



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

**TEMA: ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA
POBLACIÓN GERIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE LINFEDEMA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO**

FORMA DE TITULACIÓN: TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FISIOTERAPIA

P R E S E N T A:

ABRAHAM OSIEL MURILLO MORENO

TUTOR: LIC. IRMA ILEANA AGUILAR CABELLO

ASESOR: DRA. VERÓNICA CEDILLO COMPEAN

LEÓN. GTO

2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México, por haber ampliado mis horizontes, mis conocimientos, mis relaciones personales, mis habilidades, mi autoconocimiento y por darme la oportunidad y las herramientas para ser un mejor individuo, orgulloso de representar a mi universidad en cualquier ámbito de mi vida personal y profesional, eternamente agradecido con mi Universidad, la cual portaré con orgullo a cualquier lugar que vaya.

Al Instituto Nacional de Cancerología de México, el cual fue mi hogar durante uno de los años más maravillosos de mi vida, por haberme enseñado un mundo que desconocía, cruzado en mi vida a personas increíbles que me dejaron huella y aprendizaje invaluable y obligarme a explotar la mejor versión de mi mismo hasta ahora, INCAN siempre sonreiré al recordar las memorias que viví dentro de tus instalaciones.

Al gobierno del estado de Guanajuato por llevar la mejor universidad del país a suelo leonés y brindarle la oportunidad y las herramientas a más jóvenes de lograr sus metas y sueños.

A la Dra. Verónica Cedillo por haber visto en mí algo que yo no veía y abrirme las puertas del Instituto, gracias a usted conocí personas increíbles que me hicieron sentir en casa aún estando lejos de mi hogar.

A mi tutora, la Lic. Ileana Aguilar, por haberme apoyado en este proyecto, guiado a través del proceso, brindarme su amistad y su tiempo.

A mis padres, Lidia y Héctor por haber estado conmigo desde el inicio de mi vida y forjarme los valores y principios que hoy practico, su cariño y amor incondicional me han llevado a hacer cosas que nunca creí que haría, gracias por apoyarme en mis decisiones y guiarme en la vida, no tengo palabras suficientes para expresar lo mucho que les agradezco, los amo.

DEDICATORIAS

A ti Monse, por ser una amiga incondicional, apoyarme en los momentos más difíciles, brindarme una amistad sincera y momentos de alegría y risa incontables, alentarme a darlo todo en la carrera y llenarme de conocimientos.

A ti Adriana, porque estuviste conmigo cuando creía que ni siquiera Dios estaba a mi lado, por haberme visto en el peor momentos de mi vida y seguir ahí para darme fuerzas y levantarme, por esos ratos amenos de felicidad, esos consejos incontables y valiosos.

A ti América, por brindarme una amistad sincera, tu paciencia para explicarme lo que no comprendía, ser siempre un oído para mis problemas y una boca para los consejos, un hombro para llorar y unos brazos para abrazar.

A ti Zaira, por discusiones infinitas que siempre llevaban a risas y pensamientos profundos, por estar ahí a cada momento, mostrarme una perspectiva de la vida distinta y disfrutar tu compañía.

A ti Diana, por tu incondicional cariño hacia mí, por esos momentos mágicos en mis cumpleaños, favores infinitos y miles de risas y bromas, un amistad como la tuya es un tesoro que vale más cada día que pasa.

A ti Brenda, por acompañarme a hacer muchas actividades, por esas conversaciones interesantes, te admiro por tu astucia y perseverancia, por ser mi motor cuando las cosas no marchaban como quería.

A ti Isabella, por hacer mis días más alegres, recobrar la vitalidad de mi vida, abrirme las puertas de tu casa, dibujar una sonrisa en mi cara y hacerme segunda en las miles de tonterías que decía.

A ti China, por ser una persona diferente y compartir tus intereses con los míos, conocerte me llevó a saber que ser diferente no es malo, es increíble.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| • RESUMEN | 5 |
| • CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN | 6 |
| • CAPITULO II. MARCO TEÓRICO | 7 |
| 2.1 SISTEMA LINFÁTICO | 7 |
| 2.2 CÁNCER | 13 |
| 2.3 CÁNCER DE MAMA | 18 |
| 2.4 LINFEDEMA | 25 |
| • CAPITULO III. ANTECEDENTES | 30 |
| • CAPITULO IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 31 |
| 4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 32 |
| • CAPITULO V. JUSTIFICACIÓN | 32 |
| • CAPITULO VI. OBJETIVO | 33 |
| 6.1 OBJETIVO GENERAL | 33 |
| 6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS | 33 |
| • CAPITULO VII. METODOLOGÍA | 34 |
| 7.1 MUESTRA | 34 |
| 7.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN | 34 |
| 7.3 PROCEDIMIENTO | 35 |
| • CAPITULO VIII. RESULTADOS | 36 |
| • CAPITULO IX. DISCUSIÓN | 44 |
| • CAPITULO X. CONCLUSIÓN | 46 |
| • BIBLIOGRAFÍA | 47 |

RESUMEN

Introducción. Mundialmente el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado en mujeres, con un estimado de 1.38 millones de casos nuevos por año. Existen 458,000 muertes por año a causa de este cáncer alrededor del mundo. Los diferentes tipos de tratamiento para combatir esta enfermedad tienen como objetivo preservar la vida del individuo, pero a la vez conllevan consecuencias irreversibles que comprometen la calidad de vida, una de ellas, la más común en pacientes a quienes se les realiza mastectomía es el linfedema, el cual es la acumulación de líquido linfático en la extremidad del hemicuerpo donde se realizó la cirugía, que causa afecciones a la movilidad de la extremidad junto con otros signos y síntomas que merman la calidad de vida del paciente, este mismo puede llegar a desencadenar complicaciones mayores si no es tratado adecuadamente. La terapia descompresiva compleja (TDC) es una modalidad terapéutica que incluye diversos factores y que se basa primordialmente en vendajes multicapas con la finalidad de reestablecer el equilibrio de presiones que se ejercen en el sistema linfático. **Objetivo.** Determinar los cambios en el volumen linfático de las extremidades superiores y las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes geriátricas que se sometieron a tratamiento descompresivo complejo dentro del Instituto Nacional de Cancerología de México mediante la recopilación de datos de las historias clínicas de dicha población. **Metodología.** Este estudio describió las características de la población descrita mediante la recolección de datos relevantes para la evaluación de la progresión del estadio del linfedema por medio de los registros en los archivos clínicos, este estudio se clasifica como: descriptivo y longitudinal. **Resultados.** Se observó una tendencia al aumento de características como el número de ganglios retirados, dosificación de radioterapia y disección de mayor número de ganglios linfáticos, al igual que una estabilidad e inclusive disminución de medidas de volumen linfático de la extremidad afectada. **Conclusión.** Con este estudio se logró identificar las características clínicas del grupo etario analizado que afectan la respuesta a la terapia descompresiva compleja y evolución del linfedema tras ser sometido a este tratamiento, con lo cual se puede concluir que los cambios esperados en el envejecimiento del sistema linfático son factor importante para la eficacia de la TDC, aunado a los cambios a nivel circulatorio y a los factores de riesgo relacionados directamente con el desencadenamiento del linfedema.

Capítulo I. INTRODUCCIÓN

Las tasas de supervivencia a largo plazo después del diagnóstico de cáncer de mama están aumentando establemente, pero el equipo médico también debe de reconocer que esto trae nuevos retos a la comunidad médica. Al convertirse en una condición crónica en lugar de una enfermedad terminal que se atribuye al diagnóstico temprano y tratamientos más efectivos, el personal debe de reconocer y manejar las secuelas a largo plazo de la amplia variedad de tratamientos utilizados para tratar esta patología.

Las sobrevivientes de cáncer de mama representan un grupo extremadamente complejo y único de pacientes; además de tener el reto de lidiar con los efectos secundarios múltiples que dejan las medidas terapéuticas. Dentro de estos, destaca el linfedema, con la prevalencia más alta de efectos secundarios en las pacientes a las cuales se les realizó mastectomía ya sea radical o parcial y/o resección de ganglios linfáticos, la cuál es una condición que resulta de la insuficiencia del sistema linfático para transportar el líquido linfático hacia los ganglios y ser eliminado del cuerpo. Esta condición puede mermar la calidad de vida de la paciente al causar complicaciones de los diversos sistemas involucrados en la extremidad.

La Terapia Descompresiva Compleja (TDC) es el estándar de oro para el tratamiento del linfedema, que se basa en el equilibrio de presiones que se ejerce entre el sistema venoso y el sistema linfático.

La población geriátrica es un grupo de individuos con características únicas que debido a los cambios propios del envejecimiento tiende a mermar su funcionalidad y nivel de independencia, lo cual causa una afección a su calidad de vida, si a esto se le suma la presencia del linfedema, podría aumentar su riesgo de dependencia y ser factor para desencadenar comorbilidades en el sujeto.

El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes pertenecientes a la población geriátrica con diagnóstico de linfedema secundario a cáncer de mama y su relación con la respuesta al tratamiento descompresivo complejo.

Capítulo II. MARCO TEÓRICO

2.1 SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático es una red linear de vasos linfáticos y órganos linfoides secundarios. Macroscópicamente, el sistema circulatorio es literalmente un sistema circular en el cual el líquido (sangre) sale el corazón; corre a través de las arterias, arteriolas, plexos capilares, vénulas y venas; y regresa al corazón (1). En contraste, éste es un sistema linear con terminación, en el cuál, fluidos tisulares, células, grandes moléculas extracelulares, conjuntamente llamados linfa, son drenados en los vasos capilares linfáticos iniciales que comienzan en los espacios intersticiales de tejidos y órganos; son transportados a colectores más anchos que están unidos con múltiples nodos; y son eventualmente regresados a la circulación sanguínea a través de los ductos torácico o linfático que se unen a las venas subclavias (2). El sistema es crítico para mantener el balance del líquido intersticial, transporte de antígenos, células presentadoras de antígenos (CPAs) a los nodos para generar respuestas inmunes adaptativas, y transportar los lípidos absorbidos en el intestino hacia la circulación sanguínea. Por ende, la disrupción de este sistema puede desencadenar linfedema, compromiso inmune localizado, y mal absorción intestinal. También se encuentra involucrado en la progresión del cáncer, ya que las células metastásicas se pueden esparcir a los ganglios a través de los vasos (3).

Desempeña tres funciones principales:

1. **Drenaje de líquido intersticial.** Los vasos drenan el líquido intersticial excesivo producido por los tejidos (aproximadamente el 10% del total).
2. **Transporte** de lípidos alimentarios, proteínas y macromoléculas. Los vasos transportan lípidos y vitaminas liposolubles (A, D, E y K) que se absorben en el tubo digestivo.
3. **Facilitación de la respuesta inmunitaria.** El tejido linfático inicia respuestas muy específicas, dirigidas contra microorganismos o células anormales. Los linfocitos, con ayuda de los macrófagos, reconocen células extrañas, microbios, toxinas, células cancerosas, y responden de dos formas principalmente; los linfocitos T destruyen a los invasores causando su lisis o con la liberación de sustancias citotóxicas (que producen la muerte celular), mientras que los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, que son proteínas que se combinan con sustancias extrañas específicas y las destruyen. (4)

Topográficamente existen dos sistemas separados de drenaje linfático. El sistema superficial drena la piel y los tejidos subcutáneos, y el sistema profundo drena los tejidos profundos de la fascia. Los vasos linfáticos en el sistema superficial se encuentran en los tejidos grasos subcutáneos, mientras que los del sistema profundo siguen a los vasos sanguíneos. Estos dos sistemas están conectados a través de vasos perforantes que atraviesan la fascia; el sistema linfático comprende las siguientes estructuras: capilares linfáticos, precolectores, colectores y troncos (5).

2.1.1 ESTRUCTURA DEL SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático se origina en los capilares linfáticos, que se encuentran en los espacios intersticiales, donde convergen los capilares sanguíneos para formar vénulas, recogiendo el líquido intersticial drenado, para posteriormente converger el resto de los capilares linfáticos y formar vasos linfáticos más grandes, similares a las venas en su estructura, si bien de paredes más delgadas y con más válvulas. A intervalos variables en dichos vasos hay estructuras de tejido linfático, los ganglios linfáticos (Fig.1) (6).

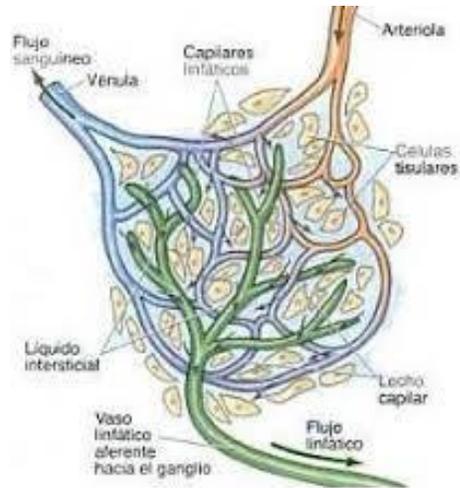


Fig. 1

*Capilares sanguíneos y
Linfáticos.*

2.1.1.1.- Capilares Linfáticos

Los capilares linfáticos del sistema linfático superficial están interconectados y cubren completamente la superficie del cuerpo (6). Son estructuralmente distintos a los capilares sanguíneos en que son más largos y sus uniones endoteliales más permeables; esto les permite absorber fluidos y macromoléculas provenientes del intersticio (5). Estos vasos son capaces de mantenerse abiertos inclusive sometidos a alta presión intersticial a través de una red estructural de soporte llamada “filamentos de anclaje”. Estos filamentos conectan el subendotelio del vaso linfático con los tejidos conectivos circundantes. Cuando los fluidos se acumulan dentro de los tejidos intersticiales, la presión en aumento causa que los tejidos se expandan y tiren de los filamentos de anclaje. Al estirarse los filamentos de anclaje, abren las uniones linfáticas endoteliales, permitiendo así que el líquido intersticial entre al lumen de baja presión de los vasos linfáticos.

Los capilares linfáticos no contienen válvulas, así que la linfa fluye en dirección a la baja presión, este proceso crea un gradiente de flujo para la linfa desde el intersticio hacia los capilares linfáticos de baja presión y subsecuentemente hacia los grandes precolectores (Fig. 2) (6).

Los capilares linfáticos están alineados con una única capa de células endoteliales linfáticas (CELs), son de forma irregular y usualmente se mantienen colapsados (7). Importantemente, CELs capilares se encuentran unidas por haces de filamentos y después directamente ancladas a las matrices extracelulares (8). Cuando la presión intersticial aumenta, los filamentos de anclaje operan para jalar

las células y abrir las uniones sobrepuestas, que permiten que la linfa fluya y se drene hacia los capilares linfáticos para la recirculación (9).

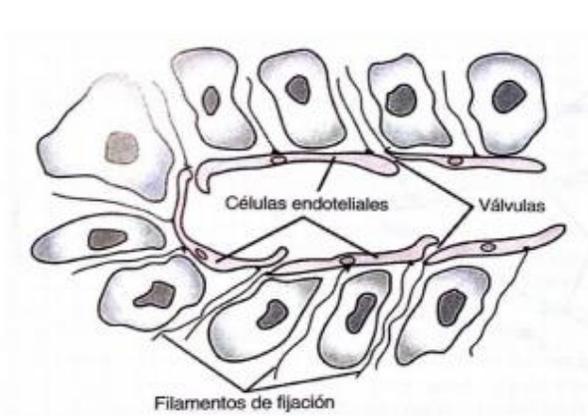


Figura 2: Estructura de los capilares linfáticos que permite el paso de sustancias de alto peso molecular hacia la linfa.

2.1.1.2 Precolectores linfáticos

Los precolectores tienen una estructura variada de su pared con secciones de uniones endoteliales estrechas y músculo liso, y algunas secciones de uniones endoteliales abiertas que permiten la absorción de líquido. A diferencia de los capilares linfáticos, algunos precolectores contienen válvulas. Los precolectores conectan a los capilares linfáticos con los colectores (10). En su pared se pueden distinguir 3 capas diferentes:

- a) La **íntima**, formada por un endotelio, una membrana basal y una capa de tejido subendotelial. Presenta válvulas, que están formadas por un repliegue del endotelio con un eje conjuntivo. Las válvulas son más numerosas y cercanas que las venosas. En los espacios intervalvulares los vasos linfáticos están más dilatados. Las válvulas son semilunares y se colocan por pares a la misma altura. A medida que aumenta el colector, disminuye el número de válvulas y el espacio intravalvular aumenta.
- b) La **muscular media**, con células musculares de disposición helicoidal, con menos músculo adyacente a las regiones valvulares. Las secciones entre un par proximal y un par distal de válvulas se denominan “segmentos valvulares” o “linfangiones”. Los linfangiones son inervados por el sistema nervioso simpático, y se contraen en un rango de 10 a 12 contracciones por minuto (11). Este puede aumentar para acomodarse a una carga linfática aumentada. Los linfangiones previenen que la linfa fluya de regreso a los tejidos después de cada ciclo de contracción. Estas válvulas se abren y cierran en respuesta al gradiente de presión en cualquier lado de las aperturas de la válvula; cuando la presión contracorriente es menor que la presión a corriente, las aperturas de las válvulas se abren para permitir el flujo, mientras que la presión a corriente sea mayor que la presión contracorriente, las aperturas se cierran (11).
- c) La **adventicia**, con fibras colágenas y elásticas. En ellas existen vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

Estos colectores a nivel de las extremidades constituyen dos grandes sistemas: el superficial o aponeurótico y el profundo o subaponeurótico. Ambos se localizan en vecindad a sus venas correspondientes y llevan un recorrido rectilíneo (12).

2.1.1.3 Recolectores Linfáticos

Los capilares linfáticos, especializados en la captura de linfa, se incorporan en vasos que son llamados recolectores linfáticos. Así como su nombre lo menciona, estos vasos recolectan el líquido intersticial para transportarlo con la corriente hacia los ganglios linfáticos y finalmente hacia el torrente sanguíneo; el recolector más largo en el cuerpo, el ducto torácico, converge en la vena subclavia a través de la llamada válvula linfovenosa. Una característica clave de los vasos recolectores es que no son propensos a absorber fluidos o células. Contienen uniones adherentes continuas, en contraste con los capilares linfáticos que los drenan hacia ellos. Los vasos colectores transicionan a vasos colectores, llamados también vasos precolectores, puede ocurrir la entrada de algunas células especializadas (13). Además, en el contexto de un ganglio linfático inflamado, también puede ocurrir la entrada de células inmunes (14). Sin embargo, absorción no es la función primordial de los vasos recolectores. Contienen una sola capa de células endoteliales, una membrana basal, válvulas intraluminales, y cobertura de células musculares (15). Las células musculares adyacentes son altamente especializadas en permitir el transporte de líquido del intersticio de menor presión a las relativamente venas subclavias de mayor presión, ya que expresan una mezcla de isoformas de miosina vasculares cardíacas, esqueléticas y de músculo liso que contribuyen a su habilidad de contracción rápida, fuerte y espontánea, muy similar al bombeo del corazón de los mamíferos para empujar la linfa a lo largo del vaso, el músculo linfático también expresa varios canales de iones que regulan el ritmo de las contracciones, similar a las células marcapasos cardíacas (16,17). Por lo cual, la principal función del músculo linfático es generar la presión necesaria para bombear la linfa a través del vaso en contra del aumento gradual de la presión (18).

2.1.1.4 Ganglios Linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos pequeños dispuestos en grupos o cadenas que se localizan en lugares donde los vasos linfáticos que drenan una región anatómica convergen y forman vasos linfáticos más grandes, como pueden ser el cuello, las axilas, la ingle y la región paraaórtica. En el cuerpo humano existen entre 500 y 1000 ganglios linfáticos (19). Todo vaso linfático debe pasar por un ganglio antes de desembocar en el torrente sanguíneo. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio, saliendo por el hilio de las venas y los vasos eferentes. Por este mismo hilio entran las arterias y los nervios que se irán distribuyendo en el interior del ganglio a través de trabéculas (20). En general, los ganglios se reúnen formando cadenas ganglionares, aunque en ocasiones pueden aparecer ganglios solitarios, como el ganglio preauricular o el ganglio tibial anterior. Teniendo en cuenta su localización podemos distinguir entre ganglios colectores, ganglios superficiales y ganglios profundos.

Tienen principalmente dos funciones:

1. Actúan por medio de sus células fagocitarias como filtros inespecíficos para materia particulada como son los microorganismos o el carbón, evitando que lleguen a la circulación general.
2. Ofrecen un mecanismo por el que los linfocitos pueden interactuar con nuevos antígenos y con las células presentadoras de antígenos (CPA) en una interfase que se encuentra entre la linfa y la sangre. Tras el reconocimiento de un determinado antígeno por unos pocos linfocitos, los ganglios linfáticos facilitan la proliferación de las células activadas y la amplificación de la respuesta inmunitaria al formar clones de linfocitos. (21)

Cuando están en reposo, miden apenas unos milímetros, pero pueden experimentar un gran crecimiento ante las demandas funcionales. Existen tres grupos de células funcionales en el ganglio linfático:

- a) **Células linfoides**, que son los linfocitos de todos los tipos y subtipos, que la mayor parte entra vía sanguínea, aunque una pequeña parte lo hace por el vaso linfático aferente dependiente de un determinado tejido.
- b) **Células inmunológicas accesorias**, que comprenden diversos macrófagos, tanto los que realizan la función de presentación de antígeno como los que fagocitan partículas.
- c) **Células del estroma**, que no poseen una función inmunológica activa, entre las que se encuentran las células endoteliales linfáticas y vasculares y los fibroblastos (22).

El ganglio linfático es un órgano de morfología arriñonada con una cápsula fibrocolagenosa desde la cual se extienden trabéculas fibrosas hacia el interior del ganglio para formar un almacén de soporte. La superficie convexa del ganglio está penetrada por vasos linfáticos aferentes, mientras que en el hilio se encuentra el vaso linfático eferente que transporta la linfa hacia los vasos linfáticos colectores de mayor tamaño. A su vez, estos vasos linfáticos drenan en ganglios más proximales o en cadenas de ganglios antes de entrar en la sangre, ya sea a través de conducto torácico o del conducto linfático derecho (23).

Los ganglios tienen tres tipos de compartimentos funcionales:

- a) Red de senos linfáticos tapizados por células endoteliales que se continúan con las luces de los vasos linfáticos aferentes y eferentes.
- b) Red de pequeños vasos sanguíneos por donde entran los linfocitos circulantes al ganglio.
- c) Un compartimento parenquimatoso compuesto por corteza superficial, paracorteza y médula.

La integridad estructural del ganglio linfático se basa en un almacén de fibras reticulares que está unido a las trabéculas fibrosas. Estas fibras son más densas en el compartimento parenquimatoso, aunque algunas fibras atraviesan el compartimento linfático donde quedan completamente revestidas por células endoteliales.

Los senos de los ganglios linfáticos transportan linfa por toda la estructura ganglionar. Los linfáticos aferentes drenan de un seno subescapular principal que discurre alrededor de la periferia del ganglio linfático. Desde este seno, los senos corticales pasan hacia la médula atravesando la masa de células corticales. Dentro de la médula la característica dominante es una red de canales linfáticos interconectados que se denominan senos medulares, que convergen a nivel del vaso eferente linfático en el hilio (24).

La irrigación sanguínea también proporciona las necesidades metabólicas del ganglio linfático. Una o más pequeñas arterias entran en el ganglio a través del hilio y después se dividen en la médula en ramas que acaban desembocando en una red capilar que corresponde a los folículos corticales y a la paracorteza. Dentro de la paracorteza, las vénulas postcapilares poseen un endotelio cúbico en el que existen receptores celulares especializados (receptores buscadores de linfocitos) quienes son reconocidos por los linfocitos circulantes, a los que facilitan el paso desde la sangre hacia el interior del ganglio linfático. Las vénulas postcapilares se suelen describir como vénulas con endotelio alto (VEA). Los vasos sanguíneos de la corteza superficial y de los cordones medulares no están especializados y no parece que permitan la salida de los linfocitos. Las pequeñas venas que drenan el ganglio salen también por el hilio.

La corteza superficial del ganglio linfático contiene agregaciones esferoides de linfocitos densamente teñidos (folículos linfoides). La población de linfocitos de los folículos consta principalmente de linfocitos B, pero también hay otras poblaciones menos numerosas de células T-

Helper, macrófagos y células accesorias. Las células B entran en el ganglio linfático a través de las VEA de la paracorteza.

En unas pocas horas muchas han migrado a la corteza superficial. Si se activan comienzan a proliferar y permanecen en el ganglio linfático durante un periodo largo como células de memoria o células plasmáticas. En cambio, las células no activadas vuelven a entrar en la circulación general en unas horas y lo hacen a través del linfático eferente.

Los folículos primarios contienen principalmente células B intactas y algunas células de memoria. Por el contrario, los folículos secundarios contienen pocas células B intactas en la periferia y células B activadas en sus centros germinales (25). Las células B activadas proliferan y maduran, y por tanto producen una gran cantidad de células idénticas que reconocen el mismo antígeno. Las células B activadas del centro germinal colectivamente reciben el nombre de células centrales foliculares. La proliferación y diferenciación de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es resultado al parecer de la interacción entre las células B y T en la paracorteza. Las células plasmáticas emigran después directamente a los cordones medulares donde están convenientemente localizadas para segregar anticuerpos al linfático aferente. Las células accesorias de la corteza superficial están implicadas en el procesamiento del antígeno.

Los principales tipos de células accesorias de la corteza superficial son:

- Macrófagos sinusales: células muy fagocitadas de los senos subcapsular y cortical.
- Células velo: células derivadas de los monocitos cuyo nombre deben al aspecto de velo que adquieren con el microscopio de barrido, se localizan principalmente en los senos subcapsulares.
- Macrófagos de cuerpo teñido: con abundantes enzimas lisosómicas en su citoplasma.
- Macrófagos de la zona marginal: que constituyen un grupo morfológicamente diverso de células fagocíticas localizadas dentro del intersticio folicular.
- Células foliculares dendríticas: que poseen numerosas proyecciones finas ramificadas (26).

2.2 CÁNCER

2.2.1 Introducción

El cáncer es una anomalía que puede tratarse de formas diferentes. Desde el punto de vista biológico, es un trastorno caracterizado por la alteración del equilibrio entre la proliferación y los mecanismos normales de muerte celular, tal modificación conduce al desarrollo de una clona que tiene la capacidad de invadir y destruir los tejidos adyacentes y diseminarse hacia sitios distantes, con formación de nuevas colonias o propagación metastásica. Con frecuencia, esta anomalía conduce a la muerte del individuo al deteriorar la función de órganos vitales. Este trastorno puede seguirse de hasta los genes supresores, los oncogenes y productos que controlan la diferenciación y proliferación celular.

2.2.2 Factores de riesgo, etiología y oncogénesis

Los estudios epidemiológicos han identificado un gran número de **factores de riesgo**, o sucesos asociados con el cáncer, con frecuencia no son las causas directas, sino los indicadores de los factores reales. En contraste, los **agentes etiológicos** son el origen directo de la transformación maligna y desencadenan diversos mecanismos genéticos y bioquímicos que conducen al desarrollo de un tumor, a este proceso se le conoce como **carcinogénesis** u **oncogénesis** (27).

Pese a que en las naciones desarrolladas la frecuencia de algunas formas de cáncer se redujo en grado notable durante el siglo XX, la frecuencia de otras se incrementó.

El análisis de estas variables y ciertas relaciones han permitido reconocer algunos factores de riesgo. En consecuencia, los casos de cáncer de pulmón, mama, próstata, colon y recto, las formas neoplásicas más comunes en países desarrollados se han atribuido a factores como el tabaquismo, malos hábitos dietéticos y exposición laboral o ambiental a químicos peligrosos.

Los agentes etiológicos parecen propiciar el desarrollo de cáncer a través de sus efectos carcinogénicos simultáneos en dos diferentes clases de genes.

La primera clase de agentes incluye a aquellos que actúan directamente sobre los genes involucrados en el control de la proliferación celular (protooncogenes y genes supresores); la segunda clase no dañan los genes, aunque potencian de manera selectiva el crecimiento de células tumorales.

A los agentes que actúan en la primera categoría se les conoce como **iniciadores**, los del segundo tipo se llaman **promotores**. Es necesario, pero no suficiente, que una célula acumule varias mutaciones, por lo regular a lo largo de varios años, para superar la oposición a la proliferación. La esencia de la transformación neoplásica radica en que las mutaciones permitan a la célula y a sus descendientes acumular y perpetuar alteraciones que le confieran ventajas proliferativas sobre las células normales.

Además de las propiedades derivadas de las ventajas proliferativas, el factor que distingue a una neoplasia maligna de una benigna es la capacidad de emitir metástasis. Al final, las células neoplásicas, en forma directa o indirecta, deterioran los órganos vitales del cuerpo, lo que conduce a la muerte del individuo.

Debe señalarse que la génesis del cáncer es multifactorial, pero sin duda el agente etiológico individual más importante es el tabaco. Los investigadores no dudan que la exposición repetida a químicos del tabaco provoca el daño celular capaz de activar el desarrollo tumoral, aunque los detalles del mecanismo no se conocen por completo. Otros factores etiológicos relevantes son los agentes ambientales, como los rayos ultravioleta de la luz solar o las radiaciones ionizantes emitidas por yacimientos de materiales radioactivos. Estos agentes pueden evitarse, pero no el envejecimiento y otros procesos vitales, que incrementan la generación de radicales libres y fragmentos de moléculas de reactividad química; tales elementos, al reaccionar con el ADN, pueden

dañar y mutar de forma permanente el gen. Otros factores causales del cáncer como los virus parecen actuar de forma distinta al acelerar la tasa de división celular o inhibir la posibilidad de reparar o eliminar los genes mutados.

Los agentes carcinógenos actúan sobre los genes que controlan de modo positivo la proliferación celular y convierten un **protooncogén** en un **oncogén** (28).

2.2.3 Carcinogénesis

El cáncer es una anomalía observada en los seres vivos multicelulares, en ellos, los procesos de crecimiento, división y diferenciación se regulan por la interacción estructural y funcional de cada unidad para lograr un desarrollo coordinado del organismo. Las células normales crecen, se dividen y mueren de manera secuencial. Los mecanismos de control del crecimiento y división celulares son diversos; uno de los más importantes depende de la expresión de los genes en el núcleo de las células. El cáncer se desarrolla cuando una célula escapa al control del crecimiento, proliferación y muerte y, como resultado, se divide y prolifera anormalmente (29). Dicha célula da lugar a millones de células, también alteradas, que conforman un tumor maligno.

Las células cancerosas pierden su dependencia de los factores de crecimiento y con ello adquieren autonomía respecto al microambiente que las rodea, multiplicándose sin sujeción a señales externas. También dejan de estar subordinadas a una localización, por ejemplo, de una superficie sólida, y desarrollan movilidad y desplazamiento (30). Las células transformadas no responden a las señales que, en condiciones normales, conducirían a su muerte después de cierto número de divisiones, por lo que se perpetúan de modo indefinido. La combinación de su capacidad de dividirse sin control y la perpetuación le confieren una enorme probabilidad de transformarse en maligna (31).

Otra propiedad de las células cancerosas es la disminución para inhibir la proliferación, que en células normales se activa en cuanto dos o más células entran en contacto. Las células malignas tienden a perder esa inhibición por contacto y, por tanto, pueden crecer invadiendo tejidos. Las células que pierden este control forman casi siempre tumores. Las neoplasias invaden los tejidos circundantes y pueden alcanzar los vasos sanguíneos o linfáticos. Entonces migran y se establecen en diferentes partes del cuerpo, donde dan lugar a la formación de un nuevo tumor, denominado metástasis (32).

Todos estos cambios son consecuencia de la disfunción de ciertos grupos génicos: oncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación del ADN. Los primeros desempeñan una función esencial en las células normales, promoviendo su proliferación; se activan en las primeras etapas del desarrollo embrionario y su función se atenúa después. Cuando los oncogenes se alteran, ya sea en su estructura o expresión, mantienen una activación sostenida en la cual ya no se necesitan estímulos específicos para conservar la progresión del ciclo celular, con lo que la célula incrementa su tasa de proliferación y transfiere esas características a las células hijas. Un oncogén requiere sólo una mutación para contribuir al desarrollo del tumor; puede afirmarse que actúa de manera dominante (33).

Los genes supresores de tumores ejercen un control negativo sobre la proliferación de las células normales, ya sea al detener la progresión del ciclo celular o activar vías que posibiliten la muerte celular programada; por esta razón, la pérdida de la función se relaciona con el cáncer. Para que se pierda la función de los genes supresores de tumores es preciso que se inactiven ambas copias, es decir, son necesarios dos episodios, uno por cada alelo, para propiciar el desarrollo canceroso. La pérdida de la función de estos genes toma a la célula más susceptible a la transformación maligna (34).

2.2.4 Problema clínico

No existen manifestaciones típicas de cáncer, los signos son consecuencia de la localización y volumen del tumor primario, sus efectos a distancia por la presencia de enfermedad metastásica o la acción de las sustancias que libera la masa y altera la función de órganos distantes (síndromes paraneoplásico).

La presencia actual o futura de metástasis es el principal factor que atenúa las posibilidades de curación. Desde el punto de vista clínico, existen al menos cinco patrones de presentación metastásica:

1. Remoción del tumor primario, con aparición pocos meses después de metástasis.
2. Metástasis presentes cuando se reconoce el tumor primario.
3. Identificación de metástasis, pero no de la masa primaria.
4. Tratamiento del tumor, sin la aparición durante varios años de metástasis.
5. Desaparición de las metástasis después de extirpar el tumor primario.

Al margen de cuál sea el patrón clínico de aparición de las metástasis, para la mayoría de las neoplasias no se dispone de un tratamiento eficiente para su control; en consecuencia, los esfuerzos se han enfocado en el diagnóstico presintomático de las enfermedades malignas. Esto ha posibilitado tasas elevadas de supervivencia en tumores como el cáncer de cérvix, de mama, colorrectal y otros.

2.2.5 Epidemiología del cáncer

La incidencia del cáncer varía de acuerdo con la edad, género, grupo étnico, país o región y tiempo. En la actualidad, dada la prevención eficaz de enfermedades cardiovasculares, existe un decremento de la mortalidad prematura y un aumento de la esperanza de vida. El cáncer es más frecuente en edad avanzada, pero cualquier persona está en riesgo de desarrollarlo, el cual aumenta con la edad, aproximadamente 78% se diagnostica en personas mayores de 55 años (36).

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (International Agency for Research of Cancer, IARC) estimó para el año 2018 una incidencia de 12.4 millones; 7.6 millones de muertes por cáncer y 28 millones de personas vivas con cáncer dentro de los cinco años a partir del diagnóstico. Igualmente, se estima que más de la mitad de los casos nuevos y dos tercios de las muertes ocasionadas por este trastorno surgen en países con bajos y medianos ingresos económicos. En 2008, la población mundial se calculó en 6.7 mil millones, y se espera un aumento de 8.3 mil millones en 2030 (37). La incidencia mundial de cáncer se duplicó en el último tercio del siglo XX y esta tendencia continuará hasta por lo menos el año 2030 cuando se realicen análisis a largo plazo.

En países del primer mundo las neoplasias malignas más frecuentes son: pulmón, mama, próstata, colon y recto, y en los países de tercer mundo las más frecuentes son la de estómago, hígado, cavidad oral y cervicouterino, debido a los muy diferentes estilo de vida (prácticas nutricionales, sedentarismo, obesidad y cambios sociológicos, en particular el aumento de edad en el primer parto y la disminución de paridad en las mujeres) (37).

En México, el cáncer es considerado un problema de salud pública no solo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgo individuales y ambientales con los que se asocia (38).

En México, las 10 primeras causas de cáncer en hombres fueron, en orden de frecuencia: próstata, pulmón, colon y recto, vejiga, linfoma no Hodgkin (LNH), melanoma, riñón, leucemia, páncreas y estómago; y en las mujeres: mama, pulmón, colon y recto, CaCu, LNH, melanoma, tiroides, ovario, riñón y leucemia (38).

Respecto a México, en los cuadros 2-1 y 2-2, tomados del Registro de Globocan de 2014, se muestra la distribución por género en cuanto a incidencia y mortalidad de las 10 principales neoplasias malignas en hombres y mujeres, respectivamente (38).

| Cáncer | Incidencia n (%) | Mortalidad n (%) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Próstata | 14 917 (33.4) | 5 938 (12.2) |
| Pulmón | 6 297 (14) | 6 009 (13.4) |
| Estómago | 4 327 (9.4) | 3 641 (7.9) |
| Leucemia | 3 287 (6.3) | 2 490 (4.8) |
| Colon y recto | 3 1980 (6.9) | 2 017 (4.3) |
| Hígado | 2 939 (6.4) | 2 927 (6.4) |
| Testículo | 2 528 (4.3) | 450 (0.8) |
| Linfoma no Hodgkin (LNH) | 2 385 (4.9) | 1 355 (2.8) |
| Riñón | 2 117 (4.7) | 1 156 (2.6) |
| Páncreas | 2 014 (4.5) | 1 902 (4.2) |
| Vejiga | 2 738 (3.8) | 619 (1.3) |

Cuadro 2-1. Distribución por género en cuanto a incidencia y mortalidad de las 10 principales neoplasias malignas en México, registro de Globocan 2014. Hombres.

| Cáncer | Incidencia n (%) | Mortalidad n (%) |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Mama | 13 939 (27.2) | 5217 (10.1) |
| CaCu | 10 186 (19.2) | 5 061 (9.7) |
| Estómago | 3 532 (6.7) | 3 110 (5.8) |
| Hígado | 3 289 (6.2) | 3 226 (6.1) |
| Colon y Recto | 3 158 (6.1) | 1 992 (3.7) |
| Ovario | 2 910 (5.6) | 1 851 (3.6) |
| Pulmón | 2 851 (5.4) | 1 798 (5.3) |
| Cuerpo Uterino | 2 606 (5.2) | 1 141 (2.3) |
| Vesícula biliar | 2 605 (5.2) | 1 688 (3.3) |
| Tiroides | 1 844 (3.4) | 408 (0.8) |
| Riñón | 1 478 (3.0) | 736 (1.5) |

Cuadro 2-2. Distribución por género en cuanto a incidencia y mortalidad de las 10 principales neoplasias malignas en México, registro de Globocan, 2014. Mujeres

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), de México, se revisaron los expedientes clínicos del Registro Hospitalario de Cáncer de 2000 a 2004, se obtuvo un registro de 19264 neoplasias malignas confirmadas histológicamente; 35.4% (6820 casos) se presentó en el género masculino, en mujeres, las neoplasias se presentaron en 64.6% (12444 casos).

La razón hombre/mujer fue 1:1.8 casos, 24.3% ocurrió en menores de 40 años, y 40.1% fue de 40 a 59 años; este estudio mostró un aumento de la frecuencia a edades tempranas (39).

2.2.6 Tratamiento oncológico

El principal objetivo del tratamiento oncológico es la curación o erradicación de la afección. Sin embargo, a menudo la curación solo puede presumirse y se demuestra con el tiempo entre los pacientes de un grupo, cuando las curvas de supervivencia son paralelas entre los enfermos y una población sana, y comparable. Como no se dispone de estos datos fácilmente, muchas veces se presume la curación cuando la curva de supervivencia se aplana.

En un paciente individual, pronosticar la curación es difícil, pero puede hacerse a partir del conocimiento de la evolución natural de la enfermedad, de los factores del pronóstico y de la eficacia del tratamiento.

El factor principal que limita las posibilidades de curación es la presencia o desarrollo de enfermedad metastásica; aunque la curación aun es factible cuando hay metástasis en algunas neoplasias (cáncer diferenciado de tiroides o enfermedad del trofoblasto gestacional). Cuando la curación no es una consecución realista, el objetivo es la paliación, esto es, la prolongación de la supervivencia con una razonable calidad de vida, aunque con frecuencia, paliar significa tratar los síntomas presentes o adelantarse a las complicaciones inminentes. La paliación debe mantener la mejor calidad de vida al menor costo posible.

En concreto, el tratamiento de un sujeto específico debe individualizarse a partir de un grupo de especialistas que permiten diseñar e instituir un plan terapéutico y la rehabilitación particular (35).

2.3 CÁNCER DE MAMA

2.3.4 Epidemiología

En México, la tasa de mortalidad global por cáncer en general en mujeres es de 69.2 por 100 000 habitantes. De estas muertes, el cáncer de mama representa ahora la causa más importante, afectando a mujeres adultas de todas las edades y niveles de ingreso. En la actualidad, es la segunda causa de muerte entre las mujeres mexicanas adultas de 30 a 54 años de edad (40).

La tasa de mortalidad por cáncer de mama en México muestra un aumento notorio. Entre 1955 y 1960, la tasa era alrededor de 2 a 4 muertes por 100 000 mujeres, y en la década de 1990 se elevó a 9 por 100 000. Durante la última década, la mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9%; esto en contraste con lo observado en países desarrollados, en donde la mortalidad durante la última década ha disminuido (41). De acuerdo con estadísticas de Globocan, se predice que para el año 2030, 24 386 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en México y 9778 morirán debido a esta enfermedad (42).

2.3.5 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama se muestran en el cuadro 2.3; sin embargo, al menos 60% de los casos carece de algún factor identificable, por lo que, en principio, todas las mujeres se encuentran en riesgo (43).

El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente de 5 a 10% de los casos de cáncer de mama, y tiene una prevalencia de 1/300 a 1/800. Los dos genes que explican la mayoría de las mutaciones son el BRCA1 y BRCA2, y la presencia de estas mutaciones se asocia con cáncer de mama, que representan menos del 1%, como el síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, ataxia, telangiectasia, síndrome de Bloom, Síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Werner y síndrome de Muir-Torre.

Cuadro 2.3 Factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama

| Factor de Riesgo | Riesgo |
|--|-------------------------|
| Historia Familiar | |
| Familiar de primer grado | |
| Premenopáusica al diagnóstico | OR 3.0 |
| Enfermedad bilateral | OR 5.0 |
| Premenopáusica y enfermedad bilateral | OR 9.0 |
| Familiar de segundo grado | |
| Premenopáusica al diagnóstico | OR 1.2 |
| Posmenopáusica al diagnóstico | No incrementa el riesgo |
| Mutaciones Germinales | |
| BRCA1/BRCA2 | 60-80% |
| TP53 | 30-40% |
| CHEK2 | OR 2.2 |
| Alcohol | |
| 3-9 bebidas/semana | OR 1.2 |
| >10 bebidas/semana | OR 1.6 |
| Anticonceptivos Orales | |
| Usuarías actuales | OR 1.2 |
| 1-4 años después de la suspensión | OR 1.16 |
| 5-9 años después de la suspensión | OR 1.07 |
| >10 años de la suspensión | OR 1.0 |
| Terapia reemplazo hormonal | OR 1.1-1.4 |

| | |
|--|----------------------------|
| Factores reproductivos | |
| Menarca antes de los 16 años | OR 1.2 |
| Menopausia después de los 50 años | OR 1.5 |
| Nuliparidad | OR 2.0 |
| Lactancia | 4.3% disminución de riesgo |
| Enfermedad benigna de la mama | |
| Enfermedad fibroquística | No incrementa riesgo |
| Hiperplasia ductal | OR 1.3 |
| Hiperplasia ductal atípica | OR 4.3 |

OR: odds ratio.

El cáncer de mama se puede presentar como un tumor palpable, no doloroso, y hasta 30% se asocia a adenopatías metastásicas palpables. Los tumores localmente avanzados pueden producir cambios en la piel como retracción, piel de naranja y ulceración; en estos casos son más frecuentes las adenopatías regionales y metástasis. Otras formas de presentación menos frecuentes son una lesión eczematososa en la piel del pezón, característica de la enfermedad de Paget, la secreción espontánea de líquido serohemático a través del pezón es una presentación poco común o la presencia de adenopatías axilares metastásicas sin tumor mamario palpable (44).

2.3.3 Estadificación

La estadificación proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de extensión iniciales para estadificar a las pacientes con cáncer de mama dependen de la sospecha clínica y del estadio clínico inicial. Para los estadios I y II la probabilidad de enfermedad metastásica es baja, por lo que los estudios de extensión no se recomiendan de rutina, al menos que se trate de un tumor mayor de 5 cm, se presentan síntomas o se encuentran anomalías en los estudios de laboratorio como alteración de las pruebas de función hepática (45).

Para los tumores mayores de 5 cm y/o enfermedad estadio II se recomienda realizar una búsqueda de enfermedad metastásica mediante estudios de imagen de tórax, hígado y hueso. La estadificación TNM se muestra en el cuadro 2.4.

Cuadro 2.4 Clasificación TNM de cáncer de mama

| | |
|---------------------------|---|
| Tumor primario (T) | |
| TX | No se puede evaluar el tumor primario |
| T0 | No existe prueba de tumor primario |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> |
| Tis (CDIS) | CDIS |
| Tis (CLIS) | CLIS |
| Tis (Paget) | Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar. |
| T1 | El tumor mide <20 mm en su mayor dimensión |
| T1mi | El tumor mide <1 mm en su mayor dimensión |

| | |
|------------|---|
| T1a | El tumor mide >1 mm, pero <5 mm en su mayor dimensión |
| T1b | El tumor mide >5 mm, pero <10 mm en su mayor dimensión |
| T1c | El tumor mide >10 mm, pero <20 en su mayor dimensión |
| T2 | El tumor mide >20 mm, pero <50 mm en su mayor dimensión |
| T3 | El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión |
| T4 | El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos) |
| T4a | Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales |
| T4b | Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio |
| T4c | Ambos, T4a y T4b |
| T4d | Carcinoma inflamatorio |

Abreviaturas: CDIS, carcinoma ductal in situ; CLIS, carcinoma lobular in situ.

Cuadro 2.4 Clasificación TNM de cáncer de mama (continuación)

| Ganglios Clínicos (N) | |
|------------------------------|---|
| NX | No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p. ej., se extirpó previamente) |
| N0 | No hay metástasis regional a ganglios linfáticos |
| N1 | Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares |
| N2 | Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares clínicamente fijos o apelmazados |
| N2 | 0 |
| N2i | Metástasis en ganglios mamaros ipsilaterales internos detectados clínicamente, en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta |
| N2a | Metástasis ipsilateral en grados I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) a otras estructuras |
| N2b | Metástasis solo en ganglios mamaros ipsilaterales detectados clínicamente, en ausencia de metástasis manifiesta a ganglio linfático axilar de grados I, II |
| N3 | Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular ipsilateral (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grados I, II |
| | 0 |
| | Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamaros ipsilateral(es) interno(s) clínicamente |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II |
| | 0 |
| | Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin ésta |
| N3a | Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales |
| N3b | Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamaros internos ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilares |
| N3c | Metástasis en ganglio(s) ipsilateral(es) supraclaviculares |
| Metástasis a distancia (M) | |
| M0 | No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia |
| cM0(i+) | No hay prueba clínica o radiológica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales que tienen <0.2 mm en pacientes con signos y síntomas |
| M1 | Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm |

Cuadro 2.4 Clasificación TNM para cáncer de mama (continuación)

| Estadio | T | N | M |
|----------------|----------|----------|----------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1 | N1mi | M0 |
| IIA | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| IIIB | T4 | N0 | M0 |

| | | | |
|-------------|-------------|-------------|----|
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | Cualquier T | N3 | M0 |
| IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

2.3.4 Tratamiento

El tratamiento de la paciente con cáncer de mama suele involucrar a un grupo multidisciplinario, que incluye cirujanos oncológicos, radio oncológicos, oncológicos médicos, cirujanos plásticos y reconstructores, imagenólogos, psico oncológicos, patólogos y grupos de apoyo. La decisión terapéutica depende de la etapa clínica del paciente y se divide en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica (46).

Enfermedad temprana

En general, la enfermedad temprana incluye los estadios I y II. Si bien es una clasificación arbitraria, es útil para definir el tratamiento. La secuencia de tratamiento recomendada es cirugía ± quimioterapia adyuvante ± terapias blanco ± radioterapia ± terapia endocrina (47).

Cirugía

El tratamiento de la enfermedad temprana es con cirugía. El abordaje quirúrgico incluye la escisión de todo el tejido involucrado con márgenes adecuados y el manejo de la axila. Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 30 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia ofrece los mismos porcentajes de supervivencia global (SG) en comparación con la mastectomía. Las indicaciones para mastectomía incluyen: 1) contraindicación para recibir radioterapia, 2) enfermedad multicéntrica y 3) dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora (47).

Existen varios tipos de mastectomía. La mastectomía total extirpa todo el tejido mamario, incluyendo el complejo areola-pezones (CAP). En la mastectomía parcial se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve solo el CAP; la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, en casos adecuadamente seleccionados, es posible la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada (48). La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado en México debido a los estadios localmente avanzados e incluye la resección de todo el tejido y piel mamaria, así como la disección de los niveles ganglionares I y II.

La técnica de ganglio centinela consiste en la inyección de colorante y/o material radioactivo en el borde del tumor o en el tejido subareolar, y los linfáticos de la región llevan el material a la axila. Para la obtención del ganglio, se realiza una incisión de 1-2 cm en la parte baja de la axila y se identifica el ganglio teñido de azul o se utiliza un detector intraoperatorio (49).

Quimioterapia adyuvante

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es aumentar la supervivencia global al eliminar la enfermedad micrometastásica, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes. La indicación del tratamiento sistémico se basa en factores del

tumor (tamaño, grado de diferenciación, estado de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2, estado ganglionar, otros) y factores relacionados con la paciente (edad, comorbilidades, estado funcional).

El beneficio de la quimioterapia adyuvante se ha demostrado en el metaanálisis realizado por el *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG), en el que se incluyeron aproximadamente 30 mil mujeres de 60 ensayos clínicos, con un seguimiento a 15 años. Los resultados concluyeron que: a) la poliquimioterapia disminuye la recurrencia y la mortalidad global, b) los esquemas basados en antraciclenos son mejores que CMF y c) el beneficio de la quimioterapia es independiente de la terapia endocrina adyuvante (tamoxifeno), estado de receptores hormonales, estado ganglionar y edad de la paciente (50).

Terapia endocrina adyuvante (receptores hormonales positivos)

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un miembro de la familias de los SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), grupo en el que están incluidos el toremifeno y raloxifeno. En el terreno adyuvante, cinco años de tamoxifeno han demostrado una disminución en el riesgo de recurrencia de 40% y en riesgo de muerte de 35%, lo que se traduce en un beneficio absoluto del riesgo de la recaída a los 15 años de 12% y del riesgo de muerte de 9% (51).

Inhibidores de la aromatasa

Se recomienda la administración de los inhibidores de la aromatasa (IA) en algún momento del tratamiento adyuvante en las pacientes posmenopáusicas, ya sea en forma de mono fármaco, tratamiento secuencial o adyuvancia extendida. Estos fármacos representan otra opción terapéutica en el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas. Otra estrategia de tratamiento hormonal adyuvante es el tratamiento secuencial, en el cual las pacientes reciben primero tratamiento con 2 a 3 años de tamoxifeno y después IA para completar cinco años vs tamoxifeno (52).

Radioterapia adyuvante

El tratamiento con radioterapia (RT) está indicado en todas las pacientes que hayan sido sometidas a cirugía conservadora. Un metaanálisis reciente realizado por EBCTCG demostró que la RT disminuye el riesgo de recurrencia a 10 años (loco regional o a distancia) de 35% a 19.3% (beneficio absoluto de 15.7%, $2p < 0.00001$) y el riesgo de muerte a 15 años de 25.2% a 21.4% (beneficio absoluto de 3.8%, $2p = 0.00005$). El riesgo de recurrencia post mastectomía se relaciona con el número de ganglios axilares positivos (53). La RT posoperatoria reduce el riesgo de falla local en aproximadamente dos tercios. Un metaanálisis realizado por EBCTCG demostró que la RT adyuvante disminuye la falla local a 7.3% comparada con 25.9% en las pacientes que no recibían este tratamiento, con ventaja en SG a 15 años de 30.5 vs 35.9% a favor del grupo tratado con RT.

La RT está indicada en todas las pacientes con 4 o más ganglios positivos confirmados histológicamente, que tengan evidencia de extensión capsular, márgenes quirúrgicos cercanos, tumor mayor de 5 cm de diámetro máximo e invasión a piel (54).

Enfermedad Metastásica

En México, al diagnóstico aproximadamente 10% de las pacientes tendrán enfermedad metastásica; sin embargo, dependiendo el estadio clínico al diagnóstico, hasta 75% de las pacientes tendrán recurrencia sistémica.

En términos generales, la enfermedad metastásica puede clasificarse como de alto y bajo riesgo, con supervivencia global para el primer grupo de 12 meses y para el segundo de 3 a 5 años. Se

define bajo riesgo a aquellas pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, periodo libre de enfermedad >2 años, enfermedad metastásica limitada tejidos blandos y hueso. En estos casos, el tratamiento de primera elección es el hormonal. El alto riesgo es definido como receptores hormonales negativo, HER2 positivo, intervalo libre de enfermedad <2 años, enfermedad metastásica extensa, afección visceral. El tratamiento de elección es quimioterapia ± trastuzumab o terapias biológicas (55).

Quimioterapia paliativa

Uno de los aspectos más importantes a considerar en el tratamiento de la enfermedad metastásica es la utilización de monoterapia o poliquimioterapia. Los resultados de un metaanálisis mostraron ventaja en la SG para la combinación, tiempo a la progresión y tasas de respuesta; a expensas de toxicidad significativamente mayor (principalmente leucopenia, alopecia, náuseas y vómito) (56). Existen múltiples medicamentos activos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la decisión debe basarse en la combinación más activa y menos tóxica. La quimioterapia de primera línea logra respuestas en un rango de 30 a 60% con paliación exitosa de síntomas y mejoría en la calidad de vida, independientemente del régimen que se utilice (57).

Hormonoterapia paliativa

Se recomienda en enfermedad metastásica de bajo riesgo con receptores hormonales positivos. En premenopáusicas las opciones de tratamiento incluyen tamoxifeno y ablación ovárica, que puede ser quirúrgica (ooforectomía), química (análogos LH-RH) o inducida por radioterapia. La respuesta a tamoxifeno en el contexto metastásico en primera línea es del 65% siendo superior a otros estrógenos, andrógenos, progestágenos y aminoglutetimida (58).

2.4 Linfedema

2.4.1 Introducción

Linfedema relacionado al cáncer de mama (LRCM) disminuye significativamente la calidad de vida del individuo debido a las incapacidades que afectan su participación en actividades del hogar y en su comunidad. La incidencia general varía por diferencias en las medidas para el diagnóstico y el manejo oncológico. DiSipio y colaboradores (58) reportaron una incidencia de LRCM del 16.6% en pacientes de 3 meses a 20 años después del diagnóstico. Personas que tienen disección ganglionar tienen una incidencia aumentada del 19.9%. Ésta sugiere que 1 de cada 5 sobrevivientes pueden desarrollar LRCM. En 87.1% a 89% de las pacientes que lo desarrollaron, el diagnóstico se presenta dentro de 2 a 3 años postquirúrgico.

Intervenciones para el LRCM son necesarias en varios puntos del trayecto clínico, iniciando al diagnóstico del cáncer de mama y continuando a través de los tratamientos y la supervivencia. Recomendaciones basadas en la evidencia, basada a su vez en la presentación clínica individual del paciente, son necesarias para guiar la decisión del profesional de la salud en lo que refiere al tratamiento.

2.4.2 Fisiopatología del linfedema

Linfedema resulta de un desequilibrio entre el rango de filtración microvascular de los capilares y las vénulas y el drenaje del sistema linfático, la disminución del transporte linfático causa una acumulación de fluido intersticial rico en proteínas, liderando a una distensión, proliferación del tejido adiposo y fibrosis progresiva, engrosamiento de la piel y pérdida del vello corporal pueden ocurrir subsecuentemente. El progreso del linfedema sin un adecuado manejo puede llevar a una discapacidad funcional, comprometiendo la calidad de vida y produciendo deformidad física.

Anomalías vasculares que pueden contribuir o desencadenar el linfedema incluyen vasodilatación y/ angiogénesis, que puede causar un aumento del flujo vascular que no puede ser compensado por los vasos linfáticos existentes, y obstrucción venosa, que puede causar hinchazón (59).

A nivel celular, linfedema es una interacción compleja de linfangiogenesis, inflamación, fibrosis y metabolismo de lípidos. Trabajos recientes han demostrado que las respuestas inflamatorias podrían jugar un papel significativo en la patogénesis del linfedema. Estasis linfática resulta en inflamación de linfocitos T CD4(+) y diferenciación de ayudantes-T (Th2). Usando ratones con deficientes linfocitos T o células CD4(+), Abraham y colaboradores han demostrado que la respuesta inflamatoria es necesaria para los cambios patológicos de linfedema, incluyendo fibrosis, deposición adiposa y disfunción linfática (60).

2.4.3 Clasificación

Linfedema se clasifica generalmente como primario o secundario.

Linfedema primario se relaciona con malformación congénita de los canales linfáticos. Puede resultar de uno de varios números de desórdenes que pueden ser esporádicos o hereditarios. La prevalencia estimada es 1.15 en 100 000 personas menores de 20 años de edad. En niños, las dos causas principales son la enfermedad de Milroy y linfedema distiaquisis.

Linfedema secundario es a consecuencia de extirpación quirúrgica o daño a los nodos linfáticos, fibrosis post-radiación de los nodos linfáticos, trauma o infección. Linfedema de la extremidad superior se asocia comúnmente con el tratamiento de cáncer de mama. El grado de linfedema se correlaciona con el número de ganglios linfáticos que han sido removidos y la extensión de la

radioterapia a la región axilar. Además del linfedema relacionado con el tratamiento para cáncer, efectos secundarios de enfermedades avanzadas, como falla cardíaca congestiva, enfermedad neurológica y hepática y estadio final de enfermedad renal pueden causar linfedema crónico (61).

2.4.4 Manifestación clínica

Linfedema típicamente se manifiesta como hinchazón, algunas veces como extremidades deformes o regiones troncales que pueden ser dolorosas. Examinación microscópica de los vasos linfáticos dañados sugiere que su destrucción primero ocurre proximalmente, en las células musculares lisas de las paredes de los vasos (62). Estudios funcionales demostraron que el drenaje de los vasos superficiales y profundos es frecuentemente interrumpido, llevando a una colateralización con flujo retrógrada a los linfáticos de la piel (reflujo dérmico). El líquido linfático retenido es típicamente confinado al espacio epifascial de la piel y el tejido subcutáneo y no involucra el músculo. Estasis del líquido linfático se asocia con la acumulación de líquido intersticial en el tejido subcutáneo y piel, y las proteínas y glucosaminoglicanos retenidos en el líquido intersticial se piensa que estimulan subsecuentemente la producción de colágeno, que desencadena el engrosamiento de la piel y la fibrosis de los tejidos subcutáneos (63).

2.4.5 Linfedema relacionado con cáncer de mama

El cáncer de mama, incluyendo todos los casos de carcinoma invasivo e *in situ* es diagnosticado por primera vez en más de 296 000 mujeres cada año en EUA. Estas mujeres pasan subsecuentemente por un tratamiento que puede incluir intervención quirúrgica, quimioterapia, radioterapia, terapia anti-estrógeno y/o terapia blanco.

Los tratamientos son efectivos, con casi 3 millones de sobrevivientes de cáncer de mama invasivo actualmente viviendo en EUA. Sin embargo, sobrevivientes de cáncer de mama pueden experimentar complicaciones post operatorias a largo plazo como resultado de sus tratamientos (64).

Linfedema de la extremidad superior es una complicación a largo plazo bien reconocida de ya sea disección de nodos linfáticos axilares (DNLA) o inclusive de solamente biopsia del ganglio centinela (GL). La incidencia reportada del linfedema relacionado con el cáncer de mama con DNLA varía ampliamente, que va desde 2% hasta 56%. Reportes han demostrado una disminución de la calidad de vida, así como de dificultades psicosociales que pueden incluir distorsiones corporales, permanente incertidumbre y efectos adversos en relaciones interpersonales. Así, linfedema puede interferir con actividades de la vida diaria al causar una restricción en el rango de movimiento, dolor, aumento de tensión de piel, infección recurrente, hinchazón de la extremidad y la percepción del paciente de sentir pesadez en la extremidad afectada.

Mientras que las pacientes pueden desarrollar linfedema en cualquier momento después de su tratamiento, 70% de los individuos afectados reportan haber tenido síntomas dentro de los dos 2 primeros años (65).

2.4.6 Factores de riesgo

Factores de riesgo para el desarrollo de linfedema han sido extensivamente estudiados. En relación con el cáncer de mama por sí solo, un tamaño tumoral grande y la ubicación del tumor en el cuadrante superior externo han sido reportados como factores de riesgo (66). El estudio del Iowa Women's Health de 1,287 pacientes encontró que un estadio tumoral avanzado, un mayor número de ganglios retirados y tener ganglios tumorales positivos fueron asociados positivamente con el desarrollo de linfedema.

El alto rango reportado de incidencia de linfedema relacionado con cáncer de mama es en gran parte ocasionado por las variaciones de regímenes de tratamiento, con algunas terapias teniendo significativamente tasas altas de desarrollo de linfedema (67). En un estudio de 516 pacientes,

Veronesi et al. demostraron una disminución de la incidencia de linfedema en pacientes recibiendo biopsia GL comparado con las pacientes que tuvieron DNLA. Además, al aumentar el número de ganglios linfáticos removidos también aumenta el riesgo y la severidad del linfedema (68). Radiación al pecho o a los nodos linfáticos axilares también incrementa el riesgo y la severidad. La combinación de DNLA y radiación tiene una alta incidencia de desarrollo de linfedema que con cualquiera de los tratamientos por sí solos. Se ha demostrado que, sin importar el esquema de tratamiento, quimioterapia aumenta el riesgo de desarrollar linfedema (69).

Factores de riesgo propios del paciente incluyen índice de masa corporal (IMC) y edad. Ridner et al. Reportaron que pacientes con un IMC >30 al momento de recibir tratamiento son 3.6 veces más propensas a desarrollar linfedema (70).

2.4.7 Estadios del linfedema

Existen múltiples sistemas para medir el linfedema de la extremidad superior. La Sociedad Internacional de Linfología describe 3 estadios de linfedema. La estadificación es la siguiente: estadio 0, condición latente sin evidencia de hinchazón, pero compromiso en el transporte de linfa; estadio 1, acumulación temprana de fluido que cede con la elevación del miembro; estadio 2, la sola elevación del miembro no reduce la hinchazón y la piel de naranja puede o no estar presente; y estadio 3, elefantiasis linfostática. Estos estadios únicamente se refieren a la condición física de la extremidad; un sistema de estadificación más detallado necesita ser desarrollado para incluir la fisiopatología (71).

2.4.8 Medición de linfedema

Diferentes herramientas de medición objetiva están disponibles, que van desde la evaluación volumétrica externa hasta mapeo linfático mínimamente invasivo, así como herramientas subjetivas que involucran la contribución del paciente (72). Las diferencias entre estas contribuyen a una amplia variación en la incidencia reportada de linfedema relacionado con cáncer de mama.

La medición de la circunferencia de la extremidad puede ser tomada a partir de puntos anatómicos precisos a lo largo de la extremidad para conocer la extensión del linfedema. Estas medidas pueden ser usadas para dar seguimiento a cambios el volumen de la extremidad en un punto en particular. Idealmente, esta medición se realiza utilizando cintas de medición no elásticas (73).

2.4.9 Tratamiento

Cuando se diagnostica linfedema, sin importar el sitio de enfermedad, el manejo es extremadamente variable, y actualmente no existen recomendaciones estándares. Esta falta de información resulta en manejo inadecuado o tardío y, es más probable que contribuya a mermar la calidad de vida de los pacientes (74).

El enfoque terapéutico estándar de oro para linfedema se basa en técnicas fisioterapéuticas. Terapia descongestiva compleja (TDC) está diseñada para reducir volumen de la extremidad y mantener la salud de la piel y puede estimular el transporte linfático y facilitar la eliminación de proteínas intersticiales retenidas. TDC se basa en una técnica de masaje linfático específico llamado drenaje linfático manual (DLM). Un moderado grado de compresión manual sobre el tejido aumenta el llenado de los capilares linfáticos y mejora la dilatación y contracción de los vasos, DLM también puede reclutar vías para la linfa y mejorar el desarrollo de vías linfáticas accesorias (75).

Además del DLM, TDC incluye cuidado de la piel, ejercicio y compresión externa. Compresión de vendaje de elasticidad baja crea un compartimento multicapas que aumenta la contracción linfática y el flujo. Durante la compresión activa del tejido, la ultrafiltración anormal aumentada es reducida liderando a mejorar la reabsorción de flujo. Una vez que el volumen ha disminuido, el mantenimiento de los beneficios terapéuticos requerirá de prendas elásticas de compresión. Relativamente, mangas

inelásticas y prendas que transmitan de 40 a 80 mmHg de presión compresiva prevendrán la acumulación de líquido después de una TDC exitosa. Las prendas deben ajustarse adecuadamente y ser reemplazadas cada 3 a 6 meses (76).

| Intervención por estadio | Prácticas recomendadas |
|--|--|
| Cuidado post quirúrgico temprano/ intervención preventiva temprana | <p>Ejercicio post quirúrgico y reanudación de actividades de la vida diaria deben de ser coordinadas por el equipo interdisciplinario y un programa individualizado de ejercicios debe de ser aumentado gradualmente a través del monitoreo en caso de presentarse eventos adversos.</p> <p>Ejercicios personalizados deben de ser incluidos y progresar gradualmente.</p> <p>En pacientes que han pasado por resección ganglionar axilar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Añadir la intervención de drenaje linfático manual provista por un terapeuta físico al plan de tratamiento inicial podría no reducir el riesgo de presentar LRCM. • Proveer al paciente de una prenda de compresión que tiene un alto riesgo de desarrollar linfedema, aunado a ejercicios de la extremidad superior y respiración diafragmática, puede reducir el desarrollo de éste. |
| Linfedema identificado en etapa subclínica | <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo con espectroscopio de impedancia bioeléctrica o medición de volumen pueden comenzar con un asesoramiento prequirúrgico, repitiendo cada 3 meses durante el primer año después de la cirugía, y después dos veces por año hasta por 5 años. • Educación sobre los cuidados y la patología, automasaje, y uso de prendas de compresión. |

| | |
|---|---|
| <p>Ejercicio para individuos con riesgo o con LRCM subclínico</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento progresivo de resistencia es indicado cuando un programa personalizado es supervisado comenzando al menos 1 después de la cirugía. • Ejercicios aeróbicos personalizados deben de ser provistos al paciente. • Se debe de monitorear la tolerancia al ejercicio y los posibles efectos adversos al inicio del ejercicio en la semana uno. |
| <p>Intervenciones recomendados para pacientes diagnosticadas con LRCM</p> | <p><i>Linfedema en estadio 1 y 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se presentan signos o síntomas tempranos, la paciente debe inicialmente comenzar a utilizar prendas de compresión, instrucciones de un plan de ejercicios, y educar sobre cuidados y prevenciones, todo esto como la primera línea de tratamiento. • Si lo anterior no es exitoso como la primer línea de tratamiento, la TDC es recomendada. • El uso de la prenda de compresión debe ser personalizada considerando el estadio y las limitantes individuales, consultando la comodidad con el paciente. • El vendaje de compresión y ejercicio son componentes esenciales en la TDC y deberían ser siempre utilizados. • El uso de vendaje neuromuscular puede ayudar a reducir el volumen si es utilizado junto con el vendaje de compresión, no se recomienda ser utilizado por sí solo únicamente. • Una vez que se logre alcanzar un nivel de disminución estable, se debe de entregar un programa para realizar en casa que incluya auto masaje linfático, uso de prenda de compresión si es necesario y ejercicios personalizados. |

Tabla 1. Recomendaciones específicas para el tratamiento del linfedema en sus diversas etapas.

Capítulo III. ANTECEDENTES

Los objetivos del tratamiento de rehabilitación para el linfedema secundaria a cáncer de mama son prevenir la progresión de la enfermedad, reducir y mantener el volumen de la extremidad, aliviar el malestar que se desencadena debido a la acumulación excesiva de líquido rico en proteínas, prevenir episodios recurrentes de celulitis, y educar a las pacientes en el autocuidado de su condición (64). A pesar de las numerosas modalidades disponibles, individualmente ninguna ofrece beneficios inequívocos para el control del linfedema (52). En sus estados de consenso, tanto la Sociedad Internacional de Linfología (2009) y la Red Nacional de Linfedema (2011) sugieren que la Terapia Descompresiva Compleja (TDC) puede ser considerada como el tratamiento “óptimo” para linfedema periférico (60).

El TDC, el cual consta de dos fases, consiste en drenaje linfático manual (DLM) con la subsecuente aplicación de vendajes de compresión, ejercicios activos libres, meticuloso cuidado de la piel, y educación del autocuidado del linfedema en los pacientes. Ultimadamente, las pacientes utilizan una prenda de compresión.

La fase 1 del TDC usualmente se efectúa en el consultorio clínico o en el hogar del paciente y es realizado por un profesional de la salud (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, enfermera) entrenado en el tratamiento del linfedema. En la fase 2, la fase de mantenimiento, pacientes y familiares continúan el manejo del linfedema independientemente con DLM diario, uso de vendaje de compresión por las noches y uso de prenda de compresión por el día, ejercicio regularmente al igual que cuidado de la integridad de la piel (68).

En 2014, Oksana Sayco y colaboradores realizaron un estudio para conocer la prevalencia de diagnósticos de linfedema en pacientes mayores de 65 años, con seguimiento durante 48 meses después de haberseles realizado mastectomía, obteniendo que solo el 64.4% habían sido diagnosticadas formalmente, de las cuales el 13.4% recibió TDC, 8.3% recibió DLM, 55.9% utilizó vendaje compresivo, 2.8% únicamente ejercicio y cuidados de la piel y 22.4% no recibieron tratamiento (73).

En 2018, Ewa Zasadzka y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de comparar la efectividad del vendaje multicapas compresivo y la TDC en mujeres mayores de 60 años, obteniendo como resultados la reducción del volumen del brazo después de 15 sesiones, en ambos métodos se demostró similar eficacia para reducir circunferencia y volumen de la extremidad, pero el vendaje multicapas compresivo mostró mayor eficacia en reducir al máximo la circunferencia del brazo (74).

Capítulo IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Linfedema es una condición crónica debilitante asociada con el tratamiento contra el cáncer de mama. Se desencadena por la acumulación de líquido intersticial rico en proteínas que normalmente es drenado vía el sistema linfático hacia la circulación venosa. La hinchazón crónica causa fibrosis en tejido blando, hipertrofia del tejido adiposo, y aumenta el riesgo de celulitis en los pacientes que puede a futuro dañar los capilares linfáticos. Los pacientes con linfedema crónico también están en riesgo de desarrollar linfangiosarcoma – un tumor maligno raro que surge del sistema linfático. A pesar de que la incidencia reportada de linfedema en sobrevivientes de cáncer de mama varía dependiendo de la definición clínica, el linfedema puede ocurrir varios años después de haber iniciado el tratamiento contra el cáncer, en muchas ocasiones llevando al individuo a angustia emocional y disminución de su calidad de vida.

Debido a los cambios generados por el envejecimiento la población geriátrica con antecedente de haber recibido tratamiento contra el cáncer de mama, se encuentra en riesgo incrementado de recaer o desarrollar linfedema, aunado a sus comorbilidades, representa un factor de riesgo para la disminución de su funcionalidad que limita la ejecución de sus actividades tanto básicas como instrumentadas de la vida diaria, lo cual lleva a una merma en la calidad de vida que puede aumentar el riesgo de mortalidad. Además de esto, los cambios que se producen en el sistema linfático pueden ser un factor que limite la efectividad del tratamiento descompresivo complejo, llevando así a mayor tiempo de tratamiento y una respuesta disminuida a dicho tratamiento

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con base a lo mencionado anteriormente se formula la siguiente pregunta de investigación

¿Cómo influyen las características clínicas y epidemiológicas que presentan las pacientes geriátricas con linfedema secundario a cáncer de mama en la respuesta al tratamiento descompresivo complejo del Instituto Nacional de Cancerología de México?

Capítulo V. JUSTIFICACIÓN

En este estudio epidemiológico basado en el análisis de los expedientes clínicos de los pacientes atendidos por el servicio de rehabilitación en el Instituto Nacional de Cancerología de México en el período de enero de 2015 a marzo de 2019 se busca la obtención de datos útiles para analizar la respuesta al tratamiento descompresivo complejo en las pacientes mayores de 60 años, y de igual manera identificar los factores físicos y sociales que afectan directamente al tratamiento. Para con ello poder modificar las variantes del tratamiento adecuándolas a las necesidades específicas de cada paciente, para así obtener una mejor respuesta en la reducción y/o manutención del volumen linfático del miembro afectado.

Capítulo VI. OBJETIVO

6.1 Objetivo General

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes geriátricas que presentan linfedema secundario a cáncer de mama y establecer una relación con la respuesta generada al ser sometidas a Tratamiento Descompresivo Complejo.

6.2 Objetivos específicos

- 1.- Conocer la prevalencia de linfedema en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el Instituto.
- 2.- Identificar las características clínicas y epidemiológicas del grupo etario estudiado.
- 3.- Medir el volumen de la extremidad que presenta linfedema con respecto a la extremidad sana con el fin de compararlo entre ambas.
- 4.- Comparar el volumen linfático de la extremidad afectada al inicio del tratamiento y la subsecuente evolución durante los siguientes 12 meses.

Capítulo VII. Metodología

Este estudio describió las características de la población descrita mediante la recolección de datos relevantes para la evaluación de la progresión del estadio del linfedema mediante por medio de los registros en los archivos clínicos, este estudio se clasifica como: descriptivo y retrospectivo.

7.1 Muestra

La muestra estuvo conformada por las historias clínicas de las pacientes que acudieron al servicio de rehabilitación del Instituto Nacional de Cancerología de México en el periodo entre 01 de enero de 2013 y 31 de diciembre de 2019.

7.2 Criterios de selección

Inclusión

- Pacientes femeninos mayores de 60 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama.
- Pacientes que se les haya realizado mastectomía radical como tratamiento contra el cáncer de mama.
- Pacientes que se les haya realizado disección ganglionar de zona axilar y/o cervical del hemicuerpo donde se presentó la neoplasia.
- Pacientes que reciben sus tratamientos en el Instituto Nacional de Cancerología de México.
- Pacientes con diagnóstico de linfedema grado II.
- Pacientes que se sometieron a Tratamiento Descompresivo Complejo dentro del Instituto Nacional de Cancerología.

Exclusión

- Pacientes que sean atendidas en dos Instituciones de salud paralelamente.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer primario diferente a cáncer de mama.
- Trombosis venosa profunda en extremidad afectada sin tratamiento al momento de recibir TDC.

Eliminación

- Inasistencia a citas programadas de seguimiento.
- Dejar inconclusas las sesiones de terapia descompresiva compleja.
- Presentación de complicaciones del sistema circulatorio.
- Fallecimiento antes de haber completado un año posterior al inicio del tratamiento.

7.3 Procedimiento

Para realizar el análisis de las historias clínicas se tomaron en cuenta las siguientes variables; número de ganglios linfáticos retirados, número de quimioterapias, total de radiación recibida en Gy, comorbilidades (hipertensión arterial y trombosis venosa profunda), el promedio de volumen de la extremidad de la última revisión a la que acudió en comparativa con la medición inicial, los cuales fueron obtenidos mediante el registro que se tuvo durante la valoración inicial y las subsecuentes citas de revisión por lo menos en un periodo no menor a 12 meses. Todos estos datos fueron registrados por el personal de servicio social en el área de rehabilitación oncológica durante el período ya mencionado en el que se estudió a la muestra.

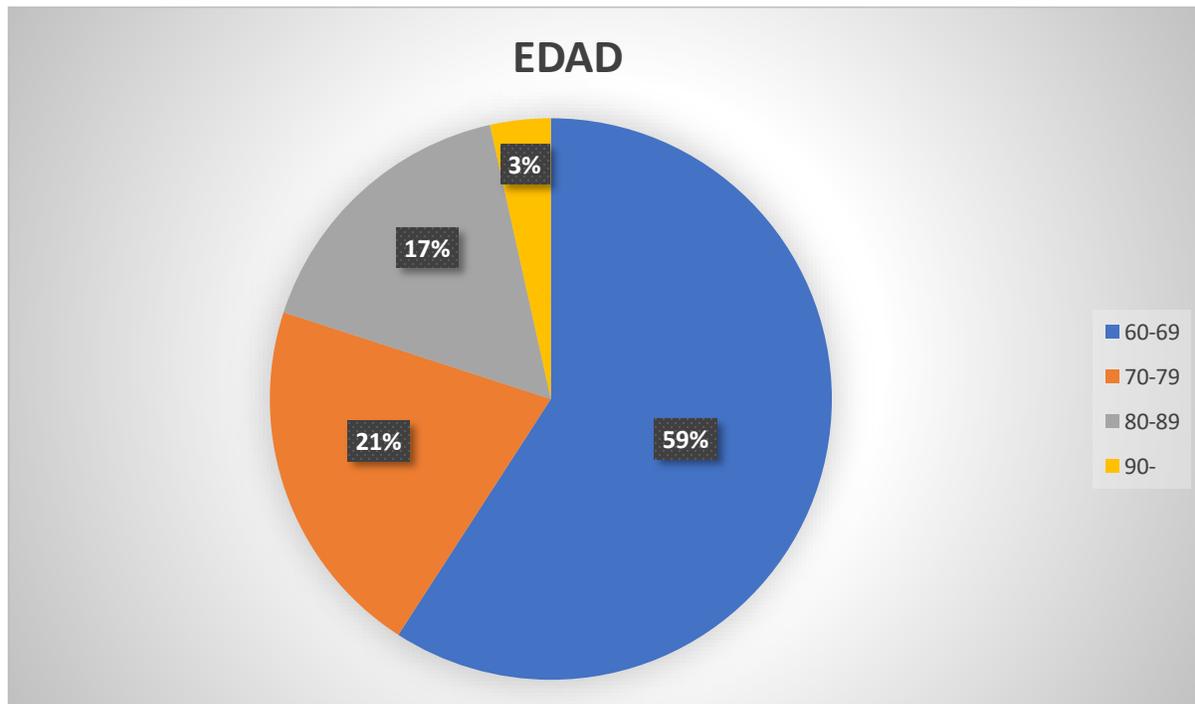
El método de medición del perímetro de la extremidad afectada se realizó mediante circimetría bilateral de extremidades superiores, marcando varios puntos partiendo desde la articulación del codo en dirección proximal y distal hasta el tercio proximal del húmero y la apófisis radial, la distancia entre cada punto fue de 4 cms, obteniendo 11 puntos de referencia para medir el perímetro de cada uno de ellos, con lo cual se obtiene una comparativa entre el brazo afectado y el brazo contralateral, la medición se realizó mediante una cinta de medición. La diferencia de volumen en cms entre los 11 puntos del miembro superior afectado y el contralateral se calcula restando ambos valores para conocer la medida exacta de diferencia entre uno y otro.

Las pacientes candidatas al TDC son sometidas a 4 semanas de tratamiento, consistiendo en una técnica de vendaje multicapas utilizado 24 hrs. durante la duración del tratamiento, aunado a esto se realizan diariamente sesiones de ejercicios isométrico e isotónicos con diversos aditamentos, involucrando la extremidad afectada en su mayoría pero englobando el resto del cuerpo, con metas de aumentar la frecuencia cardíaca en un 60% de la frecuencia cardíaca máxima, además de ser sometidas a drenaje linfático manual quienes cumplían con los requerimientos para este, los cuales son: no presentar AT en miembro afectado y TVP de la misma extremidad. Al término de las 4 semanas acudiendo al instituto diariamente, se enseña el vendaje a la paciente para que lo realice en casa y se entrega programa de ejercicios y una guía de prevenciones y cuidados, dando indicación de utilizar prenda de compresión en combinación con vendaje multicapas a lo largo del día y noche, se citaron a revisión periódica cada mes para seguimiento.

Capítulo VIII. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos del análisis de las historias clínicas de la población analizada de enero 2013 a enero 2019 del Instituto Nacional de Cancerología de México abordada en este estudio, se obtuvieron un total de 115 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio.

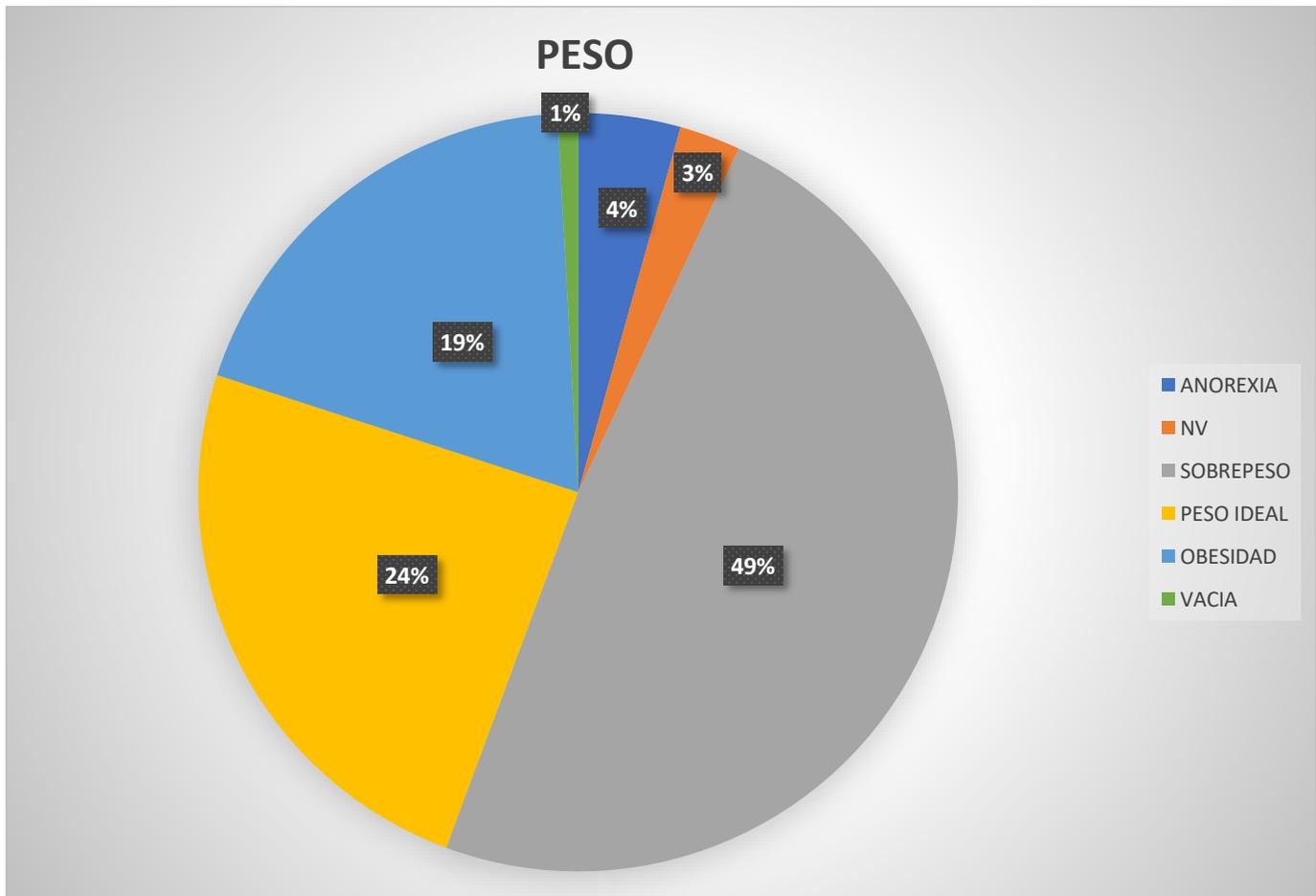
En la gráfica 1 se presentan las edades de las pacientes, donde se pueden observar los diferentes grupos etarios en los que se dividió la población, para fines prácticos de estadificación se subdividió en grupos por decena de edad, los resultados obtenidos son los siguientes; en el grupo que comprende desde los 60 a los 69 años de edad clasificaron un total de 68 pacientes, equivalente a el 59% del total; en el grupo que comprende de los 70 a 79 años de edad clasificaron 24 pacientes, que representan el 21% del total, en el grupo que comprende de los 80 a los 89 años de edad clasificaron 19 pacientes que representan el 17% del total, y en el grupo que comprende de los 90 años en adelante clasificaron 4 pacientes que representan el 3% del total, obteniendo un total absoluto de 115 pacientes que representan el 100%.



Gráfica 1. Agrupación de pacientes con LRCM por edades.

En la gráfica 2 se muestran los resultados de la estadificación de la población acorde a el peso inicial que se registró al momento de ingresar al servicio de rehabilitación por primera vez, los resultados fueron los siguientes; en estado de anorexia se clasificaron 5 pacientes que representan el 4%, 3 pacientes no pudieron ser valorados debido a condiciones físicas que impidieron la obtención de este dato los cuales representan el 3%, en la categoría de peso ideal se clasificaron a 28 pacientes que representan el 24%, en sobrepeso de encontraron un total de 56 pacientes que representan el grueso de la población en cuanto a esta rúbrica con un valor porcentual de 49%, en la categoría de

obesidad se encontraron 22 pacientes, las cuales representan el 19%, por último, un expediente no contaba con este dato por lo cual no se pudo clasificar y que representa 1%.



Gráfica 2 Agrupación de pacientes por peso.

Como parte de los factores que fueron seleccionados como posibles causas exacerbantes del padecimiento en cuestión, se decidió registrar la presencia de hipertensión arterial (HTA) de la población estudiada clasificando de manera binaria como positivo (SI) y negativa (NO). La tabla 1 muestra los resultados obtenidos: un total de 115 pacientes de las cuáles 84 (73%) no presentaron el padecimiento y 31 sí (27%).

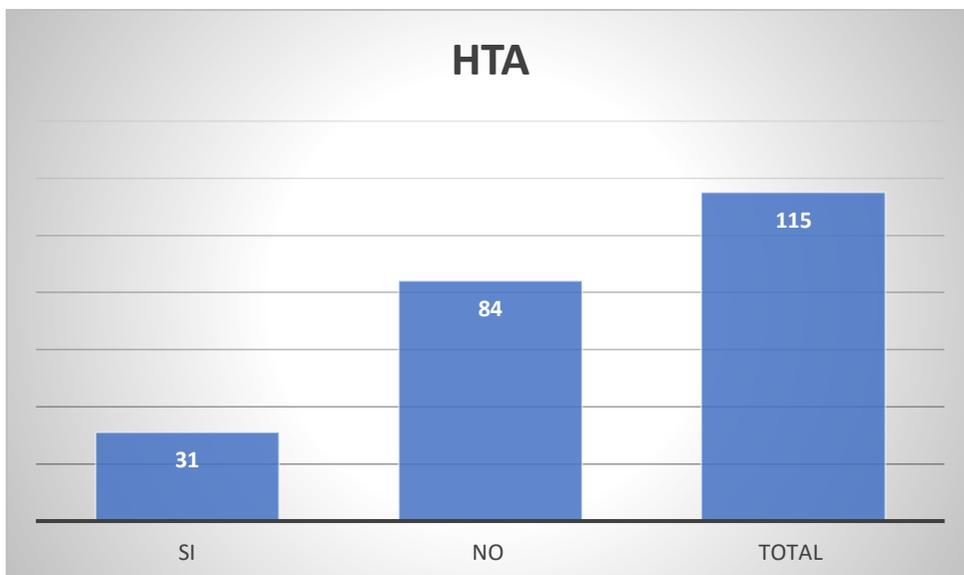


Tabla 1. no. de pacientes con Hipertensión Arterial.

De igual manera se tomó en cuenta la presencia de Trombosis Venosa Profunda (TVP) en cualquier punto de su vida ya sea previamente al diagnóstico oncológico o después de este, clasificando de manera binaria como positivo (SI) y negativa (NO), los resultados de la tabla 2 muestran que 3 (2.7%) pacientes presentaban la condición, mientras que 112 (92.3%) no la presentaron, se excluyeron de la gráfica a quienes presentaban TVP al momento de la valoración inicial para ser consideradas candidatas a la TDC.

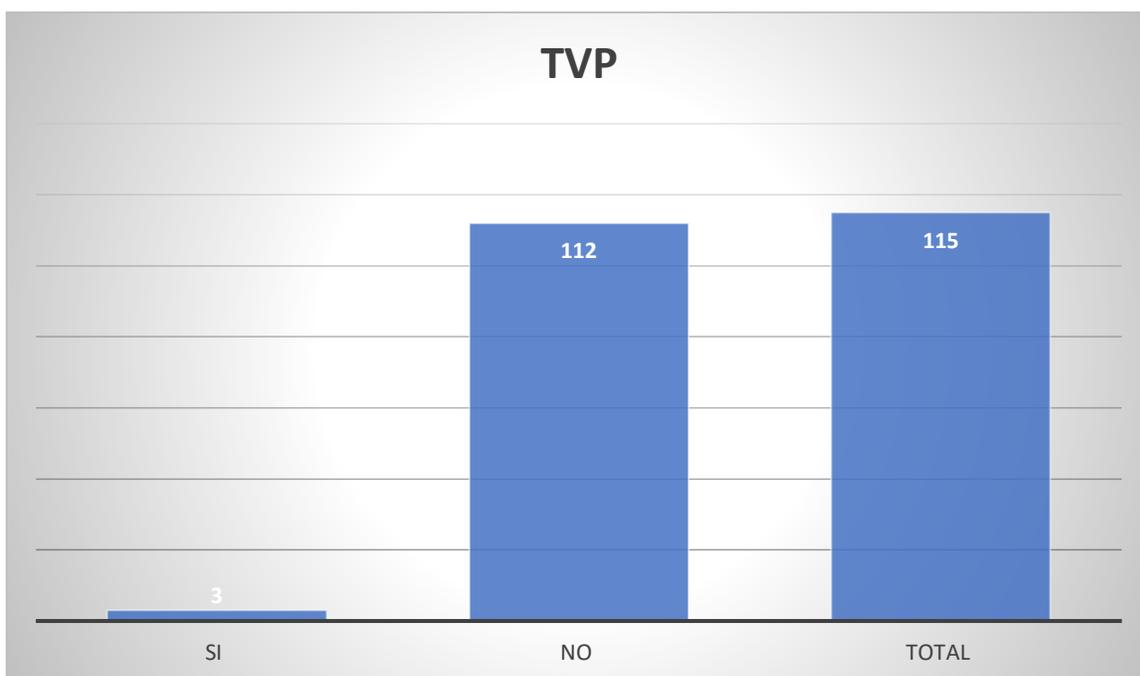


Tabla 2 Pacientes con LRCM que presentaron Trombosis Venosa Profunda antes del inicio de la TDC.

La tabla 3 muestra la presencia de actividad tumoral (AT) en otras zonas del cuerpo del paciente al momento del interrogatorio durante la realización de la historia clínica, se registraron los siguientes resultados; del total de la muestra, 29 pacientes presentaron algún tipo de actividad tumoral que representan el 25.2%, por lo tanto, el restante 74.8% no presentó actividad tumoral con una cifra de 86 pacientes.

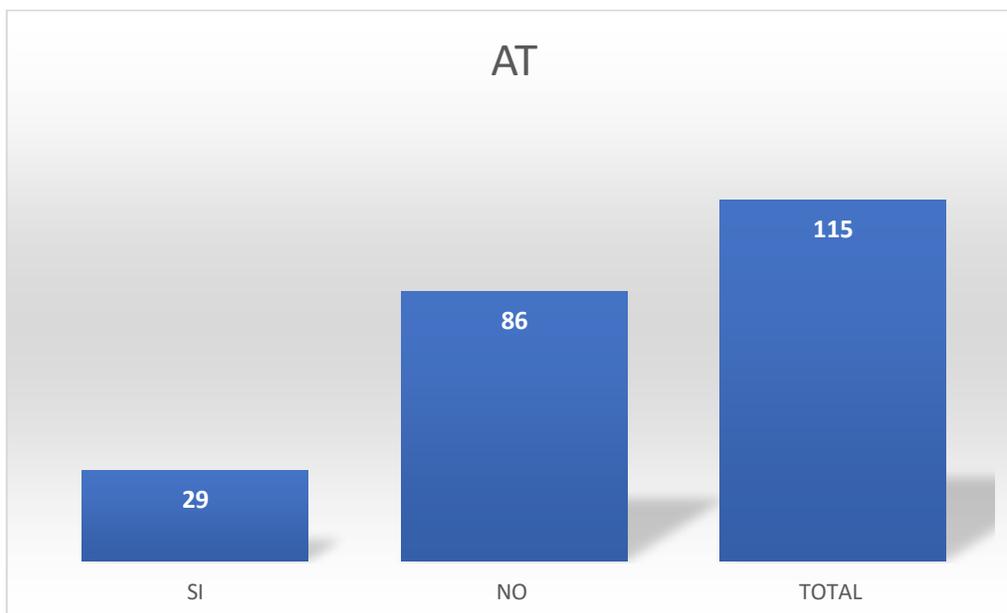


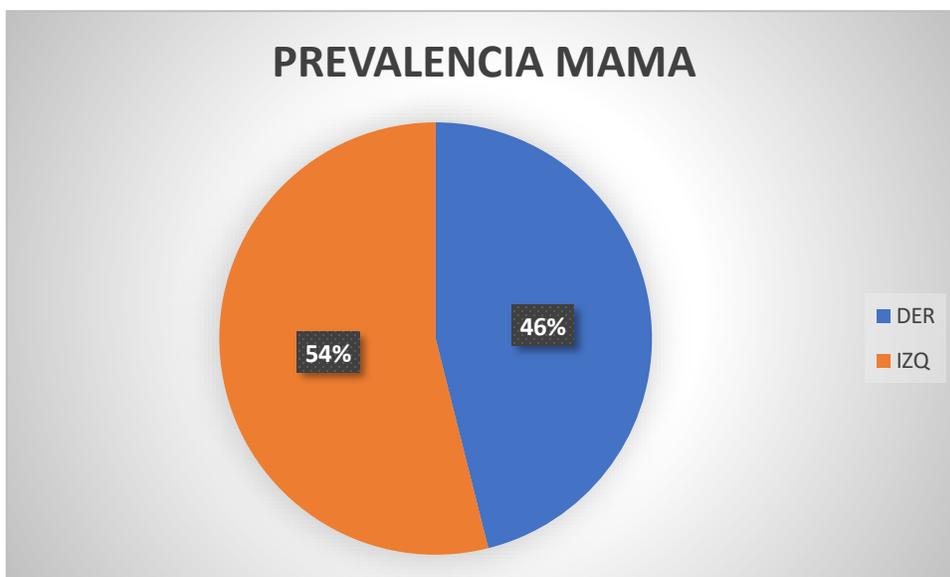
Tabla 3 Actividad Tumoral en paciente con LRCM al ingreso a rehabilitación.

Con el propósito de identificar los sitios más recurrentes de actividad tumoral (AT) que se presentan en conjunto con el cáncer de mama, se registraron las zonas en donde se encontraba la actividad al momento de realizar la historia clínica inicial por parte del servicio de rehabilitación, obteniendo los siguientes resultados que se muestran en la tabla 4; el total de pacientes que presentaron actividad tumoral fue de 33 representado el 26.8% de toda la muestra estudiada, de este porcentaje, se dividió dependiendo del sitio con AT siendo los siguientes; hueso (37%), hígado (18%), ganglios cervicales (9%), tiroides (9%), ganglios axilares (6%), SNC (6%), mediastino (6%), retroperitoneo (3%), pared torácica (3%) e intestino (3%).

| ACTIVIDAD TUMORAL | |
|---------------------|-----------|
| Sitio de AT | Pacientes |
| Ganglios cervicales | 3 |
| Hueso | 8 |
| Hígado | 6 |
| Tiroides | 3 |
| Intestino | 1 |
| SNC | 2 |
| Retroperitoneo | 1 |
| Mediastino | 2 |
| Pared torácica | 1 |
| Ganglios axilares | 2 |
| Total | 29 |

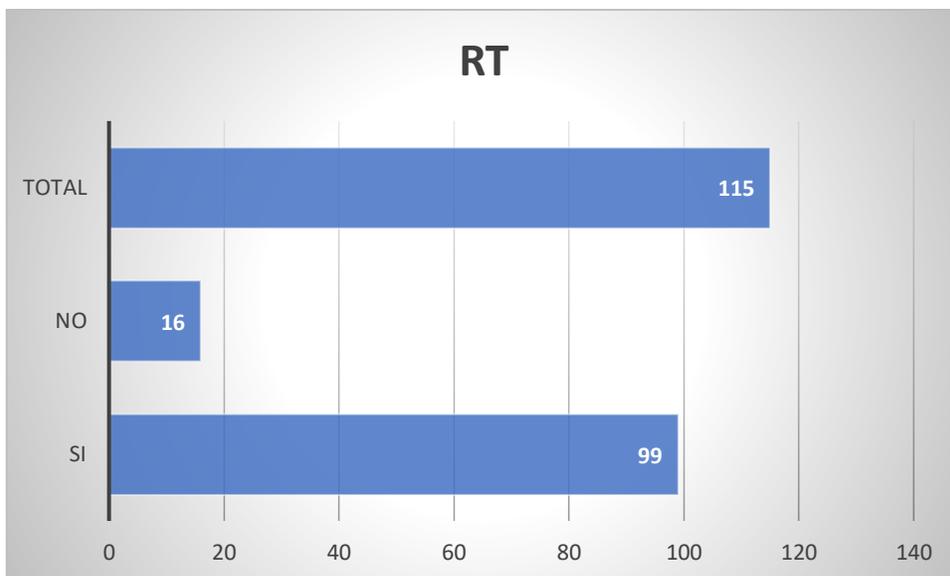
Tabla 4 Sitio donde se presentó la actividad tumoral.

Como parte de la historia clínica se pregunta al paciente la lateralidad donde se presentó el cáncer de mama con el objetivo de identificar el hemicuerpo con mayor probabilidad de desencadenar linfedema, se obtuvieron los siguientes resultados; 53 pacientes en la mama derecha representando el 46% del total y 62 pacientes en el lado izquierdo representado el restante 56% del total. Los resultados se muestran en la gráfica 3.



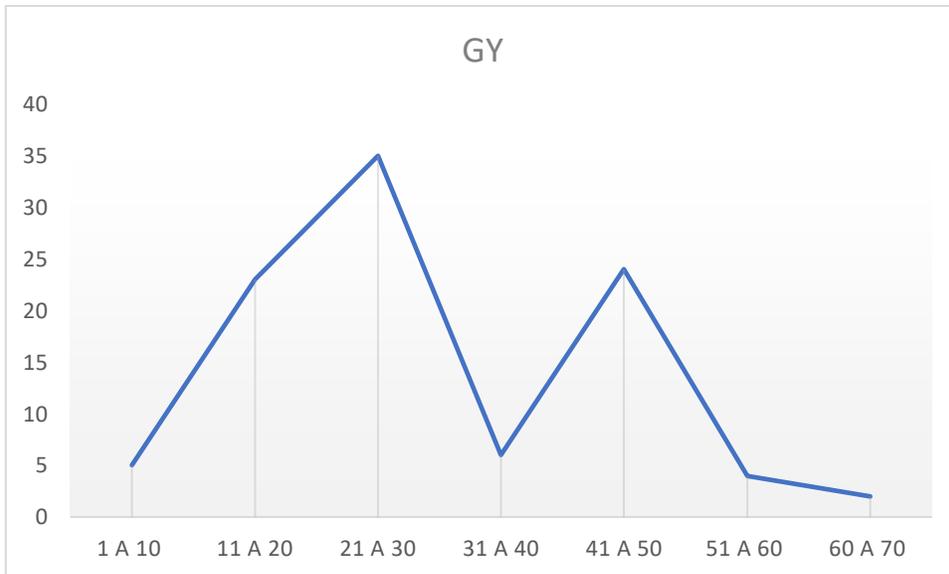
Gráfica 3 Tendencia de presencia de cáncer de mama del total de la muestra.

La gráfica 4 “RT”, representa el número de pacientes que fueron sometidas a tratamiento coadyuvante contra el cáncer de mama, así como las que no fue necesario someterse a esta línea de tratamiento; del total de la muestra, 99 pacientes fueron sometidas al tratamiento, mientras que 16 no requirieron de radioterapia.



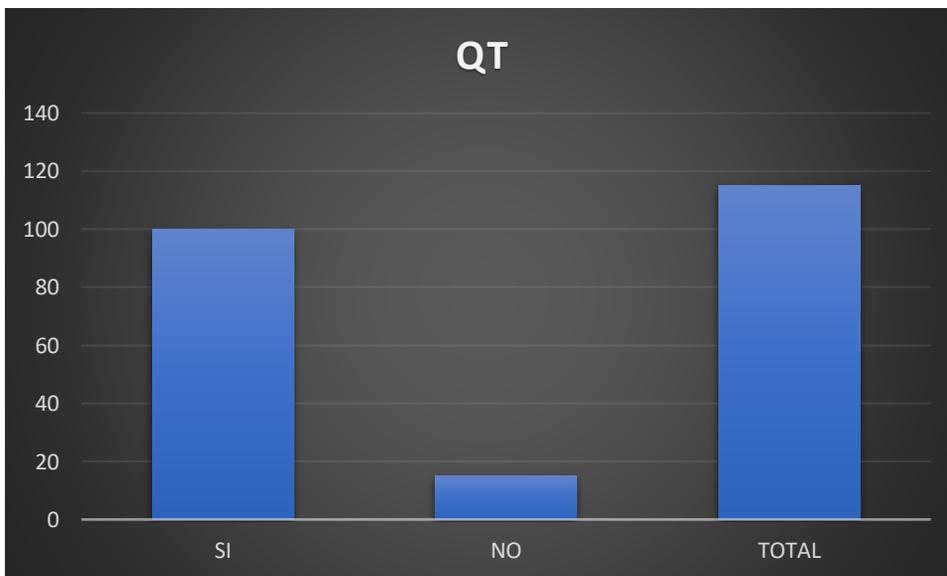
Gráfica 4 Número de pacientes que fueron sometidas a radioterapia.

A continuación, la gráfica 5 muestra la estadificación de la cantidad de Greys (GY) recibida en promedio a cada paciente, por cuestiones de practicidad se agruparon en grupos de decenas de greys, siendo los resultados los siguientes; 5 pacientes recibieron una radiación de 1 a 10 GY (4.3%), 23 pacientes recibieron radiación de 11 a 20 GY (20%), 35 pacientes recibieron de 21 a 30 GY (30.4%), 6 pacientes recibieron de 31 a 40 GY (5.2%), 24 pacientes recibieron de 41 a 50 GY (20.8%), 4 pacientes recibieron de 51 a 60 GY (3.4%) y 2 pacientes de 60 a 70 GY (1.7%).



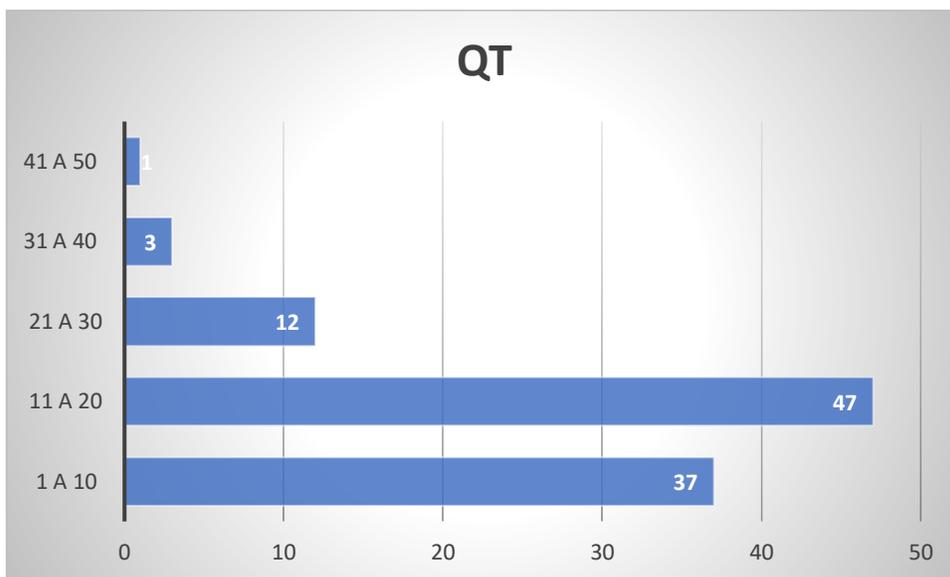
Gráfica 5. Radiación promedio medida en Greys.

De la misma manera, se identificó a la población sometida a quimioterapia (QT) como tratamiento coadyuvante aunado a la mastectomía radical o parcial de la mama, los resultados expuestos en la gráfica 6 “QT” mostraron que, del total de la población, 100 pacientes fueron sometidas a quimioterapia, representando un porcentaje del 86.9%, mientras que 15 pacientes no necesitaron de esta línea de tratamiento, representando el 13.1% del total.



Gráfica 6. Número de pacientes que llevaron Quimioterapia como tratamiento adyuvante.

La gráfica 7 muestra el número de ciclos de quimioterapia que se administraron a las pacientes, se estadificó en grupos de 10 ciclos, con lo que se obtuvieron los siguientes resultados; 37 pacientes (37%) recibieron de 1 a 10 ciclos de quimioterapia, 47 pacientes (47%) recibieron de 11 a 20 ciclos, 12 pacientes (12%) recibieron de 21 a 30 ciclos, 3 pacientes (3%) recibieron de 31 a 40 ciclos, y 1 paciente (1%) recibió de 41 a 50 ciclos de quimioterapia.



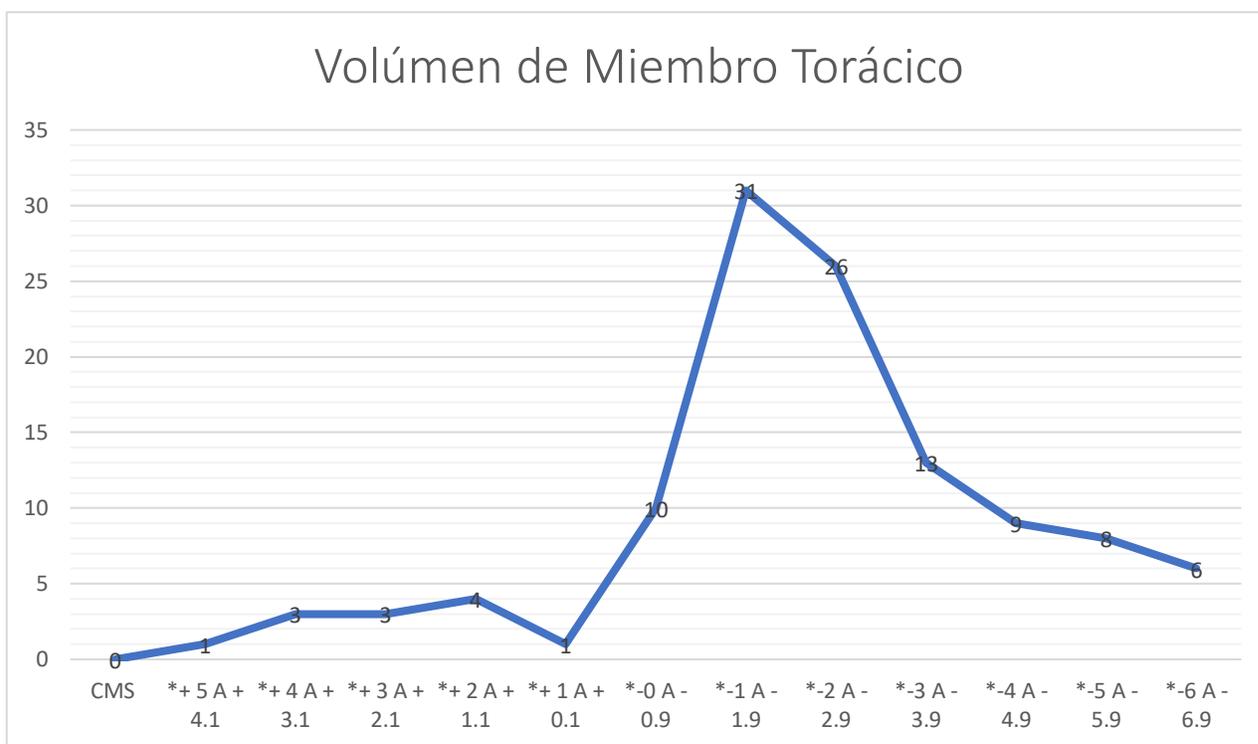
Gráfica 7. Ciclos de quimioterapia promedio por número de pacientes.

La tabla 5 muestra la evolución del volumen linfático en el miembro torácico afectado, para obtener los resultados presentados se recabaron las medidas iniciales de la circometría tomada en la historia clínica al ingresar al servicio de rehabilitación por primera vez, al igual que las medidas de circometría recabadas en la última revisión registrada por parte del mismo servicio, realizando la operación matemática y estableciendo la diferencia de volumen entre estas dos medidas; por propósitos prácticos de estadificación, se agruparon los resultados en grupos de 10mm de diferencia, llegando así a los siguientes resultados; 1 paciente aumentó entre 4.1 y 5 cms, 3 pacientes aumentaron entre 3.1 y 4 cms, 3 pacientes aumentaron entre 2.1 y 3 cms, 4 pacientes aumentaron entre 1.1 y 2 cms, 1 paciente aumentó entre 0 y 1 cm, 10 pacientes disminuyeron entre 0.1 y 0.9 cms, 31 pacientes disminuyeron entre 1 y 1.9 cms, 26 pacientes disminuyeron entre 2 y 2.9 cms, 13 pacientes disminuyeron entre 3 y 3.9 cms, 9 pacientes disminuyeron entre 4 y 4.9 cms, 8 pacientes disminuyeron entre 5 y 5.9 cms y 6 pacientes entre 6 y 6.9 cms.

| CIRCOMETRIA DE MIEMBRO TORÁRICO | |
|---------------------------------|-----------|
| CMS | PACIENTES |
| +5 a +4.1 | 1 |
| +4 a +3.1 | 3 |
| +3 a +2.1 | 3 |
| +2 a +1.1 | 4 |
| +1 a 0 | 1 |
| -0.1 a -0.9 | 10 |
| -1 a -1.9 | 31 |
| -2 a -2.9 | 26 |
| -3 a -3.9 | 13 |
| -4 a -4.9 | 9 |
| -5 a -5.9 | 8 |
| -6 a -6.9 | 6 |

Tabla 5. Circimetría de miembro torácico donde se presentó linfedema.

En la gráfica 6 se muestran de igual manera los resultados obtenidos de la diferencia de medidas respecto al volumen linfático de la población estudiada.



Gráfica 6 volumen linfático promedio perdido al concluir la TDC.

Capítulo IX. DISCUSIÓN

La terapia descompresiva compleja se considera el estándar de oro en el tratamiento del linfedema de estadios I y II desencadenado a consecuencia de tratamientos médicos para combatir el cáncer en sus diversas manifestaciones, el tipo de cáncer mayormente relacionado con el linfedema es el cáncer de mama. Hoy en día la prevención y diagnóstico precoz del linfedema es uno de los objetivos primordiales de los equipos multidisciplinarios que trabajan con esta enfermedad, y es por ello por lo que distintos estudios ya se plantean el tratamiento en fases precoces y no esperar a estadios moderados-severos. Se han realizado múltiples estudios para analizar la eficacia de la terapia descompresiva compleja. La buena respuesta en grados iniciales o incluso subclínicos no está clara, pero puede ser debida a que pacientes con volúmenes más bajos de linfedema, no han desarrollado cambios tróficos como fibrosis, ni pérdida de elasticidad u otros cambios histopatológicos, respecto a pacientes con volúmenes mucho mayores, y esto puede ser la causa de que la disminución del linfedema con la TDC sea mucho más efectiva (75). Se sabe que existen numerosos factores que predicen la progresión y la gravedad del linfedema (resección de un número elevado de ganglios axilares, el tipo de cirugía, el uso de radioterapia y la obesidad son los principales factores de riesgo implicados) pero por el momento se desconoce el papel que desempeñan en la respuesta al tratamiento de TDC (76).

Wózniewski et al (77) Publicaron un estudio en que la reducción del porcentaje del exceso de volumen (RPEV) alcanzó el 43.40% en sujetos con linfedema grado I, 33.20% en linfedema grado II y solo 19.30% en linfedema grado III. En su programa de tratamiento incluyen un protocolo de ejercicios que se realizan en la sesión diaria de fisioterapia: ejercicios de mejora del balance articular, ejercicios isométricos, ejercicios respiratorios y técnicas de relajación, así como instrucción a las pacientes de técnicas de automasaje de 10-15 minutos diarios. En el protocolo que se lleva a cabo en el INCAN se implementan técnicas similares a las utilizadas en este protocolo, aunado a una guía de prevenciones y cuidados que se deben de tener al día, y uso de prendas compresivas y la combinación de vendaje compresivo por las noches variando los días de uso dependiendo del estado del miembro superior afectado.

Después de concluir el TDC dentro del servicio de rehabilitación del INCAN, se procede a la fase de mantenimiento, las pacientes de este estudio mantuvieron en su mayoría la reducción de volumen e incluso mejoraron en las revisiones posteriores. El cumplimiento de las medidas preventivas y los cuidados, los ejercicios y el uso de la prenda de compresión para actividades físicas y de sobreesfuerzo pueden ser la respuesta a estos resultados. El empoderamiento del paciente y el conocimiento de su enfermedad me parece que ejerce un papel importante en el éxito de esta segunda fase: conservar y optimizar el beneficio obtenido en la primera fase depende del correcto cumplimiento de las normas del paciente.

Capítulo X. CONCLUSIÓN

Con la finalización del estudio se lograron obtener datos relevantes y útiles para generar proyecciones al corto y mediano plazo al intervenir con la Terapia Descompresiva Compleja en el tratamiento de pacientes que padezcan linfedema en cualquiera de las etapas que se presente, que en su mayoría podrían obtener resultados favorables en la reducción del volumen linfático de la extremidad si se logra guiar correctamente el tratamiento modificando el abordaje empleado, tomando en consideración los datos de las variables que en este trabajo se evaluaron, entre las más importantes se puede mencionar el peso corporal, este es un factor de importancia vital debido a que está ligado con el porcentaje de tejido adiposo del individuo, que como ya se explicó anteriormente, es rico en proteínas, las cuáles generan mayor densidad del líquido linfático, dificultando la eliminación de este. Del total de la muestra, el 19% presentaba algún grado de obesidad y el 49% presentaba sobrepeso, lo cual demuestra una relación inversamente proporcional con la reducción del volumen linfático. Del volumen linfático obtenido a través de circimetría se observó que más de la mitad de la muestra (57%) logró disminuir entre 1 y 3 cms y mantener esa diferencia durante 6 meses por lo menos después de haber completado el tratamiento en el hospital. Otro factor de suma importancia fue la edad en relación con el volumen disminuido, el porcentaje más alto de pacientes tiene una edad de entre 60 y 69 años (59%) los cuales tuvieron los mejores resultados de evolución a comparación con las de mayor edad. Por último, el cuarto factor de mayor importancia fue haber recibido radioterapia, este factor contribuye a afectar la calidad de los ganglios linfáticos, lo cual compromete la eficacia de la filtración de líquido linfático, se pudo observar que a mayor dosificación de Greys menor disminución de volumen linfático en el miembro afectado.

A manera de conclusión general, la eficacia de la terapia descompresiva compleja reside en la correcta evaluación de los factores involucrados directamente en el desarrollo del linfedema, por lo cual se sugiere antes de iniciar este tratamiento, realizar un escrutinio exhaustivo del paciente para poder proveer una implementación adecuada basado en las características clínicas de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, Lu MM, Zhou R, Mocsai A, Myers EE, Huang B, Jackson DG, Ferrari VA, et al. 2003. Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science* 299: 247–251.
2. Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, Romano T, Lashnits E, Butz S, Vestweber D, Corada M, Molendini C, Dejana E, et al. 2007. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *J Exp Med* 204: 2349–2362.
3. Martinez-Corral I, Ulvmar MH, Stanczuk L, Tatin F, Kizhatil K, et al. 2015. Nonvenous origin of dermal lymphatic vasculature. *Circ. Res.* 116:1649–54
4. Moore KL, Dalley AF. *Anatomía con orientación clínica*. 4ª edición. México: Panamericana. 2008.
5. Kubik S, Kretz O. Anatomy of the lymphatic system. In: Foldi M, Foldi E, eds. *Foldi's Textbook of Lymphology*. 2nd ed. Munich: Elsevier; 2006:1-50.
6. Zuther E. Physiology. In: Von Rohr M, ed. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2005:29-44.
7. Alitalo K, Carmeliet P. 2002. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell* 1: 219–227.
8. Leak LV, Burke JF. 1968. Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments. *J Cell Biol* 36: 129–149.
9. Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, Romano T, Lashnits E, Butz S, Vestweber D, Corada M, Molendini C, Dejana E, et al. 2007. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *J Exp Med* 204: 2349–2362.
10. Zuther E. Anatomy. In: Von Rohr M, ed. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. New York: Thieme Medical Publishers; 2005:1-28.
11. Davis MJ, Rahbar E, Gashev AA, Zawieja DC, JE Moore Jr. 2011. Determinants of valve gating in collecting lymphatic vessels from rat mesentery. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 301:H48–60
12. Wilting J, Aref Y, Huang R, Tomarev SI, Schweigerer L, Christ B, Valasek P, Papoutsis M. Dual origin of avian lymphatics. *Dev Biol* 2006; 292:165–173.
13. Kuan EL, Ivanov S, Bridenbaugh EA, Victora G, Wang W, et al. 2015. Collecting lymphatic vessel permeability facilitates adipose tissue inflammation and distribution of antigen to lymph node-homing adipose tissue dendritic cells. *J. Immunol.* 194:5200–10.
14. Kuan EL, Ivanov S, Bridenbaugh EA, Victora G, Wang W, et al. 2015. Collecting lymphatic vessel permeability facilitates adipose tissue inflammation and distribution of antigen to lymph node-homing adipose tissue dendritic cells. *J. Immunol.* 194:5200–10.
15. Schmid-Schonbein GW. 1990. Microlymphatics and lymph flow. *Physiol. Rev.* 70:987–1028.
16. Scallan JP, Wolpers JH, Muthuchamy M, Zawieja DC, Gashev AA, Davis MJ. 2012. Independent and interactive effects of preload and afterload on the

- pump function of the isolated lymphangion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 303:H809–24.
17. Davis MJ, Scallan JP, Wolpers JH, Muthuchamy M, Gashev AA, Zawieja DC. 2012. Intrinsic increase in lymphangion muscle contractility in response to elevated afterload. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 303:H795–808.
 18. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. 2016. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. *J. Physiol.* 594:5749–68.
 19. Berg J.W. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 2011; 8: 776-778.
 20. Rouviere H, Delmas A. *Anatomia humana.* Tomo II. 10ª edición. 2001. Barcelona Mason; 475-489.
 21. Burgos JA, Luginbuhl A. 2009. Images in clinical medicine. Lymphedema tarda. *N Engl J Med* 360: 1015.
 22. Hinrichs CS, Watroba NL, Rezaishiraz H, Giese W, Hurd T, Fassl KA, Edge SB. 2004. Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors. *Ann Surg Oncol* 11: 573–580.
 23. Norrmen C, Ivanov KI, Cheng J, Zangger N, Delorenzi M, Jaquet M, Miura N, Puolakkainen P, Horsley V, Hu J, et al. 2009. FOXC2 controls formation and maturation of lymphatic collecting vessels through cooperation with NFATc1. *J Cell Biol* 185: 439–457.
 24. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, Riccardi L, Alitalo K, Claffey K, Detmar M. 2001. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 7: 192–198.
 25. Royston D, Jackson DG. 2009. Mechanisms of lymphatic metastasis in human colorectal adenocarcinoma. *J Pathol* 217: 608–619.
 26. Huggenberger R, Siddiqui SS, Brander D, Ullmann S, Zimmermann K, Antsiferova M, Werner S, Alitalo K, Detmar M. 2011. An important role of lymphatic vessel activation in limiting acute inflammation. *Blood* 117: 4667–4678.
 27. Calva MJ, Ponce Lr, Vargas VF. Como leer revistas médicas. II. Para aprender sobre una prueba diagnóstica. *Rev Invest Clin* 1988; 40: 73-83.
 28. Gonzalez BM, De Castro J. Concepto de Oncología Médica. En: Gonzalez B. *Oncología Clínica. Fundamentos y patología general.* 2ª. Ed. Madrid: MacGraw Hill-Interamericana, 1998: 1_9.
 29. Haskell CM. Introduction. En: Haskell CM. *Cancer Treatment.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 2-18.
 30. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures.* Atlanta. 2011:3-10.
 31. World Cancer Report. International agency for Research of cancer. OMS. 2008: 7-13.
 32. Globocan. 2008. (IARC).
 33. Rizo RP, Sierra CM, Vázquez Pg. et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2007; (2): 1-273.
 34. Coleman W. et al. *The molecular basis of human cancer.* USA. Humana Press Inc. 2002.
 35. Garzon R et al. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med* 2009;60: 167-179.
 36. Dixon K et al. Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 441-448.

37. Herrera LA et al. Do helminths play a role in carcinogénesis? *Trends Parasitol* 2001; 17: 172-175.
38. Iacobuzio DC. Epigenetic changes in cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009;4:229-249.
39. Izumi S et al. Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors: a half-century of follow-up. *Int J Cancer* 2005.
40. Ferlay S. et al. Globocan 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. 2011;31:2011.
41. Knaul FM, Nigenda et al. Breast Cancer in Mexico: an urgent priority. *Salud Pública Méx.* 2009; 51:s335-5344.
42. Lozano R et al. Tendencias en la mortalidad por cáncer de mama en México. 2008:1979-2006.
43. Grant EC. Reduction in mortality from breast cancer: fall in use of hormones could have reduced breast cancer mortality. *BMJ.* 2005;30:330.
44. Avraham T, Daluvoy SV, Riedel ER, Cordeiro PG, Van Zee KJ, Mehrara BJ. Tissue expander breast reconstruction is not associated with an increased risk of lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2926–2932. doi: 10.1245/s10434-010-1112-2.
45. Card A, Crosby MA, Liu J, Lindstrom WA, Lucci A, Chang DW. Reduced incidence of breast cancer-related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:1169–1178.
46. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics.* 1985;76:206–218.
47. Rockson G. Lymphatics in the digestive system: physiology, health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1207(S1):E2–E6.
48. Meneses KD, McNees MP. Upper extremity lymphedema after treatment for breast cancer: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage.* 2007;53:16–29.
49. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer.* 2001;92:1368–1377.
50. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F, Campisi C, Boccardo F. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med.* 2012;125:134–140.
51. Avraham T, Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Weitman ES, Rockson SG, Bromberg J, Mehrara BJ. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *FASEB J.* 2013;27:1114–1126.
52. Armer JM, Radina ME, Porock D, Culbertson SD. Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms. *Nurs Res.* 2003;52:370–379.
53. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med.* 2003;44:43–57.
54. Kramer EL. Lymphoscintigraphy: defining a clinical role. *Lymphat Res Biol.* 2004;2:32–37.

55. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:799–806.
56. Matsushima S, Ichiba N, Hayashi D, Fukuda K. Nonenhanced magnetic resonance lymphoductography: visualization of lymphatic system of the trunk on 3-dimensional heavily T2-weighted image with 2-dimensional prospective acquisition and correction. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31:299–302.
57. Lohrmann C, Foeldi E, Bartholomae JP, Langer M. Gadoteridol for MR imaging of lymphatic vessels in lymphoedematous patients: initial experience after intracutaneous injection. *Br J Radiol*. 2007;80:569–573. doi: 10.1259/bjr/95414884.
58. Arrive L, Azizi L, Lewin M, Hoeffel C, Monnier-Cholley L, Lacombe C, Tubiana JM. MR lymphography of abdominal and retroperitoneal lymphatic vessels. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:1051–1058.
59. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I, Munding GS. 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.
60. Akita S, Mitsukawa N, Rikihisa N, Kubota Y, Omori N, Mitsuhashi 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;131:283–289.
61. Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Ann Plast Surg*. 2007;58:541–543.
62. Morcos BB, Al Ahmad F, Anabtawi I, Abu Sba AM, Shabani H, Yaseen R. Lymphedema. A significant health problem for women with breast cancer in Jordan. *Saudi Med J*. 2013;34:62–66.
63. Ridner SH, Sinclair V, Deng J, Bonner CM, Kidd N, Dietrich MS. Breast cancer survivors with lymphedema: glimpses of their daily lives. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16:609–614.
64. Greenslade MV, House CJ. Living with lymphedema: a qualitative study of women's perspectives on prevention and management following breast cancer-related treatment. *Can Oncol Nurs J*. 2006;16:165–179.
65. Park JE, Jang HJ, Seo KS. Quality of life, upper extremity function and the effect of lymphedema treatment in breast cancer related lymphedema patients. *Ann Rehabil Med*. 2012;36:240–247.
66. Shih YC, Xu Y, Cormier JN, Giordano S, Ridner SH, Buchholz TA, Perkins GH, Elting LS. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2007–2014.
67. Shah C, Arthur D, Riutta J, Whitworth P, Vicini FA. Breast-cancer related lymphedema: a review of procedure-specific incidence rates, clinical assessment AIDS, treatment paradigms, and risk reduction. *Breast J*. 2012;18:357–361.
68. Card A, Crosby MA, Liu J, Lindstrom WA, Lucci A, Chang DW. Reduced incidence of breast cancer-related lymphedema following mastectomy and

- breast reconstruction versus mastectomy alone. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:1169–1178.
69. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011;19:853–857.
 70. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Samuel Wieand H, Vogel VG, Johnson RR. Breast cancer-related lymphedema—what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema? *Breast J*. 2006;12:536–543.
 71. Gho SA, Steele JR, Jones SC, Munro BJ. Self-reported side effects of breast cancer treatment: a cross-sectional study of incidence, associations, and the influence of exercise. *Cancer Causes Control*. 2013;24:517–528.
 72. Kwan ML, Shen L, Munneke JR, Tam EK, Partee PN, André M, Kutner SE, Somkin CP, Ackerson LM, Thiadens SR. Patient awareness and knowledge of breast cancer-related lymphedema in a large, integrated health care delivery system. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:591–602.
 73. Oksana Sayko et al. Diagnosis and Treatment of Lymphedema Following Breast Cancer: A Population-based Study. *HHS public Access*. 2013. Nov 5(11); 915-923.
 74. Ewa Zasadka et al. Comparison of the effectiveness of complex desconggestive therapy and compression bandaging as a method of treatment of lymphedema in the elderly. *Dovepress*. 2018; 13: 929-934
 75. M. McNeely et al. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 86 (2004), 95-106.
 76. C. Puigdemívol, B. Alonso. *Capítulo español de flebología y linfología. Guía de orientación diagnóstica y terapéutica del linfedema*. Edimsa, Madrid. 2014.
 77. M. Wózniewski et al. Complex physical therapy for lymphedema of the limbs. *Physiotherapy* 87 (2001), pp 252-256.