

Factores pronósticos del linfedema posmastectomía: revisión sistemática y metaanálisis en estudios de cohorte seleccionados

Prognosis factors for postmastectomy lymphedema: systemic review and meta-analysis in chosen cohorts

Orestes Díaz Hernández, Osvaldo Eliseo Musenden, María Luisa García Lizame, Yanela Peguero Bringuez, Tania Hidalgo Costa

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las mujeres que sobreviven al tratamiento del cáncer de mama pueden sufrir complicaciones sistémicas y locales, entre estas, el linfedema. Numerosas publicaciones analizan los factores que contribuyen a la formación del edema, su pronóstico y como tratarlo.

Métodos: sobre la base de la evidencia científica internacional fueron seleccionados 5 factores pronósticos mediante una revisión sistemática y un metaanálisis realizados en estudios de cohorte prospectivos con el propósito de identificarlos y evaluarlos. La búsqueda de la información se llevó a cabo mediante PubMed-MEDLINE, Cochrane y Lilacs. El análisis cualitativo se realizó con los programas analizadores según la metodología jerárquica de la evidencia. El análisis cuantitativo se llevó a cabo con las pruebas para la heterogeneidad de DerSimonian y Laird y la estimación ponderada del tamaño del efecto aleatorio combinado con los intervalos de confianza al 95 % con sus respectivos *funnel plot*.

Resultados: de las 217 publicaciones se seleccionaron 11 (5,1%). De los 5 factores pronósticos, 4 obtuvieron resultado heterogéneo con efecto aleatorio (disección axilar, radioterapia, ganglios resecaos y obesidad) y 1 homogéneo con efecto fijo (linfangitis), todos con ausencia de sesgo de publicación.

Conclusiones: la disección de la región axilar, la cantidad de ganglios linfáticos extraídos, la propia radioterapia axilar, las crisis de linfangitis recidivante y la obesidad son los factores pronósticos que más contribuyen al desarrollo del linfedema después de la cirugía del cáncer de mama. Todo parece indicar que la longevidad de las sobrevivientes impactará potencialmente en un número mayor de mastectomizadas.

Palabras clave: linfedema posmastectomía; factores de riesgo (disección axilar, radioterapia axilar, linfangitis recidivante, ganglios resecaos y obesidad); factores pronósticos; estudios de cohorte.

ABSTRACT

Introduction: women who survive after breast cancer treatment may suffer from systemic and localized complications, among them lymphedema. Numerous publications analyze the factors contributing to edema formation, its prognosis and how to treat it.

Methods: on the base of international scientific evidence five prognosis factor were chosen by systemic review and meta-analysis carried out in prospective cohort studies, with the aim at identifying and assessing them. Information search was performed by PubMed-MEDLINE, Cochrane and Lilacs. Qualitative analysis was carried out with analyzing programs according the hierarchy of evidence methodology. Quantitative analysis was performed by heterogeneity tests DerSimonian and Laird, and by weighted estimation of the size of the combined randomized effect with the confidence intervals at 95% with their respective *funnelplot*.

Results: among the 217 publications, 11 were chosen (5.1%). Four out of five prognosis factors obtained heterogeneous results with randomized effect (axillary dissection, radiotherapy, resected ganglia and obesity) and one homogenous fixed effect (lymphangitis), all of it without publishing bias.

Conclusions: dissection of the axillary region, the amount of lymphatic ganglia extracted, the axillary radiotherapy itself, relapsed lymphangitis crisis and obesity are the prognosis factor contributing most to the development of lymphedema after breast cancer surgery. Everything seems to indicate that the surviving women´s longevity will potentially impact the number of mastectomized women.

Key words: postmastectomy lymphedema; risk factors (axillary dissection; axillary radiotherapy; relapsed lymphangitis; resected ganglia and obesity); prognosis factors; cohort studies.

INTRODUCCIÓN

El linfedema de los miembros superiores es una complicación que afecta alrededor del 20 % de las sobrevivientes tratadas por cáncer de mama.¹ En Norteamérica hay aproximadamente 2 millones de sobrevivientes de cáncer de mama al año (26 %) y de ellas 200 000 tienen linfedema (10 %), que incluye deformidad del miembro, inflamación, discapacidad y afectación psicológica, social y económica. Hay tres situaciones que pudieran explicar por qué la investigación científica es escasa. Las pacientes que logran sobrevivir experimentan una prolongada susceptibilidad al linfedema. La atención clínica está dirigida más hacia la recurrencia del cáncer que a la discapacidad del brazo. Y hay relativamente pocas investigaciones interesadas en aumentar la calidad de vida mediante estudios especializados en ello.^{2,3}

Hay una relación directa entre la longevidad de las sobrevivientes del cáncer de mama y el consecuente linfedema.³ En consecuencia, la sobrevivencia aumenta pero el linfedema potencialmente impacta a más mujeres. Mientras hay numerosas publicaciones que estudian la asociación entre los factores que inciden en la producción del linfedema, el poder de dicha asociación no es consistente a través de esos estudios.³⁻¹³ Los principales factores de riesgo examinados, analizados y comprobados

—la disección axilar, la radioterapia, la linfangitis recidivante, la cantidad de ganglios linfáticos resecaos y la obesidad— dañan el sistema linfático y desarrollan el linfedema.¹⁴ Estos son los factores pronósticos seleccionados para esta investigación de acuerdo a los criterios de inclusión. De ellos, la disección axilar con o sin resección del músculo pectoral menor tiene un papel importante en el desarrollo del linfedema.¹⁵

La cantidad de ganglios resecaos impone un pronóstico peor por la dificultad de obtener un drenaje correcto de la linfa contribuyendo al linfedema. En ocasiones es difícil saber exactamente cuántas mujeres están afectadas debido a que el linfedema puede ser mal diagnosticado o pasado por alto en casos leves y moderados. Se estima que 5 a 40 % de las mastectomizadas experimentarán algún grado de linfedema después de una cirugía exéretica de la mama con riesgos como la resección de los ganglios linfáticos por encima o por debajo del músculo pectoral menor en los niveles I al III, la radioterapia en las áreas correspondientes a los ganglios axilares después de la linfadenectomía axilar y la extensión del cáncer en los ganglios linfáticos, la mastectomía después de una cirugía conservadora y la obesidad.¹⁶

Además, el hallazgo de un flujo de linfa subcutáneo y muscular de ambos brazos de mujeres candidatas al linfedema hace suponer que pacientes con flujo linfático periférico con velocidad de filtración capilar elevada están implícitas y predispuestas al linfedema después de la cirugía del cáncer de mama. Esto podría explicar por qué el linfedema se puede desarrollar en mujeres que han tenido relativamente pocos ganglios linfáticos resecaos y aumenta la posibilidad de pruebas predictivas para la susceptibilidad para el linfedema. A partir de esta hipótesis se realizan estudios prospectivos de pacientes con cáncer de mama desde antes de la cirugía hasta un tiempo después en que se desarrolle el linfedema.¹⁷

El linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama se caracteriza por la incapacidad, la limitación de los movimientos libres músculo-esqueléticos y la afectación psicológica que sufren estas personas. Este edema es progresivo y crónico sin posibilidad de curación, solamente pudiera mejorar con un plan de fisioterapia manual descongestiva y cirugía en casos muy avanzados. *Tsai* propone en su estudio que la mayoría de los cirujanos reconocen la disección axilar con resección ganglionar como la máxima responsable del desarrollo de un linfedema. De ahí, la importancia de introducir la biopsia del ganglio centinela el cual da lugar a menor cantidad de resecciones de ganglios y por lo tanto menos casos con linfedema.¹⁸

Debido a que los factores que influyen sobre el pronóstico del linfedema posmastectomía (LPM) han sido y están siendo estudiados profusamente en el ámbito científico de varias especialidades médicas en el mundo, decidimos realizar este estudio cuyo propósito es identificar los factores pronósticos en el LPM, mediante una revisión sistemática de la literatura. Además, evaluar la veracidad de las hipótesis sobre el carácter pronóstico de los factores reportados.

MÉTODOS

Los autores revisaron sistemáticamente 4 índices médicos (MEDLINE, Base de datos *Cochrane Library*, *Embase* de Elsevier y *Lilacs*) para identificar los estudios

realizados entre los años 2000 y 2012 que incluían las evaluaciones del linfedema después del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

El empleo del sistema analítico STROBE checklist, tomado de un sitio web, facilitó la comprensión de los artículos seleccionados al proporcionar los datos suficientes para la revisión sistemática y el metaanálisis.¹⁹

La revisión sistemática contempla 6 etapas: identificación del problema, búsqueda literaria de trabajos originales publicados, categorización de los estudios, evaluación de los estudios, interpretación de los resultados y presentación de la revisión integradora.²⁰

La extracción de los datos se realizó de forma protocolizada, con datos identificativos del estudio, país, año, tipo de publicación y nombre de la revista, diseño del estudio, tamaño muestral, selección y reclutamiento de los participantes, características de los participantes, criterios de inclusión y de exclusión, definición de linfedema, grupos de comparación, tiempo de seguimiento total, pérdidas de seguimiento y resultados de eficacia, efectividad y seguridad.

Para la evaluación de los factores pronósticos primero se analizó la muestra de los pacientes con los criterios de inclusión y de selección de la muestra como estudios de cohorte, tiempo de seguimiento mayor de 2 años, cantidad de pacientes estudiados mayor de 50, muestras aleatorias, análisis multivariados y análisis de intervalo de confianza con exposición de cifras.

Los datos fueron resumidos mediante el análisis de los factores pronósticos de interés y se incluyeron los estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos. Estos fueron contruidos para cada uno de los factores de riesgo conocidos y de interés como son los factores relacionados con la cirugía del cáncer de mama, la disección axilar, la radioterapia axilar y la cantidad de ganglios resecados; y los factores ocurridos en el posoperatorio de la mastectomía como la linfangitis, que puede convertirse en recidivante, y el aumento de peso en esta etapa, que constituye la obesidad.

Análisis estadístico

Las publicaciones fueron evaluadas cualitativamente de acuerdo a los niveles de evidencia científica.²¹

Fuerte evidencia: proveniente de resultados consistentes en 2 o más estudios de alta calidad.

Moderada evidencia: proveniente de hallazgos consistentes en un estudio de alta calidad y uno o más estudios de baja calidad, o en múltiples estudios de baja calidad.

Insuficiente evidencia: solo 1 estudio disponible o hallazgos inconsistentes en múltiples estudios.

El rigor científico del diseño de los estudios permite construir escalas de clasificación jerárquica de la evidencia mediante el empleo de programas analizadores como: SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), CTFPHC (*Canadian Task Force on Preventive Health Care*), Sackett (Epidemiólogo David L. Sackett), USPSTF (*U.S.*

Preventive Services Task Force), OCEBM (*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*), NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)^{20,22,23} y la ECM (Evaluación de la calidad metodológica).²⁴

La calidad metodológica de cada artículo se evaluó a partir de los criterios expuestos por *Altman*²⁴ en un artículo dedicado a examinar cómo deben hacerse las revisiones sistemáticas sobre factores pronósticos. Se señalan en este trabajo cuáles deben ser los aspectos básicos que debe tratar un artículo que evalúe el rol de factores en el pronóstico y cuáles elementos metodológicos deben estar presentes en cada uno de esos aspectos para considerarlo de buena calidad metodológica. *Altman* señala 6 aspectos: la muestra de pacientes, el seguimiento de los pacientes, el resultado evaluado, la variable que marca el pronóstico (factor pronóstico), el análisis de los datos y el tratamiento subsiguiente a la inclusión en la cohorte.²⁴

Para el análisis cuantitativo se describen y utilizan métodos estadísticos de metaanálisis en variables dicotómicas con estadístico odds ratio, modelo de efectos aleatorios y método de DerSimonian y Laird (odds ratio, riesgo relativo y diferencia de riesgo). Esta es una manera consecutiva para evaluar la heterogeneidad de los estudios con metaanálisis estratificado, combinar los resultados sobre los efectos, evaluar la existencia de sesgo de publicación, sesgo de selección y realizar análisis de sensibilidad cuando no todos los métodos coinciden.

Teniendo en cuenta que el sesgo de publicación es el número de estudios no significativos no publicados que modificarían el resultado significativo encontrado en el metaanálisis se deben realizar el índice de tolerancia de Rosenthal, la prueba de Glesser-Olkin para calcular el límite inferior de su intervalo de confianza y los gráficos de *funnel plots*. Además, se realizan las pruebas de Beggs y Eggar para el sesgo de publicación. Los artículos fueron registrados y sus datos revisados y analizados en texto completo de forma independiente por 2 revisadores. De acuerdo al desarrollo del modelo se extraen los datos para su revisión, incluso aspectos propios del diseño, tamaño de la muestra, número de predictores por cada una de las variables seleccionadas según nuestros objetivos.

Se realiza el cálculo de la estimación mediante el intervalo de confianza al 95 % como probabilidad definida de que un parámetro se va a ubicar en un determinado intervalo.

RESULTADOS

Los autores identificaron 11 publicaciones que reunían los criterios de inclusión, 5,1 % del total de 217 publicaciones obtenidas según las palabras clave; en la primera selección se excluyeron 114 por títulos y resúmenes no aceptables y en la segunda selección se excluyen por diseños no cohorte 18,4 %, escasa evidencia científica 34,3 % y análisis estadístico incompleto 52,3 % ([Fig. 1](#)).

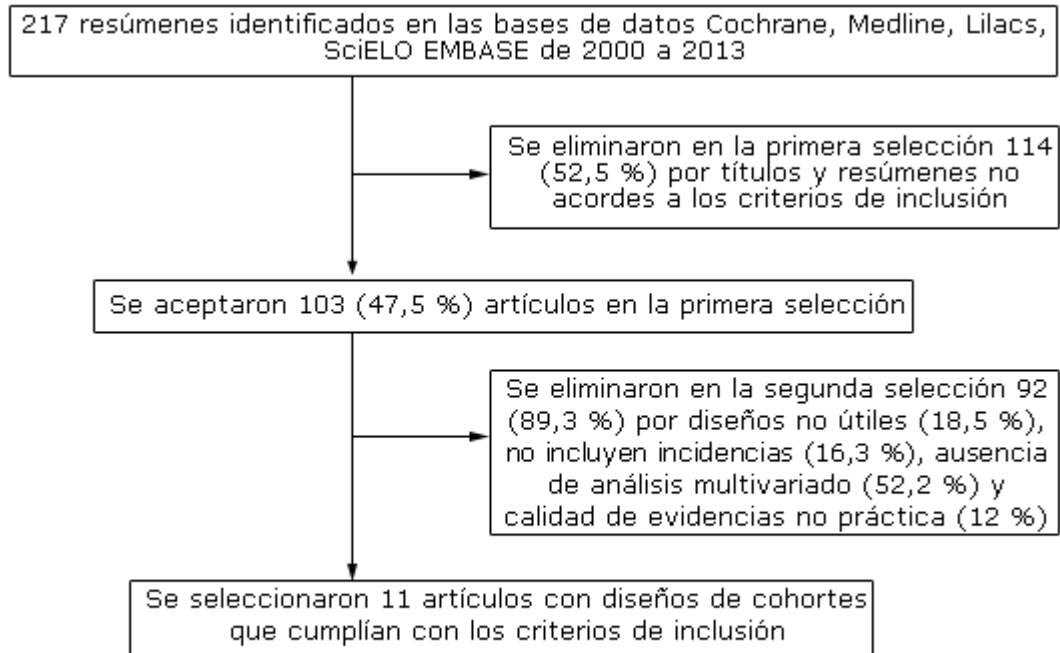


Fig. 1. Flujograma de la selección de los artículos.

Según *The Cochrane Library*: resúmenes de revisiones sistemáticas con evaluación de calidad de vida no útiles, 2 artículos, y registros *Cochrane* de ensayos controlados no útiles, 48 artículos, para un total de 50 artículos que no reunían los criterios de inclusión. La biblioteca *Cochrane Plus* proporcionó revisiones sistemáticas con metaanálisis no útiles, 5 y Embase 0 artículo. La procedencia de las publicaciones por países fue: EE.UU. 63,6 %, Gran Bretaña 18,2 % y Canadá 18,2 %. Las principales revistas revisadas fueron *Breast Cancer* de Gran Bretaña, *Breast Journal* de Canadá y *Cancer, Breast Cancer Research Treatment, Archive Surgery, Journal Cancer Surgery, Cancer Epidemiology Breast, Annals Surgical Oncology* y *Lymphatic Research Breast* de EEUU.

La evidencia científica fue evaluada según la calidad metodológica y de acuerdo con los criterios expuestos por *Altman*²⁴ quien señala 6 aspectos a tener en cuenta: la muestra de pacientes, el seguimiento de los pacientes, el resultado evaluado, el factor pronóstico, el análisis de los datos y el tratamiento subsiguiente a la inclusión en la cohorte. La calidad según la evaluación cualitativa se consideró alta o de fuerte evidencia en 27,2 %, moderada evidencia 36,4 % y baja o insuficiente evidencia en 36,4 %.

La aplicación de los niveles de evidencia de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*²² nos proporciona los siguientes datos: valor 2++ para 3 estudios,^{4,9,10} valor 2+ para 4 estudios^{3,6,8,13} y valor 2- para 4 estudios.^{5,7,11,12} Los grados de recomendación de SIGN tipo B aplicables a este análisis son los 2 estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren obviamente consistencia de los resultados. Los de recomendación de SIGN tipo C son aplicables a los niveles de evidencia 2+ y 2-.²³

En la [tabla 1](#) se exponen los resultados de la aplicación de los programas analizadores para evaluar los niveles de evidencia y los grados de recomendación en los 11 trabajos científicos publicados. Este análisis de la evidencia se basa en los métodos de jerarquización de la evidencia.

Tabla 1. Niveles de evidencia y grado de recomendación sobre linfedema posmastectomía en 11 estudios cohortes seleccionados según métodos de jerarquización de la evidencia

Estudio	1		2		3		4		5		6		7	
	NE	GR	NE	GR	NE	GR	NE	GR	NE	GR	NE	GR	NE	GR
Kwan	II 2	A	2 a	B	Bue	A	1 a	A	2++	B	2++	B	Alta	A
Ahmed	II 2	A	2 a	B	Bue	A	1 a	A	2++	B	2++	B	Alta	A
Norman	II 2	A	2 a	B	Bue	A	1 a	A	2++	B	2++	B	Alta	A
Tina	II 2	B	2 b	B	Mod	B	1 b	A	2+	C	2+	C	Mod	B
Huaping	II 2	B	2 b	B	Mod	B	1 b	A	2+	C	2+	C	Mod	B
Dominick	II 2	B	2 b	B	Mod	B	1 b	A	2+	C	2+	C	Mod	B
Petrek	II 2	B	2 b	B	Mod	B	1 b	A	2+	C	2+	C	Mod	B
Helyer	II 3	C	2 c	B	Insuf	C	1 c	A	2-	C	2-	C	Insuf	C
Ugur	II 3	C	2 c	B	Insuf	C	1 c	A	2-	C	2-	C	Insuf	C
Clough	II 3	C	2 c	B	Insuf	C	1 c	A	2-	C	2-	C	Insuf	C
Shahpar	II 3	C	2 c	B	Insuf	C	1 c	A	2-	C	2-	C	Insuf	C

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación (A, B, C), Bue: Buena, Mod: Moderada, Insuf: Insuficiente

Programas analizadores:

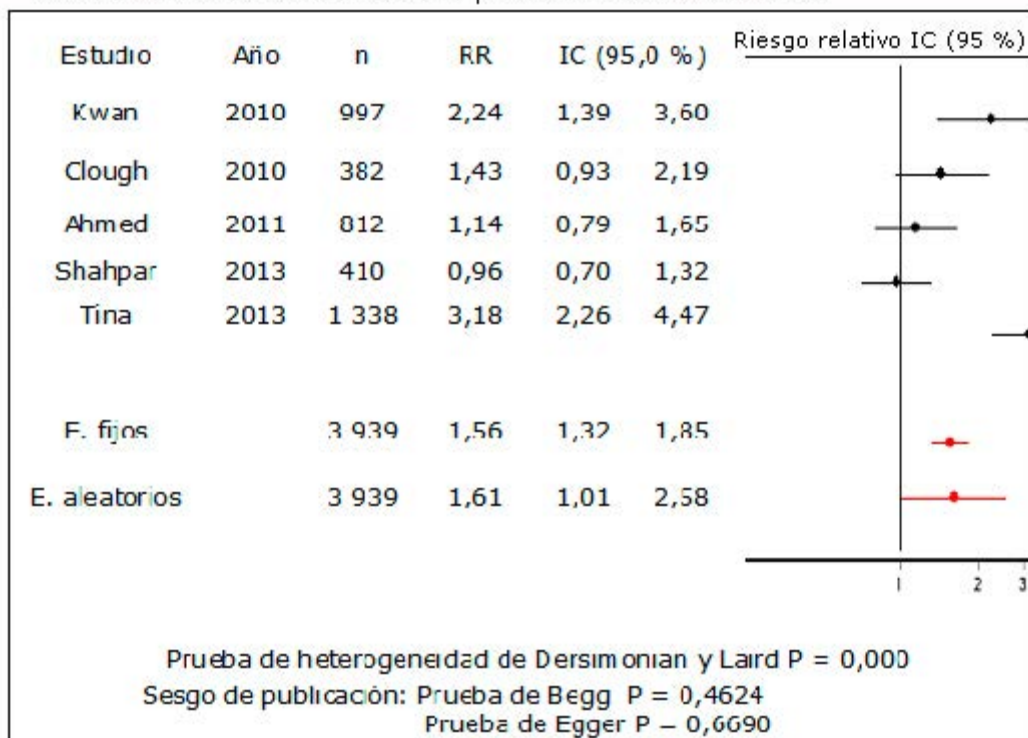
1. CTFPHC: *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
2. Sackett: *Epidemiólogo David L. Sackett*
3. USPSTF: *U.S. Preventive Services Task Force*
4. OCEBM: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*
5. SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
6. NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*
7. ECM: *Evaluación de la calidad metodológica*

Cada autor de los artículos seleccionados analizó más de un factor pronóstico. El total general de pacientes estudiados en los 11 artículos asciende a 7 980 con una media de 685 y 2 622 pacientes con linfedema (33 %). Estudios con 2 variables 27,3 %, con 3 variables 36,3 % y con 4 y 5 variables 18,2 %. Al evaluar el tiempo de seguimiento 5 autores lo realizaron durante 2 años^{4,7-9,12} y 6 autores por más de 2 años.^{3,5,6,10,11,13}

Diseción axilar. El primer metaanálisis fue realizado con los datos obtenidos de 5 artículos (45,4 %) que evaluaron la disección axilar como factor pronóstico.^{4,5,9,12,13} Del total 3 937 pacientes mastectomizadas 2 576 (65,4 %) fueron sometidas a este proceder quirúrgico y de ellas 546 desarrollaron linfedema (21,2 %).

En la [tabla 2](#) se observa el análisis de la heterogeneidad por la prueba de DerSimonian y Laird la cual indica un rechazo claro de la hipótesis nula de homogeneidad, es decir, hay evidencia estadística suficiente para aceptar la hipótesis alternativa de que los estudios incluidos son heterogéneos.

Tabla 2. Meta-análisis del factor pronóstico disección axilar



La estimación ponderada del tamaño del efecto aleatorio combinado se comportó con un RR = 1,61 (IC al 95 %: 1,01; 2,58) según se aprecia en la tabla 2. Se estima un riesgo de aparición de linfedema de aproximadamente 1,5 veces mayor para las pacientes que tienen disección axilar con respecto a los que no la tienen. Se observó que de los 5 artículos, en 3 de ellos^{4,5,12} la disección axilar no resultó ser factor pronóstico. En el gráfico que se encuentra dentro de la [tabla 2](#) vemos que en los 2 estudios^{9,13} donde resultó ser factor pronóstico a medida que aumenta el tamaño de la muestra, el valor del RR tiende a aumentar.

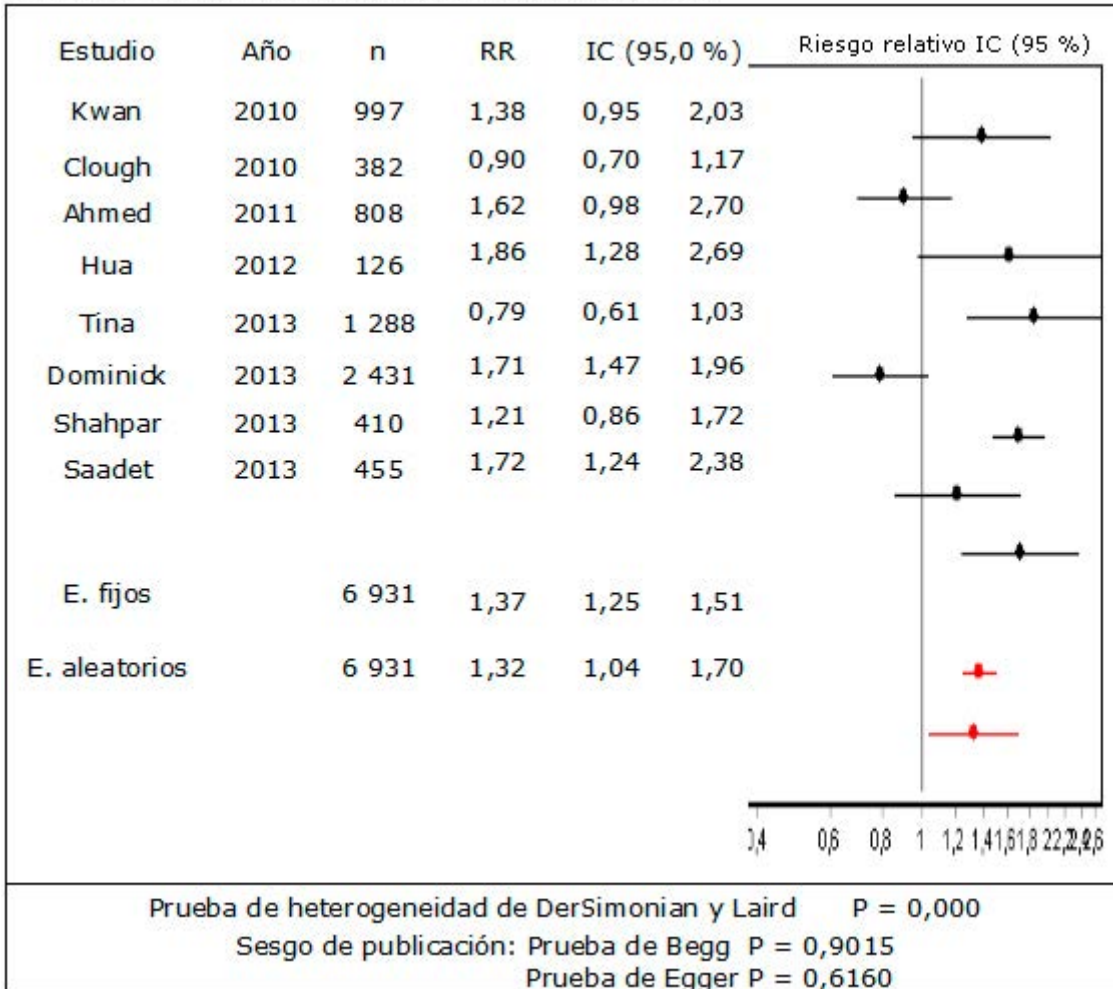
En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación vemos que la prueba de Begg no ofrece un resultado significativo ($p = 0,4624$) y con la prueba de Egger, la cual es más específica que la de Begg, tampoco se puede rechazar la hipótesis nula de ausencia de sesgo ($p = 0,3953$).

Radioterapia: El segundo metaanálisis fue realizado con los datos obtenidos de 8 artículos (72,7 %) que evaluaron la radioterapia como factor pronóstico.^{4-6,8,9,11-13} De un total de 6 949 pacientes, 2 712 fueron sometidas a este proceder (39 %) con 23 % de ellas con linfedema. En la tabla 3 se observa el análisis de la heterogeneidad por la prueba de DerSimonian y Laird, la cual indica un rechazo claro de la hipótesis nula de

homogeneidad, es decir, hay evidencia estadística suficiente para aceptar la hipótesis alternativa de que los estudios incluidos son heterogéneos.

La estimación ponderada del tamaño del efecto aleatorio combinado se comportó con un RR = 1,32 (IC al 95 %: 1,04; 1,70) según se aprecia en la [tabla 3](#). Se estima un riesgo de aparición de linfedema de aproximadamente 1,32 veces mayor para los pacientes que tienen radioterapia con respecto a los que no la tienen. Se observó que de los 8 artículos, en 5 de ellos^{4,5,9,12,13} la radioterapia resultó ser factor pronóstico. En el gráfico dentro de la [tabla 3](#) observamos los tres estudios^{6,8,11} donde la radioterapia resultó ser factor pronóstico con valor del RR ligeramente menor.

Tabla 3. Meta-análisis del factor pronóstico radioterapia



En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación la prueba de Begg no arroja un resultado significativo ($p = 0,9015$) y con la prueba de Egger, que es más específica que la de Begg, tampoco se puede rechazar la hipótesis nula de ausencia de sesgo ($p = 0,6160$).

Ganglios resecaados: El tercer metaanálisis fue realizado con los datos obtenidos de 7 artículos (63,6 %) que evaluaron la cantidad de ganglios linfáticos resecaados durante la linfadenectomía axilar como factor pronóstico.^{4,6-9,12,13}

Del total de casos 6 249, a 1 435 se les realizó resección de más de 15 ganglios en la región axilar (23 %) y 498 de ellas (34,7 %) tuvieron linfedema. En la [tabla 4](#) se observa el análisis de la heterogeneidad por la prueba de DerSimonian y Laird, la cual indica un rechazo claro de la hipótesis nula de homogeneidad, es decir, hay evidencia estadística suficiente para aceptar la hipótesis alternativa de que los estudios incluidos son heterogéneos.

La estimación ponderada del tamaño del efecto aleatorio combinado se comportó con un RR = 3,10 (IC al 95 %: 1,28; 7,51) según se aprecia en la [tabla 4](#). Se estima un riesgo de aparición de linfedema 3 veces mayor para las pacientes que tienen ganglios resecaos con respecto a las que no los tienen. Se observó que de los 7 artículos, en 2 de ellos^{4,8} los ganglios resecaos no resultaron ser factor pronóstico. En el gráfico que se encuentra dentro de la [tabla 4](#) vemos que los 5 restantes^{6,7,9,12,13} resultaron ser factor pronósticos. En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación la prueba de Begg no arroja un resultado significativo (p = 0,2296) y con la prueba de Egger, la cual es más específica que la de Begg, tampoco se puede rechazar la hipótesis nula de ausencia de sesgo (p = 0,4207).

Tabla 4. Meta-análisis del factor pronóstico ganglios resecaos

Estudio	Año	n	RR	IC (95,0 %)		Riesgo relativo IC (95 %)
Kwan	2010	997	13,86	9,11	21,09	
Helyer	2010	137	7,86	2,58	23,93	
Ahmed	2011	812	1,88	0,98	3,59	
Hua	2012	126	0,59	0,28	1,23	
Tina	2013	1 288	6,11	2,41	15,45	
Dominick	2013	2 431	1,55	1,29	1,85	
Shahpar	2013	410	2,72	1,12	6,58	
E. fijos		6 201	2,15	1,85	2,49	
E. aleatorios		6 201	3,10	1,28	7,51	

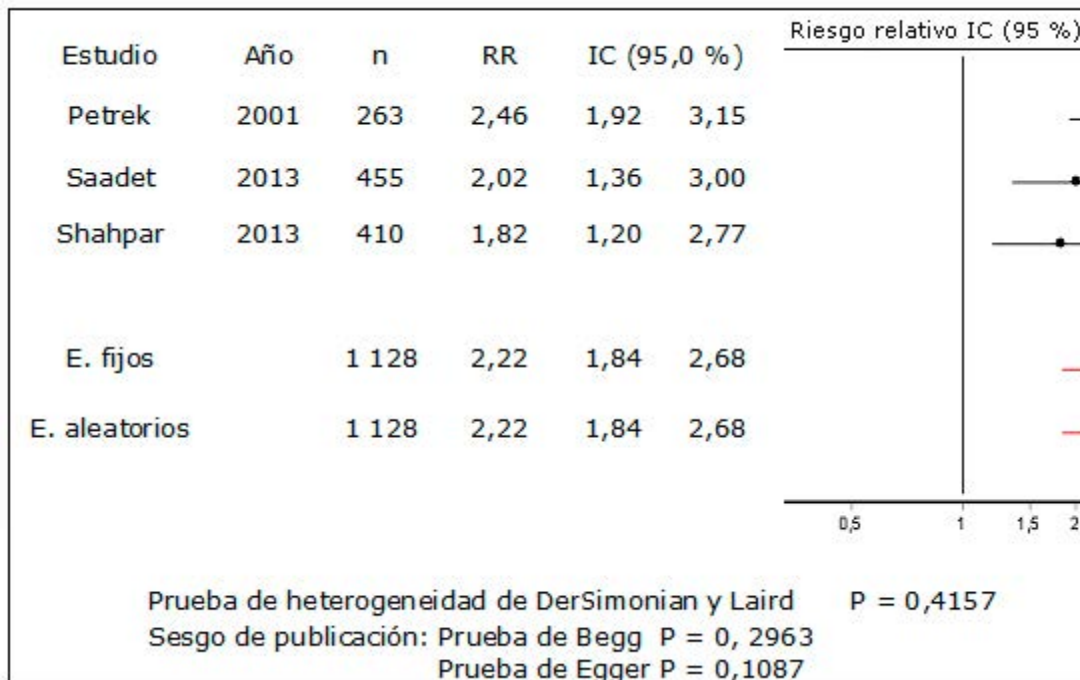
Prueba de heterogeneidad de DerSimonian y Laird P = 0,000
 Sesgo de publicación: Prueba de Begg P = 0,2296
 Prueba de Egger P = 0,4207

Linfangitis recidivante: El cuarto metaanálisis fue realizado con los datos obtenidos de 3 artículos (37,3 %) que evaluaron la linfangitis como factor pronóstico.^{3,11,12} De un total de 1 128, 146 (13 %) tuvieron infección linfática y 101 desarrollaron linfedema (69,2 %). En la [tabla 5](#) se observa el análisis de la heterogeneidad por la prueba de DerSimonian y Laird, la cual indica que no hay evidencias suficientes para rechazar la

hipótesis nula de homogeneidad, por lo que podemos decir que los estudios incluidos son homogéneos.

La estimación ponderada del tamaño del efecto fijo combinado se comportó con un RR = 2,22 (IC al 95 %: 1,84; 2,68) según se aprecia en la [tabla 5](#). Se estima un riesgo de aparición de linfedema de aproximadamente 2 veces mayor para los pacientes que tienen linfangitis con relación a los que no la tienen. En los 3 artículos la linfangitis resultó ser factor pronóstico. En el gráfico que se encuentra dentro de la [tabla 5](#) vemos que a medida que disminuye el tamaño de la muestra, el valor del RR tiende a aumentar.

Tabla 5. Meta-análisis del factor pronóstico linfangitis



En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación vemos que la prueba de Begg no arroja un resultado significativo ($p = 0,2963$) y con la prueba de Egger, la cual es más específica que la de Begg, tampoco se puede rechazar la hipótesis nula de ausencia de sesgo ($p = 0,1087$).

Obesidad: El quinto metaanálisis fue realizado con los datos obtenidos de 9 artículos (82 %) que evaluaron la obesidad como factor pronóstico.^{3-10,12} Del total de 6 187pacientes mastectomizadas, 1 694 (27,4 %) presentaron sobrepeso y obesidad, y de estas 591 (35 %) desarrollaron linfedema del brazo. En la [tabla 6](#) se observa el análisis de la heterogeneidad por la prueba de DerSimonian y Laird, la cual indica un rechazo claro de la hipótesis nula de homogeneidad, es decir, hay evidencia estadística suficiente para aceptar la hipótesis alternativa de que los estudios incluidos son heterogéneos.

La estimación ponderada del tamaño del efecto aleatorio combinado se comportó con un RR = 1,60 (IC al 95 %: 1,24; 2,08) según se aprecia en la [tabla 6](#). Se estima un riesgo de aparición de linfedema de aproximadamente 1,5 veces mayor para los pacientes que tienen obesidad con respecto a los que no la tienen. Se observó que de los 9 artículos, en 2 de ellos^{7,9} la obesidad no resultó ser factor pronóstico y en 1 de

ellos fue factor protector.¹⁰ En el gráfico que se encuentra dentro de la [tabla 6](#) vemos que en los estudios donde resultó ser factor pronóstico, a medida que aumenta el tamaño de la muestra, el valor del RR tiende a disminuir.

Tabla 6. Meta-análisis del factor pronóstico obesidad

Estudio	Año	n	RR	IC (95,0%)	Riesgo relativo IC (95 %)
Petrek	2001	255	2,40	1,90 11,54	
Kwan	2010	997	1,16	0,84 1,61	
Helyer	2010	138	0,91	0,34 2,46	
Clough	2010	382	1,91	1,50 2,44	
Norman	2010	631	0,82	0,67 0,99	
Ahmed	2011	808	1,99	1,38 2,88	
Hua	2012	126	2,23	1,54 3,24	
Shahpar	2013	410	1,97	1,45 2,66	
Dominick	2013	2 431	1,53	1,34 1,66	
E. fijos		6 178	1,53	1,42 1,86	
E. aleatorios		6 178	1,60	1,24 2,08	
Prueba de heterogeneidad de DerSimonian y Laird					P = 0,000
Sesgo de publicación: Prueba de Begg					P = 0,5480
Prueba de Egger					P = 0,3501

En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación se observa que la prueba de Begg no arroja un resultado significativo ($p = 0,5480$) y con la prueba de Egger, la cual es más específica que la de Begg, tampoco se puede rechazar la hipótesis nula de ausencia de sesgo ($p = 0,3501$).

DISCUSIÓN

Los autores de las 11 publicaciones analizadas coinciden en la importancia de estudiar y dar solución al linfedema como morbilidad del tratamiento del cáncer de mama entre las sobrevivientes de esta enfermedad.

La combinación de los factores pronósticos es causa más frecuente y de mayor intensidad en la formación del linfedema. Varios autores consideran que la

combinación de la disección axilar con la radioterapia contribuye fuertemente al linfedema del brazo.^{4,5,9-14,25,26}

*Herd-Smith*²⁷ identifica mediante un análisis multivariado que la radioterapia posoperatoria combinada con el número de ganglios resecados son factores predictores e independientes del linfedema (HR=1,38; IC 95 %, 1,02-1,86).

El seguimiento a largo plazo ofrece la ventaja de detectar más casos con linfedema, así lo demostró *Petrek*³ dando a conocer que casi la mitad de sus pacientes desarrollaron algún tipo de edema durante el posoperatorio tardío.

La disección axilar, durante el proceso de la mastectomía, con linfadenectomía y resección de un mayor número de ganglios linfáticos constituye por sí sola un factor pronóstico de linfedema. La extirpación del músculo pectoral menor nos parece la opción más válida para el estudio diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama sin producir una mayor morbilidad a corto y mediano plazos.

Existen evidencias sobre el tipo de régimen terapéutico y su función como un factor de riesgo mixto. Un estudio detectó que la radioterapia no constituye un factor de riesgo ni pronóstico del LPM.²⁸

Carlson y Norman en sus respectivos artículos no reportan asociación entre los procedimientos quirúrgicos del tratamiento del cáncer de mama y el linfedema en quienes recibieron radioterapia.^{10,29}

Mientras, una buena parte de los artículos señalan como importante los efectos causados por la radioterapia en el posoperatorio de la cirugía del cáncer de mama.^{4,6,8,9,11,13,27} La fibrosis de tejidos y músculos surge como elemento fisiopatológico fundamental, producto de la acción de la radioterapia, sobre todo en la región axilar contribuyendo a más edema y más endurecimiento del brazo.

La resección de los ganglios linfáticos es el principal factor pronóstico del linfedema.^{4,6-10,12,13,25} Las pacientes que sufrieron resección de más de 30 ganglios obtuvieron un alto incremento del riesgo de linfedema (HR=1,64; IC 95 %, 0,99-2,74).²⁷ La resección de los ganglios linfáticos pudiera mejorar las condiciones de la paciente para responder a las infecciones, trauma, inflamación. Además, los ejercicios pueden mejorar las funciones en esos territorios.³⁰ Los predictores independientes de linfedema son: la resección de más de 5 ganglios linfáticos y la presencia de metástasis ganglionar. En los casos en que no se realizó resección de ganglios el linfedema disminuyó a 4,7 %. Este autor no detectó relación entre la disección axilar y la radioterapia.¹³

De los estudios de *Ahmed y Tina*^{4,13} para comprobar la relación entre la cantidad de ganglios resecados y la formación del linfedema se analizaron las medias de los ganglios según grupos de 0, de 1 a 4, de 5 a 10, de 11 a 20 y más de 20. Los grupos mayores de 11 ganglios fueron más significativos y desarrollaron el linfedema ($p < 0,001$). De manera que 3 de cada 10 mastectomizadas con más de 20 ganglios resecados desarrolla linfedema. Hay contradicción en cuanto a la asociación entre la cantidad de ganglios resecados y la formación del linfedema. *Huaping*⁸ no detecta asociación y *Yen*³¹ encuentra lo opuesto.

Las infecciones locales a expensas del sistema linfático pueden perjudicar los restos linfáticos del brazo, la axila y la zona quirúrgica mamaria. Una linfangitis aguda y recurrente después con cierto grado de celulitis contribuye a la formación de un edema crónico que requiere tratamiento antibiótico local y sistémico en las fases agudas y preventivas en fases de recaídas. Solamente 3 artículos analizan esta variable y reconocen su importancia y participación en la formación del linfedema.^{3,11,12}

El sobrepeso y la obesidad al momento del diagnóstico del cáncer de mama constituye un factor predictivo para el desarrollo del linfedema.³²⁻³⁶ Autores como *Norman*¹⁰ consideran esta variable potencialmente confusora y al mismo tiempo modificable, por lo que sugiere dietas antes y después del tratamiento del cáncer de mama. La pérdida de peso puede reducir significativamente la incidencia de linfedema y sobre esta base puede indicarse dieta y ejercicios pre y posoperatorios para mantener el peso ideal.^{8,37}

El impacto psicosocial del linfedema ha sido descrito como un gran distressante en el diagnóstico del cáncer de mama en las pacientes con linfedema establecido dando lugar a baja calidad de vida, un alto nivel de ansiedad y depresión, acompañados de dolor y fatiga, y dificultad para las actividades físicas, sociales y sexuales comparadas con las mastectomizadas sin linfedema.^{38,39} Lo relevante en la práctica clínica es la importancia de reconocer a las pacientes con cáncer de mama en riesgo de linfedema. El personal médico y de enfermería debe informar convenientemente a las pacientes acerca del riesgo de desarrollar el linfedema y qué deben hacer para disminuirlo. Para ello se recomienda dieta, ejercicios y autocuidados para su prevención.⁴⁰

Los cirujanos generales y oncólogos consideran un fracaso quirúrgico la formación del edema en el brazo después de la cirugía del cáncer de mama. Sin embargo, las técnicas quirúrgicas solamente no son culpables, a ello se suman otros factores que, combinados entre sí, justifican el desarrollo del linfedema. Todos los autores consultados proponen continuar estos estudios y sobre todo a largo plazo. La información al paciente es necesaria para mejor conocimiento sobre esta complicación y el personal de salud debe aumentar los conocimientos acerca del diagnóstico, tratamiento y pronóstico del linfedema posmastectomía y contribuir a mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Concluimos que la identificación de los factores pronóstico coincide con la opinión de los autores consultados y analizados. Los factores relacionados directamente con el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama son la disección axilar para la linfadenectomía y la cantidad de ganglios resecados como principales responsables de la aparición del linfedema. La radioterapia y la obesidad juegan un rol importante y las crisis de linfangitis como proceso infeccioso pueden exacerbar la fibrosis de los tejidos del brazo con linfedema.

Conflicto de intereses. Los autores no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Concepción y diseño: (Orestes Díaz Hernández).

Colección y reunión de los datos: (Osvaldo Eliseo Musenden, Yanela Peguero Brínguez).

Revisores: (Orestes Díaz Hernández, María Luisa García Lizame).

Análisis e interpretación de los datos: (Orestes Díaz Hernández, Tania Hidalgo Costa).

Redacción del manuscrito: (Orestes Díaz Hernández, María Luisa García Lizame).

Aprobación final del manuscrito: todos los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol.* 2006;15(3):153-65.
2. Göker M, Devoogdt N. Systematic review of breast cancer related lymphoedema: making a balanced decision to perform an axillary clearance. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013;5(2):106-15.
3. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer.* 2001;92(6):1368-77.
4. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, Risk Factors for Lymphedema In Breast Cancer Survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat .* 2011;130(3):981-91.
5. Clough-Gorr K, Ganz PA, Silliman RA. Older Breast Cancer Survivors: Factors Associated with Self-reported Symptoms of Persistent Lymphedema Over 7-years of Follow-up. *Breast J.* 2010;16(2):147-55.
6. Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L, Pierce J. Risk Factors Associated with Breast Cancer-Related Lymphedema in the WHEL Study. *J Cancer Surviv.* Mar 2013;7(1):115-23.
7. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCreedy D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J.* 2010 Jan;16(1):48-54.
8. Hua-Ping H, Jian-Rong Z, Zeng Q. Risk Factors Associated with Lymphedema among Postmenopausal Breast Cancer Survivors after Radical Mastectomy and Axillary Dissection in China. *Breast Care (Basel).* Dec 2012;7(6):461-4.
9. Kwan ML, Darbinian J, Schmitz KH. Risk Factors of Lymphedema in a Prospective Breast Cancer Survivorship Study: The Pathways Study. *Arch Surg.* Nov 2010;145(11):1055-63.
10. Norman S, Localio RA, Kallan MJ, Weber AL, Torpey HA, Potashnik SL, et al. Risk Factors for Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(11):2734-46.

11. Ugur S, Arici C, Yaprak, Mesci A, Arici GA, Dolay K, et al. Factors of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat Res and Biol*. 2013 Jun; 11(2): 72-5.
12. Shahpar H, Atieh H, Maryam A. Risk Factors of Lymphoedema in Breast Cancer Patients. *International Journal of Breast Cancer*. 2013 [citado en: agosto 2014]. ID 641818. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/641818>
13. Tina WF Yen, Fan X, Sparapani R, Purushuttom W, Walker A, Nattinger A. A Contemporary, Population-Based Study of Lymphedema Risk Factors in Older Breast Cancer Women. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr; 16(4): 979-88.
14. Deo SV, Ray S, Rath GK, Shukla NK, Kar M, Asthana S, et al. Prevalence and risk factors for development of lymphedema following breast cancer treatment. *Indian J Cancer*. 2004 [cited 2013 Aug 8]; 41:8-12. Available from: <http://www.indiancancer.com/text.asp?2004/41/1/8/12338>
15. Quintela A, González-Crespo L, Cabrera A, Riezu E, Troitiño A, Arce B. Estudio comparativo entre dos técnicas de disección axilar en el tratamiento del cáncer de mama. *Cir Esp*. 2000; 68:523-8.
16. Autor anónimo. Cuál es el riesgo. (Citado en agosto 2014). Disponible en: <http://www.breastcancer.org/tips/lymphedema/risk.jsp/>
17. Stanton AWB, Modi S, Bennet T, Purushotham AD, Peters AM, Levick JR, et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117:549-57.
18. Tsai RJ. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1959-72.
19. Autor anónimo. Sistema analítico STROBE. (Citado en agosto 2014). Disponible en: <http://www.strobe-statement.org>
20. Carvallo AF, Oliveira G, Brasil C. Lymphedema in the mastectomy postoperative period: an integrative literature review. *Advances in Breast Cancer Research*. 2013; 2:154-60.
21. Hidalgo T. Revisión sistemática y metaanálisis sobre factores pronósticos en el traumatismo craneoencefálico. Tesis para optar por el título de Especialista de I grado en Bioestadística. Escuela Nacional de Salud Pública, 2004.
22. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323:334-6.
23. Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los niveles de evidencia en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chilena de Cirugía*. 2009; 61(6): 582-95.
24. Altman DG. Systematic reviews in health care. *BMJ*. 2001; 323:224-8.
25. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:96-111. [[PubMed](#)]

26. Fodor J , Polgár C , Péley G . Management of the axilla in breast cancer: evidences and unresolved issues. *Orv Hetil.* 2001 Sep 9;142(36):1941-50.
27. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, Rosselli M, Cardona A. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92 :1783-7.
28. Geller BM, Vacek PM, O'Brien P, Secker-Walker RH. Factors associated with arm swelling after breast cancer surgery. *J Women's Health (Larchmt).* 2003;12:921-30.
29. Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, Brian J. A randomized phase III trial of VH fibrin sealant to reduce lymphedema after inguinal lymph node dissection: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008;110: 76-82.
30. Hayes SC, Speck RM, Reimet E, Does the effect of weight lifting on lymphedema following breast cancer differ by diagnostic method: Results from a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:227-34.
31. Yen TWF, Fan XL, Sparapani R, Laud PW, Walker AP, Nattinger AB. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:979-88.
32. Werner RS, McCormick B, Petrek J, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Arm edema in conservatively managed breast cancer: Obesity is a major predictive factor. *Radiology.* 1991;80:177-84.
33. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Adam M. Brufsky. Breast cancer-related lymphedema: What are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema? *Breast J.* 2006;12: 536-43.
34. Swenson KK, Nissen MJ, Leach JW, Post-White J . Case-control study to evaluate predictors of lymphedema after breast cancer surgery. *Oncol Nurs Forum.* 2009;185-93.
35. Mak SS, Yeo W, Lee YM, Mo KF, Tse KY, Tse SM. Predictors of lymphedema in patients with breast cancer undergoing axillary lymph node dissection in Hong Kong. *Nurs Res.* 2008;57:416-25.
36. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm edema following treatment for breast cancer: A three-year follow-up study. *QJM.* 2006;98:343-8.
37. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer.* 2007;110:1868-74.
38. Shih Y-CT, Xu Y, Cormier JN, Giordano S, Ridner SH, Buchholz TA, et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2009;27:2007-14. [[PubMed](#)].
39. Smoot B, Wong J, Cooper B, Wanek L, Topp K, Byl N, et al. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *J Cancer Surviv.* 2010;4:167-78. [[PubMed](#)]

40. Park JH, Lee WH, Chung HS. Incidence and risk factors of breast cancer lymphedema. J Clin Nurs. 2008 Jun; 17(11):1450-9.

Recibido: 17 de mayo de 2015.
Aprobado: 28 de junio de 2015.

Orestes Díaz Hernández. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701, entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba.
Teléfono: 7 876-1277. Correo electrónico: orestes.diaz@infomed.sld.cu