Post. = posterior side.

Table 2
Association between the perimetric difference and the probability of presenting a worse or a better pattern.

Anatomical region		Cutoff point	Statistical indicators of diagnostic tests					
			AUC (CI 95%)	S	E	PPV (worse)	NPV (better)	
Hand	Ant.	-0.25	0.62 (0.18-1)	1	0.29	0.14	1	
	Post.	1.75	0.62 (0.31-0.93)	0.57	0.92	0.8	0.79	
Wrist	Ant.	0.75	0.68 (0.43-0.93)	0.64	0.75	0.78	0.6	
	Post.	2	0.83 (0.63-1)	0.67	0.92	0.8	0.86	
Forearm	4 cm wrist	Ant.	2.25	0.72 (0.47-0.97)	0.83	0.57	0.77	0.67
		Post.	3.25	0.49 (0.19-0.8)	0.62	0.64	0.56	0.7
	8 cm wrist	Ant.	6.25	0.57 (0.29-0.84)	0.3	1	1	0.56
		Post.	0.75	0.49 (0.2-0.78)	1	0.15	0.34	1
	12 cm wrist	Ant.	6.25	0.52 (0.23-0.81)	0.33	0.9	0.75	0.6
		Post.	6.25	0.61 (0.23-0.99)	0.5	0.87	0.5	0.87
	16 cm wrist	Ant.	4.25	0.72 (0.47-0.97)	0.86	0.58	0.55	0.88
		Post.	8.25	0.56 (0.18-0.94)	0.25	1	1	0.83
Elbow	Ant.	4.25	0.88 (0.72-1)	1	0.8	0.57	1	
	Post.	5.25	0.68 (0.41-0.96)	0.5	1	1	0.64	
Arm	4 cm elbow	Ant.	4.5	0.5 (0.21-0.79)	0.75	0.47	0.27	0.88
		Post.	5.25	0.66 (0.39-0.92)	0.56	0.8	0.71	0.67
	8 cm elbow	Ant.	3.25	0.62 (0.37-0.88)	1	0.29	0.33	1
		Post.	3.25	0.6 (0.31-0.89)	1	0.27	0.27	1
	12 cm elbow	Ant.	2.25	0.77 (0.55-0.98)	1	0.42	0.5	1
		Post.	2.25	0.76 (0.54-0.97)	1	0.45	0.57	1
	16 cm elbow	Ant.	4	0.63 (0.3-0.96)	0.4	0.93	0.67	0.81
		Post.	2.25	0.66 (0.19-1)	0.67	0.75	0.33	0.92

AUC=area under the curve, CI=confidence interval, S=sensitivity, E=specificity, PPV=positive predictive value, NPV=negative predictive value.

posterior areas. Cut-off points were not found for the perimetric differences of the forearm areas (Table 2).

In the elbow region and in the region located 12 cm above this, we found cut-off points in the perimetric differences between the limbs, which could be associated with a greater probability of presenting a better or worse ICG pattern (Table 2).

At the elbow level, subjects with a difference between their limbs, healthy and lymphedematous, less than 4.25 cm showed a better ICG pattern in the anterior region of this area. Based on our results, there is a 100% probability (NPV) that the pattern displayed in the elbow region is linear or splash (Table 2). The

result of the AUC at the anterior elbow was 0.88; close to 1 (Fig. 6). The value of 0.88 can be considered a good estimator using the cutoff point of 4.25 cm. Similarly, in the region located 12 cm above the elbow, a perimetric difference less than 2.25 cm presented a 100% probability (NPV) of showing a normal or mild pattern (Table 2).

In the arm, the most frequent pattern was the mild 1 (splash). In the regions located 12 and 16 cm from the elbow, it was not possible to define the type of pattern as a result of the absence of the visualization of the ICG tracer (Table 1).

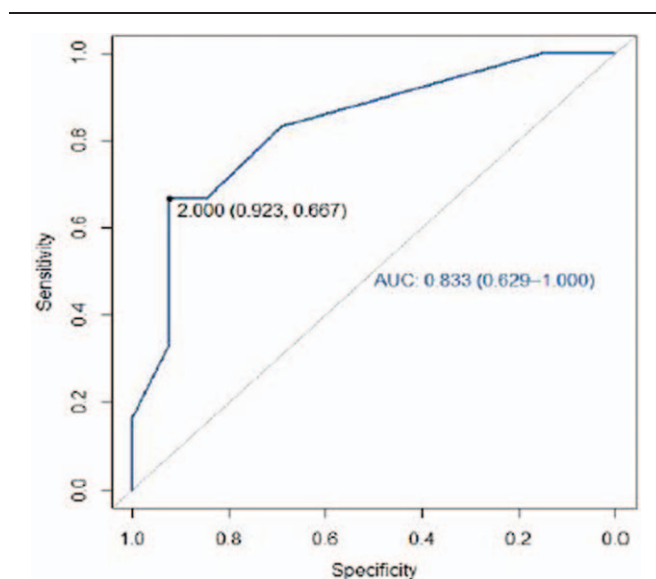


Figure 5. Receiver operating characteristic curve posterior wrist.

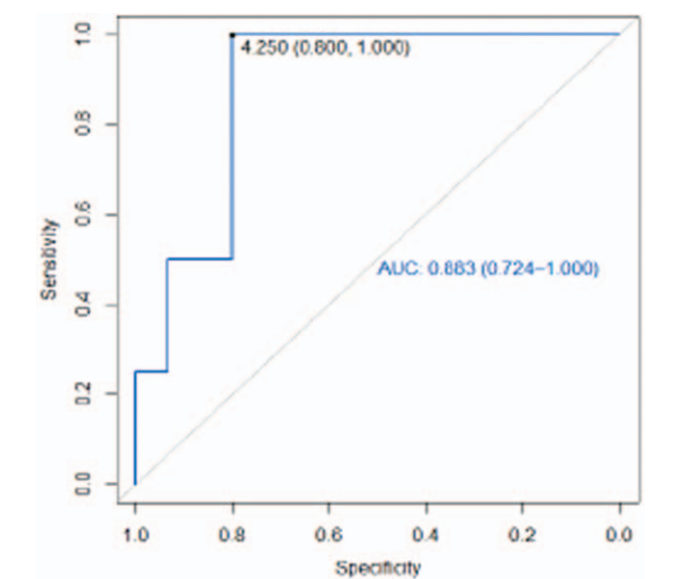


Figure 6. Receiver operating characteristic curve anterior elbow.

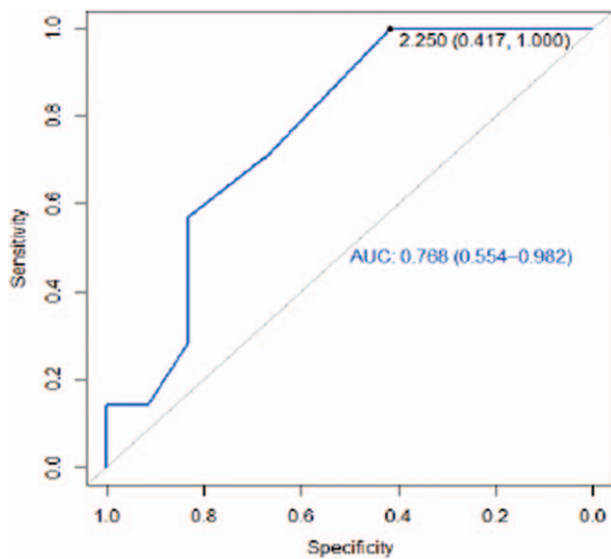


Figure 7. Receiver operating characteristic curve 12cm from the anterior elbow.

The AUCs for the regions 12 cm anterior and posterior from the elbow were greater than 0.5 (0.77 and 0.76 respectively) (Figs. 7 and 8). These values, which are close to 1, can be considered a good estimator using the cut-off point (2.25 cm).

4. Discussion

In this study, ICG lymphography was shown to be a comfortable to use and portable method of exploration that is advantageous for the examination of the lymphatic system. ICG lymphography allows us to observe the lymphatic flow in all directions, unlike

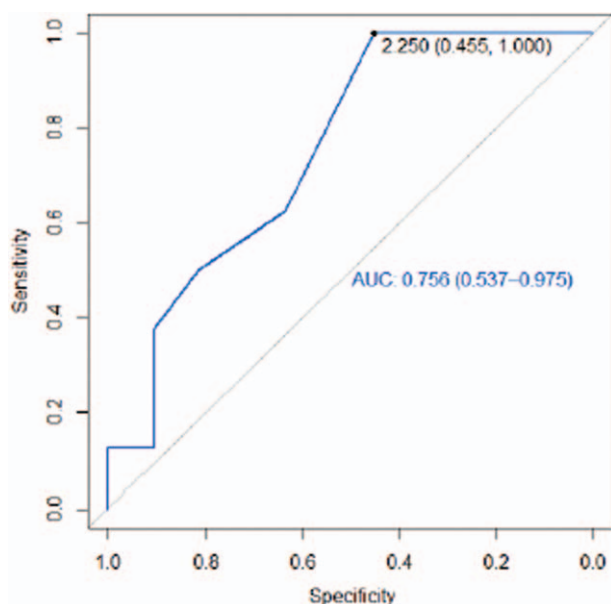


Figure 8. Receiver operating characteristic curve 12cm from the posterior elbow.

isotopic lymphography, which does not facilitate the visualization of the posterior or lateral regions of the extremities, where the edema usually begins, as reported by Mihara et al.^[11]

According to findings of a study by Akita et al,^[19] the presence of several patterns was verified in the same patient in the current study. Regarding the forms of presentation of the patterns in the anterior and posterior regions of the edematous limb, they coincided in 45% of the reference areas of study. The pattern that coincided most frequently was the splash pattern.

Narushima et al^[18] reported that lymphatic channels were not found in the palm, and in most cases, we did not identify any ICG pattern in our study.

The vessels in the region of the dorsum of the hand and wrist ascended linearly, as described by Yamamoto et al^[12] Although they did not describe the position of the limb during the examination; they could be referring to the region of the hand not supported on the stretcher, the dorsal region. This linear arrangement of the dorsal regions, which is a rectilinear trajectory converging towards the wrist, coincides with the anatomical organization of the superficial dorsal vessels of the hand described by Jean Claude Ferrandez.^[30]

The vessels of the posterior region of the forearm converge towards the anterior region, almost in their entirety, before reaching the flexure of the elbow.^[30] However, in the present study, this disposition could not be observed, as the anterior and posterior forearm regions coincided in a mild pathological splash fluoroscopic pattern.

Secondary lymphatic edema classifications have been published that consider the extent and severity of fluoroscopic patterns.^[22,29] The splash pattern has been observed in the more proximal regions of more recent edema. Considering that the splash pattern is a representation of an earlier and less severe dysfunction,^[6,18,22] the finding of this pattern in the more distal regions of the forearm could indicate a shorter time of evolution of the edema in these areas and in consequence, a better prognosis of its response to conventional treatment. We have hypothesized, based on the idea that secondary lymphedema progresses from proximal to distal zones,^[19] that the distal regions could present less evolved fluoroscopic patterns than the proximal ones, in which the dysfunction has been established for a longer period of time. The hypothesis that reflux patterns are present in the most proximal regions is in accordance with the findings of Yamamoto.^[12]

At the level of the elbow joint, as in the wrist, the anterior vessels were disposed more frequently, following a normal linear physiological pattern, coinciding with that described by Yamamoto et al.^[12] Immediately above the elbow joint, at 4 and 8 cm, the most frequent pattern observed in both the anterior and posterior regions was splashing.

Nevertheless, as the observation approached the most proximal regions of the limb, 12 and 16 cm above the elbow, it was increasingly difficult to visualize the presence of the tracer and to define a pattern. Regarding the main objective of this study (ie, determining the association between the perimetric difference and the presence of a better or worse pattern), the results show that there are 4 anatomical areas (wrist, elbow, and arm regions located 12 cm anterior and posterior above the epicondyle) showing perimetric differences between the healthy sides, which would allow for the discrimination between the probability of presenting a better or worse fluoroscopic pattern.

Therefore, in practical exploration, it is expected that those patients who present a difference of >2 cm at the level of the wrist

will more frequently present a more pathological pattern (stardust or diffuse).

A perimeter difference of up to 4.25 in the elbow and of up to 2.25 cm in the region located 12 cm above the elbow, are associated with the visualization of a better fluoroscopic pattern.

Lymphedema of the upper limb is 1 of the main complications experienced by patients undergoing breast cancer treatment. It is a chronic condition, in which unnecessary or excessive treatments should be avoided as Yamamoto et al argued.^[22] The best choice between the 2 currently possible strategies (conservative or surgical) should be made based on the knowledge of the clinical situation of edema. ICG lymphography allows us to know the functional situation of the lymphatic system of the limb from the analysis of the fluoroscopic patterns and to decide the most suitable therapeutic approach. The quantitative data of the perimetric increase in the extremity, a sign of system malfunction, could be extrapolated in certain edematous areas and related to the type of fluoroscopic pattern. There is a possibility of associating quantitative with qualitative information in the diagnosis of the clinical situation with the evolution or response of edema to treatment.

The advantages offered by ICG lymphography, such as safety,^[21] speed,^[11] a lower cost,^[19] and a lack of exposure to radiation,^[18] make this technique useful in the routine assessment of lymphedema and in the assessment of patients' response to physical treatment. The changes in the severity and extension of the fluoroscopic patterns would be considered positive indicators of the response to conventional treatment which are useful not only in the decision making based on the evidence (regarding the stabilization moment and treatment discharge), but also in choosing the timing and the clinical situation to explore other treatment options, such as a surgical approach.

Given that lymphatic reconstructive surgery can sometimes reverse the stardust fluoroscopic pattern,^[18] it would be interesting to know the changes that conventional therapy induces in fluoroscopic patterns. The portable handling of this tool would also allow for the verification of the changes in the distal regions, which are hardly observable with other imaging techniques. This would be of great help in the design of the lymphatic drainage sequence of the limb and gaining a better understanding of areas that need a more concrete and intensive intervention.

4.1. Limitations

The identification of patterns in the most proximal regions of the upper limb was limited. It is probable that a longer observation is required for the tracer to reach the more distal regions and to describe a pattern by ICG lymphography. In the present study, the observation was conducted at 90 minutes after the injection of the tracer, which seems to be insufficient to detect and describe the more proximal patterns of the axilla.

In addition, the sample size of our study was limited to 19 subjects as a result of technical difficulties during the time of the study. This size could seem of little statistical power, but the results obtained have been shown to be statistically significant, suggesting that there is a relationship between the perimetric increase and the ICG pattern. Other studies^[12,28] have been published, with the aim of verifying the relationship between the presence of ICG patterns and lymphedema assessment systems; but their sample sizes were also limited. New studies with larger sample sizes are needed to verify the results.

5. Conclusions

The type of fluoroscopic pattern observed by ICG lymphography in the anterior and posterior regions of the edematous extremities coincided in 45% of the cases. Moreover, 4 key anatomical areas (wrist, elbow, and the anterior and posterior arm regions, located 12 cm above the epicondyle) showed a relationship between the perimetric increase of the affected limb and the type of fluoroscopic pattern. The regions described would allow us to ascertain the probability of presenting a more or less affected fluoroscopic pattern, and to know the severity of lymphatic dysfunction.

Acknowledgments

This research team is grateful to the Management of the Gran Canaria Hospital Negrín, and the department heads of the Rehabilitation Service, Victor Manuel Sierra González and of the Vascular Surgery Service, Guido Volo Pérez. We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Author contributions

Conceptualization: M.E.M.-R. and E.M.M.-S.

Data curation: E.M.M.-R. and M.E.M.-S.

Formal Analysis: J.M.G.-M. and M.E.M.-R.

Investigation: M.E.M.-R. and A.M.-R.

Methodology: M.E.M.-R. and M.d.-l.-C.-A.

Project administration: M.E.M.-R.

Resources: J.M.G.-M. and M.E.M.-R.

Software: M.E.M.-R. and E.M.M.-S.

Supervision: M.E.M.-R. and M.d.-l.-C.-A.

Validation: E.M.M.-S. and M.d.-l.-C.-A.

Visualization: M.E.M.-R. and A.M.-R.

Writing – review & editing: M.E.M.-R., E.M.M.-S., and M.d.-l.-C.-A.

Writing original draft preparation: M.E.M.-R., E.M.M.-S., and M.d.-l.-C.-A.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

References

- [1] Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg* 2007;45:1016–21.
- [2] Arias A, Alvarez MJ. (2008) Tratamiento del linfedema. (Xunta de Galicia. Hospital Comarcal de Valdeorras). Available at: <https://studylib.es/doc/4516561/rehabilitaci%C3%B3n-del-linfedema> Accessed August, 15 2019.
- [3] Cuello-Villaverde E, Forner-Cordero I, Forner-Cordero A. Linfedema: métodos de medición y criterios diagnósticos. *Rehabilitación (Madr)* 2010;44:21–8.
- [4] Belgrado JP, Bracale P, Bates J, et al. Lymphoedema: what can be measured and how overview. *Eur J Lymphology Relat Probl* 2010;21:3.
- [5] Tassenoy A, De Mey J, De Ridder F, et al. Postmastectomy lymphoedema: different patterns of fluid distribution visualised by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging. *Physiotherapy* 2011;97:234–43.
- [6] Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, et al. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:314e–21e.
- [7] Mihara M, Hara H, Kikuchi K, et al. Scarless lymphatic venous anastomosis for latent and early stage lymphoedema using indocyanine

- green lymphography and non-invasive instruments for visualizing subcutaneous vein. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:1551–8.
- [8] Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:221–6.
- [9] Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg* 2004;187:69–72.
- [10] Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986;73:580–4.
- [11] Mihara M, Hara H, Narushima M, et al. Indocyanine green lymphography is superior to lymphoscintigraphy in imaging diagnosis of secondary lymphedema of the lower limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1:194–201.
- [12] Yamamoto T, Yamamoto N, Doi K, et al. Indocyanine green enhanced lymphography for upper extremity lymphedema: a novel severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:941–7.
- [13] Akita S, Mitsukawa N, Rikihisa N, et al. Early diagnosis and risk factors for lymphedema following lymph node dissection for gynecologic cancer. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:283–90.
- [14] Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema: lymphedema treatment and prevention. *CA Cancer J Clin* 2015;65:55–81.
- [15] Mihara M, Seki Y, Hara H, et al. Predictive lymphatic mapping: a method for mapping lymphatic channels in patients with advanced unilateral lymphedema using indocyanine green lymphography. *Ann Plast Surg* 2014;72:706–10.
- [16] Tashiro K, Yamashita S, Saito T, et al. Proximal and distal patterns: different spreading patterns of indocyanine green lymphography in secondary lower extremity lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:368–75.
- [17] Chowdhry M, Rozen WM, Griffiths M. Lymphatic mapping and preoperative imaging in the management of post-mastectomy lymphoedema. *Gland Surg* 2016;5:187–96.
- [18] Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, et al. Indocyanine green lymphography findings in limb lymphedema. *J Reconstr Microsurg* 2015;32:72–9.
- [19] Akita S, Mitsukawa N, Kazama T, et al. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:792–8.
- [20] Tashiro K, Shibata T, Mito D, et al. Indocyanine green lymphographic signs of lymphatic collateral formation in lower extremity lymphedema after cancer resection. *Ann Plast Surg* 2016;77(2.):
- [21] Rasmussen JC, Kwon S, Sevick-Muraca EM, et al. The role of lymphatics in cancer as assessed by near-infrared fluorescence imaging. *Ann Biomed Eng* 2012;40:408–21.
- [22] Yamamoto T, Narushima M, Doi K, 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;127:1979–86.
- [23] Liu H-L, Pang S-Y, Chan Y-W. The use of a microscope with near-infrared imaging function in indocyanine green lymphography and lymphaticovenous anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:231–6.
- [24] Tan I-C, Maus EA, Rasmussen JC, et al. Assessment of lymphatic contractile function after manual lymphatic drainage using near-infrared fluorescence imaging. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:756–64.
- [25] Bernas MJ, Witte CL, Witte MH. The Diagnosis and treatment of peripheral lymphedema draft revision of the 1995 consensus document of the International Society of Lymphology Executive Committee for Discussion at the September 3-7, 2001, XVIII International Congress of Lymphology in Geno. *Lymphology* 2001;34:84–91.
- [26] Ferrandez JC, Theys S, Bouchet JY. *Reeducación de Los Edemas de Los Miembros Inferiores*, 1st ed.; Barcelona (Spain): Masson; 2002; 116–121.
- [27] Mortimer PS. Investigation and management of lymphoedema. *Vasc Med Rev* 1990;1:1–20.
- [28] Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, et al. Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:230–6.
- [29] Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, et al. Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling. *Ann Plast Surg* 2007;58:652–5.
- [30] Ferrandez JC. *El Sistema Linfático: Historia, Iconografía e Implicaciones Fisioterapéuticas*; Madrid (Spain): Panamericana; 2006; 39-70.

11.4 Anexo 4. Hoja de registro individual para la recogida de variables .

1. VALORACIÓN CLÍNICA, FÍSICA Y FUNCIONAL.

Nº CONTROL: _____ FECHA DE VALORACION ____/____/____

I.- DATOS PERSONALES:

NOMBRE Y APELLIDOS: _____

Nº HC: _____ FECHA NACIMIENTO ____/____/____ EDAD _____

TELEFONOS FIJO: _____/MÓVIL: _____

SITUACION LABORAL:

ACTIVA

ILT

DESEMPLEO

JUBILADA

2.- DATOS CLÍNICOS:

2.1. TIPO TUMOR:

LOBULILLAR IN SITU

LOBULILLAR INFILTRANTE

DUCTAL IN SITU O INTRADUCTAL

DUCTAL INFILTRANTE

DUCTO- LOBULILLAR INFILTRANTE

2.2. ESTADIAJE CLÍNICO DEL TUMOR: T ____ N ____ M ____

2.3. FECHA DE INTERVENCION QUIRURGICA: ____/____/____

2.4. TIEMPO TRASCURRIDO DESDE LA INTERVENCIÓN: (MESES): _____

2.5 CIRUGÍA EN MAMA:

CONSERVADORA

MASTECTOMÍA

2.6 CIRUGÍA AXILA:

LINFADECTOMÍA PARCIAL AXILAR

BSGC

2.7 N° GANGLIOS EXTIRPADOS: _____

2.8 N° GANGLIOS POSITIVOS: _____

2.9 COMPLICACIONES TRAS CIRUGÍA:

SEROMA

INFECCIÓN

SD.WEB

DOLOR INCAPACITANTE: SI NO DURACIÓN: _____

2.10 TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS:

2.10.1.- QUIMIOTERAPIA:

NEOADYUVANTE

ADYUVANTE

NO

2.10.2 - RADIOTERAPIA:

SI NO

2.10.2.1 AREA RADIADA:

LECHO TUMORAL

AXILA

SUPRACLAVICULAR

ESPALDA

2.10.3. HORMONOTERAPIA:

SI NO

VALORACIÓN FÍSICA Y FUNCIONAL:

PESO: _____

ALTURA: _____

IMC: _____

INFRAPESO: <18.50

NORMOPESO: 18,5 y 24,99

SOBREPESO: 25 y 29,9

OBESO: >30

DOMINANCIA: DIESTRO ZURDO AMBIDIESTRO

VALORACIÓN CLÍNICA DEL LINFEDEMA:

MIEMBRO AFECTO:

- DERECHO
- IZQUIERDO

FECHA APARICIÓN EDEMA: _____

TIEMPO EVOLUCIÓN DEL EDEMA:

- < 3 MESES
- DE 3- 6 MESES
- DE 6 A 12 MESES
- >1 AÑO

POSIBLE CAUSA DESENCADENANTE DEL EDEMA:

- NO CONOCIDO
- TRAUMA
- INFECCIÓN
- ESFUERZO

FIBROSIS: (PUEDE SEÑALAR MÁS DE UN ÁREA)

- MANO ANTEBRAZO CODO BRAZO
- NO

FOVEA:

SI

NO

ESTADIAJE DEL EDEMA (REVERSIBILIDAD)

ESPONTÁNEAMENTE REVERSIBLE

ESPONTÁNEAMENTE IRREVERSIBLE

ELEFANTIASIS

CIRCOMETRIA CIRCUNFERENCIAL

VALORACIÓN INICIAL

FIN TTO. INTENSIVO

FECHA: _____

FECHA: _____

	MIEMBRO SANO	MIEMBRO AFECTO		MIEMBRO SANO	MIEMBRO AFECTO
DEDOS			DEDOS		
MTCF			MTCF		
MUÑECA			MUÑECA		
4 CM			4 CM		
8 CM			8 CM		
12 CM			12 CM		
16 CM			16 CM		
20 CM			20 CM		
CODO			CODO		
4 CM			4 CM		
8 CM			8 CM		
12 CM			12 CM		
16 CM			16 CM		
20 CM			20 CM		

VOLUMETRIA:

VOLUMEN TOTAL MIEMBRO SANO (ml): _____

VOLUMEN TOTAL MIEMBRO AFECTO AL INICIO (ml): _____

PORCENTAJE DE GRAVEDAD DEL EDEMA (%) :

LEVE (10-20%)

MODERADO (21-40%)

GRAVE (>40%)

VOLUMEN TOTAL MIEMBRO AFECTO TRAS TRATAMIENTO (ml): _____

PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DEL EDEMA (%): _____

PORCENTAJE DE EDEMA RESIDUAL: _____

CONTROL DE LA REALIZACIÓN DE LA PAUTA DE EJERCICIOS: (ANOTAR SI/NO)

PRIMERA SEMANA		SEGUNDA SEMANA		TERCERA SEMANA	
TRAS SESION	EN CASA	TRAS SESION	EN CASA	TRAS SESION	EN CASA

11.5 Anexo 5: Hoja de consentimiento informado.



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



ANEXO IV

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

TÍTULO: “Utilidad de la Fluoroscopia con Indocianina verde en el diagnóstico y tratamiento del linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cáncer de mama”

Estimado/a Señor/a:

Su médico le ha solicitado, participar en este estudio, ahora y en cumplimiento de la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre “Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica” reiteramos la explicación dada verbalmente, ahora, por escrito con objeto de que nos autorice a incluirlo en el mismo. Es importante que usted conozca y entienda la finalidad y los procedimientos llevados a cabo en este estudio, lea atentamente esta información y no dude en preguntar todas aquellas cuestiones que no le queden claras.

ANTECEDENTES

La Fluoroscopia es una técnica de imagen usada en medicina para obtener imágenes mediante el uso de una cámara y la inyección de una sustancia que permite, en tiempo real de las estructuras internas de los pacientes

La Fluoroscopia con ICG se ha utilizado en medicina para el mapeo sistema linfático intraoperatorio en pacientes con cáncer de mama, digestivo, ginecológico, y dermatológico y en el estudio de enfermedades del corazón, ojos, hígado , etc.

En el estudio del linfedema el estudio fluoroscópico permite tomar imágenes de los linfáticos directamente, estudiar el trazado del mapa linfático tras la resección de los ganglios axilares, la estadificación del edema, la evaluación de la función linfática y su mejora tras técnicas de drenaje linfático manual.

La sustancia que es inyectada bajo la piel, para el estudio del sistema linfático es la Indocianina verde, que es un colorante que una vez inyectado penetra rápidamente en

los vasos linfáticos. A través de una cámara podrán estudiarse la situación del sistema linfático y las características del linfedema.



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



OBEJTIVO DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este estudio es demostrar la utilidad de la Fluoroscopia con Indocianina verde en el diagnóstico y tratamiento del linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cáncer de mama.

La utilización de esta técnica, respecto al diagnóstico del linfedema, podría ofrecer información detallada para el diagnóstico del estado del sistema linfático, tras el tratamiento de cáncer de mama y la situación del edema, así como comprobar la eficacia del tratamiento de Fisioterapia.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Para el estudio se le inyectará, en condiciones de asepsia adecuadas, bajo la piel la Indocianina verde en el espacio entre el segundo y tercer dedo de la mano del linfedema. Tras unos minutos de la inyección, y tras los ajustes convenientes de la unidad de camera de video filmará la cara anterior y posterior del brazo y se tomarán imágenes fotográficas para ver con detalle las características del linfedema y el ascenso del material fluoroscópico a través de las distintas vías linfáticas disponibles tras el tratamiento de cáncer de mama. Todas estas imágenes se grabarán en la unidad de control para un análisis posterior.

Este estudio se realizará en dos ocasiones, antes y después de un ciclo de sesiones de tratamiento de fisioterapia.

Complicaciones más frecuentes:

Molestias locales en la zona de la punción (hematoma, molestias), que ceden en pocas horas.

Síncope vasovagal. Es un mareo que suele darse en ciertas personas en determinadas situaciones (visión de sangre, punciones, dolor...) y se acompaña de sensación de calor, sudor, palidez y desvanecimiento. Deberá avisarse si nota estos síntomas. No es grave y cede espontáneamente.



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



Complicaciones muy poco frecuentes: (1 caso entre 40.000)

Puede en casos extremadamente raros causar náuseas y reacciones anafilácticas o anafilácticas con una incidencia de aproximadamente 1: 40.000. Los síntomas son: agitación, prurito, urticaria, aceleración de la frecuencia cardíaca, la caída de la presión arterial y sensación de falta de aire.

Contraindicaciones para participar en el estudio

No pueden participar en este estudio pacientes alérgicos al yodo, ni pacientes con trastornos de la coagulación (ej. Hemofílicos o pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda).

RIESGOS DEL ESTUDIO

Salvo los descritos anteriormente, como complicaciones , este estudio no supone riesgo para su salud.

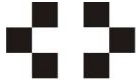
OBLIGACIONES

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna. . Usted puede negarse a participar. Así mismo podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin que de ello, se derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que Usted tiene derecho.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a conocer si la utilización de esta técnica de imagen es útil para el diagnóstico y tratamiento del linfedema tras el tratamiento de cáncer de mama. Esta información podrá ser aprovechada en su propia salud.

Usted será informado de todos los avances o nuevos descubrimientos que se realicen durante el curso de esta investigación que puedan influir en su salud.



**Servicio
Canario de la Salud**

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



CONFIDENCIALIDAD

Siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, Protección de datos de carácter personal y el RD 1720/2007 de 21 de diciembre y el resto de legislación aplicable, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados únicamente para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento los datos de su identificación. Todas las personas que forman parte del equipo investigador están obligadas a mantener el secreto profesional.

COMITÉS ÉTICOS

Del presente protocolo de estudio ha tenido conocimiento el Comité de Ética en la Investigación/ Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) de ese hospital.



**Servicio
Canario de la Salud**

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



DECLARACIÓN

D/DÑA:.....

con D.N.I.

Mediante el presente documento **DOY MI AUTORIZACIÓN** para participar en este estudio

- He leído la información y he podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevarán a cabo en el estudio.
- Considero que la información recibida es suficiente y la comprendo.
- Entiendo que no hay garantías de los resultados, dada la naturaleza médica.
- He hablado con el Dr.:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.
- Autorizo al médico a realizar cualquiera de las maniobras o procedimientos distintos a los mencionados en esta autorización , en caso de que surjan situaciones inesperadas o se produzcan hallazgos no conocidos anteriormente
- Doy mi consentimiento para que se puedan llevar a cabo fotografías, cintas de vídeo o cualquier información relevante a la exploración con fines didácticos y científicos, así como a que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas o científicas, entendiendo que mi nombre no será publicado, el material no será utilizado para publicidad o embalaje y que el material no será utilizado fuera de contexto.

Y para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído y comprendido, y por mi propia voluntad.

En Las Palmas de Gran Canaria, a....de.....de.....

Firma del Participante



**Servicio
Canario de la Salud**

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



D/D^o, con DNI
....., soy testigo de que:
D/D^{ña}..... con DNI.....

Ha leído la información y ha podido hacer preguntas sobre la misma,
entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio.

En Las Palmas de Gran Canaria, a....de.....de.....

Firma del Testigo.














11.6 Anexo 6: Tabla de ejercicios.

EJERCICIOS DE MIEMBROS SUPERIORES PARA PREVENIR EL LINFEDEMA:

Deben realizarse 2-3 veces al día, despacio, con una duración máxima de 30 minutos. Pueden realizarse sentada en una silla y es recomendable hacerlos con la prenda de contención.

1º EJERCICIOS RESPIRATORIOS: la paciente estará echada, con los brazos bajados y apoyados sobre la cama.
 -Inspiración: coger todo el aire que se puede por la nariz, elevando el abdomen.
 -Expiración: ir expulsando el aire lentamente por la boca, descendiendo el abdomen.
 Repetir este proceso tres veces.

2º EJERCICIOS DE CUELLO Y MIEMBROS SUPERIORES: sentada o de pie, realizar entre 5 y 20 repeticiones de cada uno. Es recomendable realizarlos con ambos miembros, no sólo con el afectado.

Ejercicios simples			
 Llevar la cabeza hacia delante.	 Girar la cabeza a derecha e izquierda.	 Realizar elevaciones con ambos hombros.	 Realizar giros con ambos hombros.
 "Nadar a brazos" en el aire.		 Flexionar y extender los brazos al mismo tiempo. En la posición de flexión con la mano cerrada. En la posición de extensión con la mano abierta.	
 Realizar gesto de saludo con las manos.	 "Bombilla". Enroscar y desenroscar con cada mano alternativamente.	 Simular coger el hilo de una vena y estirar alternativamente con ambas manos. Luego efectuar la acción de ondear.	
 Realizar giros con ambas muñecas.	 Cruzar ambas manos en posición de oración y apretar.	 Abrir y cerrar los dedos de la mano "haciendo un puño". Los brazos deberán permanecer estirados a la altura de los hombros.	 Llevar cada dedo de la mano individualmente hacia el pulgar, haciendo pinza y apretando.

Ejercicios para el linfedema de miembro superior. Página 1.

11.7 Anexo 7: Documento del Comité ético del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín



Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Calle de la Ballena, s/n
35019 Las Palmas de Gran Canaria



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN/COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña María Dolores Fiuza Pérez, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

CERTIFICA:

Que este Comité, según consta en el **Acta 01/2017** de fecha 17 de febrero de 2016 ha evaluado la propuesta del promotor: **María Elena Medina Rodríguez, Investigación Independiente**, para que se realice el estudio titulado:

“Utilidad de la Fluoroscopia con Indocianina verde en el diagnostico y tratamiento de linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cancer de mana”

Promotor: Investigación Independiente

Código CEIC Negrín: 170022

Protocolo: : Versión inicial de fecha 17 de Enero/2017

Hoja de Información al Paciente y Documento de Consentimiento Informado Versión inicial de fecha 17 de Enero/2017

Investigador Principal: Maria Elena Medina Rodriguez. Rehabilitacion

Y considera que:

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

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

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento.

El investigador y su equipo se comprometen a cumplir las recomendaciones y directrices de Buena Práctica Clínica aplicables a este tipo de estudios y la Declaración de Helsinki actualizada.

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

Asimismo, este Comité **ACEPTA** que dicho estudio sea realizado por la **Dra Maria Elena Medina Rodriguez** . del servicio de Rehabilitacion del H. U. de Gran Canaria Dr. Negrín, como Investigador Principal.

Que este Comité, tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).



Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Comité de Ética de la Investigación. CEI
Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos. CEIm
Secretaria Técnica M^a Dolores Fiuza Pérez
ceichugcdn.scs@gobiernodecanarias.org
Unidad de Investigación
Barranco de la Ballena, S/N
35019 Las Palmas de Gran Canaria
Telf.:928 44 90 71 Fax.: 928 44 98 05

Con la elevación de este Dictamen a la Dirección Gerencia de este Centro para valoración de su Conformidad, terminan las acciones competencia de este CEI/CEIm sobre su estudio.

Que en dicha reunión se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que, en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, dicho miembro no participa en la evaluación ni el dictamen del propio protocolo.

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria, a 3 de marzo de 2017



La Secretaria Técnica

Fdo.: Dra. María Dolores Fluza Pérez



Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Comité de Ética de la Investigación. CEI
Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos. CEIm
Secretaria Técnica M^a Dolores Fluza Pérez
ceichugcdn.scs@gobiernodecanarias.org
Unidad de Investigación
Barranco de la Ballena, S/N
35019 Las Palmas de Gran Canaria
Telf.: 928 44 90 71 Fax.: 928 44 98 05



Servicio
Canario de la Salud



ANEXO I:

La Composición actual del Comité es la siguiente:

PRESIDENTE: D^o Antonio García Quintana (F.E.A. Cardiología)

VICEPRESIDENTE: D^o Daniel López Fernández (Fisioterapeuta)

SECRETARIA TÉCNICA: D^a M^a Dolores Fiuza Pérez (F.E.A. Epidemióloga Clínica)

VOCALES:

D^o. Jorge Solé Violán (F.E.A. Medicina Intensiva)

D^a. Silvia De La Iglesia Iñigo (F.E.A. Hematología)

D^a. Elísabet Guerra Hernández (F.E.A. Anestesiología y Reanimación)

D^o. Jorge Arencibia Borrego (F.E.A. Medicina Interna)

D^o. Félix Isidro López Blanco (Farmacólogo Clínico Facultad de Medicina)

D^o. David Aguiar Bujanda (F.E.A. Oncología Médica)

D^a. María Cruz Morón Molina (D.U.E. Enfermera)

D^a. Marina Díaz Pestano (F.E.A. Farmacia)

D^a. Rita Gutiérrez Gil (Asesoría Jurídica)

D^a. María Asunción Acosta Mérida (F.E.A. Cirugía General)

D^o. Francisco José Navarro Vázquez (F.E.A. Técnico de Salud Pública de Atención Primaria)

D^a. Fuensanta León Amador (Representante Asociación de Pacientes)

D^o. Jesús María González Martín (Estadístico)



Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Comité de Ética de la Investigación. CEI

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos. CEIm

Secretaria Técnica M^a Dolores Fiuza Pérez

ceichugcdn.scs@gobiernodecanarias.org

Unidad de Investigación

Barranco de la Ballena, S/N

35019 Las Palmas de Gran Canaria

Tel.:928 44 90 71 Fax.: 928 44 98 05

11.8 Anexo 8. Resolución de la Agencia Española del Medicamento



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D^a M^a ELENA MEDINA RODRÍGUEZ
HOSP. GRAL. DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN
SERVICIO DE REHABILITACIÓN
PLAZA BARRANCO DE LA BALLENA S/N
35012 – LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**

Fecha: 3 de abril de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO INDOCIANINA

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado **“Utilidad de la Fluoroscopia con indocianina verde en el diagnóstico y tratamiento del linfedema de miembro superior secundario a cáncer de mama”**.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 5603 / RG 10361
Fecha: 05/04/2017 12:43:36

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a M^a ELENA MEDINA RODRÍGUEZ

Vista la solicitud formulada con fecha 9 de febrero de 2017, por **D^a M^a ELENA MEDINA RODRÍGUEZ**, para la clasificación del estudio titulado **“Utilidad de la Fluoroscopia con indocianina verde en el diagnóstico y tratamiento del linfedema de miembro superior secundario a cáncer de mama”**. y cuyo promotor es **M^a Elena Medina Rodríguez**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **22 de febrero de 2017**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio no observacional sin medicamentos”**

A la realización de este estudio le resultará aplicable lo dispuesto la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽²⁾

Madrid, a 3 de abril de 2017

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

11.9. Anexo 9. Anexos del Artículo 2. “Changes in Indocyanine Green Lymphography Patterns after Physical Treatment in Secondary Upper Limb Lymphedema

Table 1. Evolution of the ICG pattern in the anterior (ANT) and posterior (POST) regions of the hand and wrist at baseline (B) and after the Physiotherapy (A) treatment, in the 10 subjects under study.

ID	PALM OF HAND			BACK OF HAND			ANTERIOR WRIST			POSTERIOR WRIST		
	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹
1	0	0	RU	1	1	RU	0	0	RU	1	1	RU
2	0	0	RU	1	1	RU	0	0	RU	1	1	RU
3	0	1	NVa	1	1	RU	0	1	NVa	1	1	RU
4	0	0	RU	1	1	RU	1	0	NVa	1	1	RU
5	1	1	RU	4	1	I	4	1	I	4	2	I
6	0	0	RU	1	1	RU	4	1	I	1	1	RU
7	4	3	I	4	4	RU	3	3	RU	4	2	I
8	0	0	RU	4	1	I	4	4	RU	4	2	I
9	0	0	RU	1	1	RU	4	1	I	1	1	RU
10	4	0	NVa	3	1	I	4	2	I	2	3	W

(0) Not observed, (1) linear pattern, (2) splash pattern, (3) stardust pattern, (4) diffuse pattern; EV¹: Evolution of the pattern.. RU: remained unchanged., NVa: Not valuable, I: improved, P: worsened.

Table 2. Evolution of the ICG pattern in the anterior (ANT) and posterior (POST) regions of the forearm (at 4, 8, 12 and 16 cm of the wrist) at baseline (B) and after Physiotherapy treatment (A) in the ten subjects studied.

BD	To 4 cm of the wrist. Ant			To 4 cm of the wrist... Post.			To 8 cm of the wrist. Ant.			To 8 cm of the wrist. Post.			To 12 cm of the wrist. Ant.			To 12 cm of the wrist... Post.			To 16 cm of the wrist. Ant.			To 16 cm of the wrist. Post.		
	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹	B	A	EV ¹
1	0	0	RU	2	0	NVa	4	0	NVa	4	0	NVa	2	0	NVa	4	0	NVa	2	0	NVa	2	0	NVa
2	0	1	NVa	1	1	RU	0	0	RU	1	0	NVa	0	0	RU	1	0	NVa	4	0	NVa	4	0	NVa
3	0	1	NVa	4	1	I	4	1	I	1	1	RU	4	1	I	1	1	RU	2	1	I	1	1	RU
4	4	4	RU	3	1	I	2	4	W	3	3	RU	2	4	W	2	1	I	2	3	W	2	1	I
5	3	4	W	4	2	I	3	4	W	3	2	I	3	2	I	3	4	W	3	4	W	3	4	W
6	0	1	NVa	1	1	RU	3	3	RU	3	1	I	3	3	RU	3	1	M	0	2	NVa	3	1	I
7	3	3	RU	4	2	I	3	3	RU	4	2	I	3	2	M	2	2	RU	3	2	MI	2	0	NVa
8	4	4	RU	2	2	RU	2	4	W	2	2	RU	2	2	RU	2	2	RU	1	2	W	1	2	W
9	2	2	RU	1	1	RU	2	2	RU	2	2	RU	4	2	I	1	1	RU	1	1	RU	1	1	RU
10	3	2	I	4	4	RU	1	0	NVa	2	0	NVa	0	1	NVa	0	2	NVa	2	1	I	0	0	RU

(0) Not observed pattern, (1) linear pattern, (2) splash pattern, (3) stardust pattern, (4) diffuse pattern; EV¹: Evolution of the pattern.. RU: remained unchanged., NVa: Not valuable, I: improved, P: worsened.

Table 3. Evolution of the ICG pattern in the anterior (ANT) and posterior (POST) regions of the elbow to the armpit (at 4, 8, 12 and 16 cm. over the elbow) at baseline (B) and after the Physiotherapy treatment (A) in the ten subjects studied

ID	Elbow Ant.			Elbow Post.			To 4 cm over elbow Ant.			To 4 cm over elbow Post.			To 8 cm over elbow Ant.			To 8 over elbow Post.			To 12 cm over elbow Ant.			To 12 cm over elbow Post.			To 16 cm over elbow Ant.			To 16 cm over elbow Post.		
	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l	B	A	EV ^l
1	0	0	RU	2	1	I	3	2	M	2	2	RU	3	2	I	2	2	RU	3	2	M	4	2	I	4	0	NVa	4	2	I
2	2	2	RU	4	4	RU	2	2	RU	2	2	RU	2	2	RU	2	2	RU	2	2	RU	2	0	NVa	2	2	RU	2	0	NVa
3	1	1	RU	4	2	I	1	1	RU	1	1	RU	2	1	I	1	1	RU	1	1	RU	2	1	I	1	1	RU	2	1	I
4	2	1	I	2	1	I	2	2	RU	3	1	I	3	2	I	3	2	I	3	0	NVa	3	2	I	3	0	NVa	2	2	RU
5	0	4	NVa	3	3	RU	2	4	W	3	3	RU	2	4	W	3	4	W	2	0	NVa	4	0	NVa	0	0	RU	0	0	RU
6	1	1	RU	0	0	RU	3	2	M	0	2	NVa	3	2	I	0	0	RU	3	3	RU	0	0	RU	3	3	RU	0	0	RU
7	1	0	NVa	2	1	I	1	0	NVa	0	4	NVa	1	0	NVa	0	0	RU	1	0	NVa	0	0	RU	1	0	NVa	0	0	RU
8	4	0	NVa	4	2	I	0	0	RU	3	2	I	4	0	NVa	4	2	I	4	0	NVa	4	2	I	4	0	NVa	0	0	RU
9	1	1	RU	2	1	I	1	0	NVa	4	1	I	1	0	NVa	0	0	RU	0	0	RU	0	0	RU	0	0	RU	0	0	RU
10	2	2	RU	4	4	RU	2	2	RU	2	2	RU	0	0	RU	0	2	NVa	0	0	RU	4	2	I	0	0	RU	4	4	RU

(0) Not observed, (1) linear pattern, (2) splash pattern, (3) stardust pattern, (4) diffuse pattern; EVI: Evolution of the pattern.. RU: remained unchanged., NVa: Not valuable, I: improved, P: worsened.

Table 4. Results in absolute frequencies of the changes of ICG pattern in the body regions assessed, after the Physiotherapy treatment.

BODY REGION		ABSOLUTE FREQUENCIES OF THE CHANGES IN THE PATTERNS										
		IMPROVED						WORSENE				
		4 to 3	4 to 2	4 to 1	3 to 2	3 to 1	2 to 1	3 to 4	2 to 4	2 to 3	1 to 2	
HAND	PALM	1										
	BACK			2		1						
WRIST	ANT		1	3								
	POST		3							1		
FOREARM	To 4 cm. over the wrist	ANT				1			1			
		POST		2	1		1					
	To 8 cm. over the wrist	ANT			1				1	2		
		POST		1		1	1					
	To 12 cm. over the wrist	ANT		1	1	2				1		
		POST					1	1	1			
	To 16 cm. over the wrist	ANT				1		2	1		1	1
		POST					1	1	1			1
ELBOW	ANT						1					
	POST		2				4					
ARM	To 4 cm. over elbow	ANT				2				1		
		POST			1	1	1					
	To 8 cm. over elbow	ANT				3		1		1		
		POST		1		1			1			
	To 12 cm. over elbow	ANT				1						
		POST		3		1		1				
	To 16 cm. over elbow	ANT										
		POST				1		1				
TOTAL (ABSOLUTE FREQUENCIES)		1	14	9	15	6	12	6	5	2	2	

(1) linear pattern, (2) splash pattern, (3) stardust pattern, (4) diffuse pattern

