Artículo

TEMA LINFEDEMA: TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

LYMPHEDEMA: PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Autores:

Dra. Vanessa Uclés Villalobos ¹, Dra. María Medina Miní. ²

¹ Médica Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, ²
Médica residente en Medicina de Rehabilitación.

Correo: dravanessaucles@gmail.com, mariamedina.mm2808@gmail.com

Palabras clave: Linfedema, tratamiento farmacológico, cáncer

DOI: 10.54376/rcmui.v1i1.112

RESUMEN

El Linfedema es una inflamación que ocurre cuando el líquido linfático rico en proteínas se acumula en el tejido intersticial, que se presenta en pacientes con cáncer de útero, ovario, próstata, melanoma, linfomas, pero es más frecuente en el cáncer de mama, luego de la disección los ganglios linfáticos axilares. El manejo es complejo e incluye varias modalidades de tratamiento que pueden usarse solas o en combinación, como es la terapia física compleja (drenaje, masajes y ejercicios), los medicamentos y la intervención quirúrgica. Las benzopironas son los fármacos más utilizados, han tenido éxito como tratamiento cuando se combinan con la terapia física, su eficacia se debe a que aumentan el número de macrófagos, lo que favorece la proteólisis y la reabsorción de proteínas, sin embargo, su uso aún está en controversia.

ABSTRACT

Lymphedema is an inflammation that occurs when protein-rich lymphatic fluid accumulates in the interstitial tissue, which occurs mainly in the upper limb, after axillary lymph node dissection, in patients with breast cancer. Management is complex and includes several treatment modalities that can be used alone or in combination, such as complex physical therapy (drainage, massage and exercises), medications and surgery. Benzopyrones are the most widely used drugs, they have been successful as a treatment when combined with physical therapy, their effectiveness is due to the fact that they increase the number of macrophages, which favors proteolysis and protein reabsorption, however, their use is still in controversy.

INTRODUCCION

El cáncer es una de las patologías más frecuentes a nivel mundial, dentro de esta patología el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países de bajos recursos y la segunda causa de mortalidad. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. Con una tasa estandarizada de mortalidad de 12,9 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia de 43,3 por 100.000 mujeres (1, 2,3). Una de las principales complicaciones del tratamiento quirúrgico o incluso de la biopsia del ganglio centinela es el linfedema que se caracteriza por inflamación que ocurre cuando el líquido linfático rico en proteínas se acumula en el tejido intersticial, que independiente de su etiología, se puede manifestar como edema blando con fóvea que puede progresar a un edema sin fóvea y crecimiento irreversible de la extremidad, llevando a una fibrosis progresiva, obstrucción de los vasos linfáticos y celulitis a repetición (4, 5). Causando disminución de la movilidad, infecciones, problemas psicológicos que conllevan a una alteración de la calidad de vida de los pacientes.

El manejo del linfedema es complejo, y muchas veces no tiene cura. Incluye varias modalidades de tratamiento que pueden usarse solas o en combinación, como es la terapia física compleja (drenaje, masajes y ejercicios), los medicamentos y la intervención quirúrgica cuando las medidas conservadoras no han sido efectivas (5)

DISCUSION

El sistema linfático se caracteriza por ser una red circulatoria unidireccional que complementa la circulación vascular sanguínea; proporciona un conducto para la reabsorción del líquido intersticial que sale de la circulación arteriovenosa. Las funciones linfáticas son diversas e incluyen la absorción de lípidos gastrointestinales y el transporte de células inmunes. Ante defectos ya sea hereditarios o lesiones vasculares linfáticas adquiridas, la disfunción linfática resultante puede producir alteraciones metabólicas, pérdida de respuestas inmunitarias normales o el desarrollo de linfedema (5, 14)

El linfedema es la acumulación de líquido rico en proteínas en el intersticio, secundario a anomalías en el sistema de transporte linfático, esa acumulación conduce a distensión, proliferación de tejido graso y fibrosis progresiva.

La acumulación de líquido intersticial a menudo ocurre temprano durante el desarrollo del linfedema. El líquido acumulado tiene un impacto significativo en el comportamiento celular dentro de la región afectada e induce cambios patológicos posteriores, como la infiltración de células inmunitarias y la activación de la cascada inflamatoria, la acumulación de tejido adiposo y la fibrosis tisular. Es por eso la importancia de la intervención temprana para controlar la acumulación de líquido tisular y evitar así, el desarrollo de inflamación crónica incontrolada y la progresión del linfedema. (14) La acumulación crónica de líquido intersticial en el linfedema conduce tanto a cambios arquitectónicos en la estructura de la piel como a una eliminación deficiente de células inflamatorias y mediadores (18)

Clasificación

Según la etiología, el linfedema se puede clasificar como linfedema primario o secundario. El linfedema secundario es la forma más común de linfedema.

Linfedema primario

Es el resultado de defectos hereditarios en el desarrollo o la función de los vasos linfáticos que puede identificarse en diferentes etapas de la vida (15). La mayoría de estos casos aún carecen de un mecanismo identificado. La primera mutación que se identifica que puede causar linfedema hereditario involucra a flt4 gen que codifica VEGFR3 (14)

Linfedema secundario

Es el resultado de la obstrucción o alteración del sistema vascular linfático, que se produce como consecuencia de una infección, neoplasias malignas o traumatismos. La forma más común de linfedema secundario sobre todo en países en vías de desarrollo es la filariasis linfática, causada por la infiltración de vasos linfáticos y la obstrucción por el parásito nematodo *Wuchereria bancrofti*. La incidencia filariasis varía entre 140 y 200 millones de personas. En países desarrollados, el linfedema secundario es el resultado principalmente del tratamiento quirúrgico y de radiación en personas con cáncer, ya sea combinadas o administradas individualmente. Estos incluyen no solo el cáncer de mama, sino también otros cánceres, como el de próstata, testicular, uterino y ovárico, así como linfoma, melanoma y varios tumores de cabeza y cuello. Así mismo, la radiación parece inducir el linfedema producido por la cirugía al promover la fibrosis tisular. También se conoce que la infección como la celulitis, es un factor de riesgo para el desarrollo de linfedema después de la cirugía de ciertos tumores (5, 14)

Una comparación del tejido cutáneo del linfedema filaral y posquirúrgico revela mucha menos infiltración de células inflamatorias como los macrófagos CD68 +, CD4 + y linfocitos T CD8 + en este último, lo que sugiere una respuesta inflamatoria mucho mayor en la lesión del linfedema filaral. se ha demostrado que la respuesta Th2 está involucrada en el desarrollo de la fibrosis inducida por estasis linfática a través de la promoción del factor de crecimiento transformante (TGF). El bloqueo de la diferenciación de Th2 por el anticuerpo IL-4 o IL-13 podría prevenir y revertir la fibrosis linfática y mejorar la función linfática. Los macrófagos promueven el desarrollo de linfedema durante las fases agudas del edema. (14).

Epidemiología

La incidencia de linfedema asociado a cáncer de mama varía dependiendo del tipo de tratamiento y el tiempo de seguimiento, además varía también por la ausencia de medición, definición e informe uniformes (19). La incidencia general es de 21,4%, siendo cuatro veces mayor en pacientes con disección axilar con 19,9% respecto al 5,6% en pacientes con biopsia de ganglio centinela (6). Se presenta como consecuencia de la interrupción del flujo linfático asociado a otros factores; principalmente como la mastectomía total, obesidad, número de ganglios resecados, radioterapia, uso de taxanos. En el 75% de los casos se presenta dentro del primer año y en el 90% dentro de los 3 años posterior de la cirugía.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar un linfedema secundario a cáncer, luego de la extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos, son la radioterapia, los estadios de cáncer avanzados, la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial y el bajo nivel socioeconómico. Pacientes con IMC > 30 kg/m² tiene mayor probabilidad de presentarlo, así mismo, la disminución del peso y del IMC reduce significativamente la severidad del linfedema en pacientes que ya lo presentan. Además, se conoce que la obesidad por sí sola puede producir alteraciones en el transporte de líquido intersticial, disminución de la migración de células inmunitarias, disminución de la capacidad de bombeo de los vasos linfáticos colectores y estructura anormal de los ganglios linfáticos (6,7, 14). La mastectomía tiene mayor riesgo, 20% comparado con el 8% de riesgo de la tumorectomía, también la disección axilar aumenta el riesgo respecto a la biopsia de ganglio centinela y esta relación aumenta mientras más sean los linfonodos resecados.

Diagnóstico

El diagnóstico del linfedema no es fácil, sobretodo en etapas iniciales. Se debe realizar la evaluación preoperatoria y seguimiento posoperatorio de la extremidad ipsilateral y contralateral. Actualmente no hay una técnica gold estándar; sin embargo, hay numerosas técnicas que sirven para cuantificar el linfedema. Lo ideal es la medición de la circunferencia con una cinta métrica, desplazamiento de agua o perometría y en diferentes puntos de la extremidad. Las medidas de cinta requieren cálculos de fórmulas; por lo tanto, se recomienda que las mediciones las realice la misma persona a intervalos definidos. Un aumento mayor de 2 centímetros o > 200ml de volumen en la circunferencia en el lado enfermo con respecto al lado sano sirve como diagnóstico. La presencia de edema, sensación de pesadez y adormecimiento de la extremidad son síntomas predictivos para linfedema. (9, 16)

La importancia de un diagnóstico temprano permite una intervención y tratamiento precoz con la obtención de mejores resultados.

Imágenes

La linfogammagrafía es el procedimiento de imagen más óptimo para el linfedema. Es un estudio de medicina nuclear y demuestra un flujo linfático lento o ausente. Consiste en inyectar un coloide marcado con radioisótopos en el espacio de la red entre el primer y el segundo dedo del pie, y se mide el movimiento del coloide a medida que viaja hacia los ganglios linfáticos proximales utilizando una cámara gamma. La hipoplasia de los linfáticos periféricos, el reflujo dérmico, el reflujo (cuando el radioisótopo escapa del canal linfático a la piel) se puede visualizar mediante este método. Tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100%.

Sin embargo, presenta algunas desventajas: requiere un equipo específico, tiene irradiación y requiere mucho tiempo. Los resultados siempre deben interpretarse considerando los síntomas, la historia y los hallazgos del examen de los pacientes en este análisis funcional y morfológico del sistema linfático (7, 15,16)

La ecografía también es útil, en pacientes con linfedema, las imágenes en escala de grises muestran el engrosamiento de los compartimentos de tejido cutáneo, epifascial y la acumulación de líquido intersticial y pueden permitir la evaluación del grado de fibrosis. (15)

Luego del diagnóstico se debe estatificar según la escala de Sociedad de Linfología (7,8)

Etapa	Características
0	Condición subclínica o latente. No hay edema evidente, sin embargo, el transporte linfático esta alterado. Puede pasar meses o años hasta que se haga evidente el edema
I	Acumulación precoz de líquido rico en proteínas reversible con elevación de la extremidad o terapia compresiva. Puede haber edema con fóvea
II Temprano	La elevación o compresión por si solas no resuelven el edema. Edema con fóvea
Tardío	Edema con o sin fóvea presenta alteración de tejidos con fibrosis.
III	Elefantiasis linfostática. El tejido es fibrotico, no hay fóvea. Se desarrolla acantosis, depósitos de grasa, piel indurada acartonada y crecimiento verrucoso.

La clasificación de severidad varía de acuerdo al volumen que presenta la extremidad

- Leve: el exceso de volumen de la extremidad afectada es < 20%
- Moderado: el volumen de la extremidad afectada es 20-40%
- Severo: el volumen de la extremidad afectada es > 40%.

Discapacidad Funcional

El linfedema puede tener consecuencias graves en términos de aspectos funcionales y psicosociales de la vida de los pacientes, esto da como resultado un deterioro de la calidad de vida. La pérdida de función puede deberse a la pesadez, el dolor y la disminución del rango de movimiento de las extremidades afectadas o debido a una infección, dolor y una cicatrización deficiente de la herida. Hay diversos cuestionarios que se pueden utilizar para evaluar la discapacidad funcional en los pacientes, como el Cuestionario de Discapacidades de Brazo, Hombro y Mano (DASH) se puede utilizar para evaluar la discapacidad funcional en las extremidades superiores, mientras que la Escala funcional de las extremidades inferiores (LEFS) se puede utilizar para evaluar la afectación de las extremidades inferiores. (15)

Hasta el 51% de los pacientes experimentan dolor y/ o alteración del rango de movimiento hasta 6 años después de la cirugía (20)

Tratamiento

Los objetivos principales en el manejo del linfedema son limitar la morbilidad del paciente, restaurar la funcionalidad, mejorar la alteración física y psicológica; todo ello con el fin de mejorar la calidad de vida. Para lograrlo, se debe disminuir el edema, mejorar la higiene, reducir las tasas de infección que dañen más el sistema linfático, mejorar la movilidad de los pacientes. (5,9)

Los tratamientos tradicionales se han centrado en el uso de terapias físicas para reducir y controlar el edema. Terapia física compleja (CPT) mediante una técnica de vendaje multicapa y el drenaje linfático manual se utilizan para reducir el edema, seguido de un régimen de mantenimiento de medias de compresión fuerte, ejercicio regular y cuidado e higiene cuidadosos de la piel. (10)

El manejo farmacológico es amplio y complejo. Los resultados en el tratamiento del linfedema siguen siendo impredecibles, es por eso la importancia sobre la investigación de nuevas terapias que podrían utilizarse fácil y eficazmente en los pacientes.

Benzopironas

Son los fármacos más ampliamente utilizados. Formadas a partir de una variedad de sustancias naturales. Pueden ser extractos de plantas, preparaciones semisintéticas o totalmente sintéticas. Se pueden clasificar en alfa-benzo-pironas, que incluyen los derivados cumarínicos; y gamma-benzo-pironas, que son los flavonoides. (10)

Las gamma-benzo-pironas pueden así mismo, subdividirse en flavonas y flavonoles, tales como diosmina, rutina; y flavanes como la hesperidina.

Mecanismo de acción

Fueron desarrolladas originalmente para su uso en medicina vascular, actúan reduciendo la permeabilidad vascular y reducen la cantidad de líquido que se forma en los tejidos subcutáneos. La base de todas las benzopironas es un anillo de benceno unido a la estructura del anillo de pirona, donde el grupo cetona está en el primer carbono del enlace de éter. (17)

Se sabe que la cumarina se une a las proteínas plasmáticas. Una hipótesis es que el fármaco se transporta a través de vasos microvasculares con fugas hacia los tejidos. Aquí, los macrófagos fagocitan la cumarina y su proteína transportadora, así como otras proteínas cercanas. Esto da como resultado una reducción extravascular. (17)

En tres estudios en los cuales emplearon el uso de cumarina 400 mg una vez al día frente a placebo durante 12 meses. Se mencionan cambios en el volumen de las extremidades como resultado principal del tratamiento, aunque no se proporcionaron datos suficientes en ninguno de los ensayos para calcular el porcentaje de reducción, o aumento, en el volumen inicial de exceso de la extremidad. Se llegó a la conclusión de que el fármaco mostró mejoras significativas o muy significativas" en comparación con el placebo, en volumen, temperatura de la piel, tono en la extremidad y síntomas mientras que el uso de placebo produjo un pequeño aumento; pero ningún efecto sobre los síntomas. No recomendaron su uso en el linfedema establecido (10)

Hepatotoxicidad

La cumarina está prohibida en Australia y Francia. Una de las razones de la prohibición es que la efectividad de la cumarina en el tratamiento del linfedema fue insuficiente en los estudios que se realizaron. Esto refleja principalmente el pequeño número que se recluta en los estudios y la inconsistencia de la medición de los volúmenes de las extremidades. Además, una segunda y más importante razón es la hepatotoxicidad idiosincrásica informada, en un estudio se evidencio que el 6% de los pacientes tratados con cumarina desarrollaron niveles plasmáticos de aminotransferasas más del doble del límite superior de lo normal (17)

Aunque sigue existiendo una controversia significativa con respecto al uso y los beneficios de la cumarina (5,6-benzo-alfa pirona), parecería que el uso específico y controlado del fármaco tiene un papel importante en el tratamiento de los linfedemas. Los beneficios particulares son su costo y facilidad de administración (17)

Sin embargo, la dosis terapéutica de cumarina para el tratamiento del linfedema es de aproximadamente 6 mg / kg / día, que sigue siendo inferior al umbral de toxicidad. Una persona con un CYP2A6 “funcional” podrá eliminar el fármaco sin ningún problema, pero una persona con un CYP2A6 polimórfico puede verse afectada (17)

La tasa de daño hepático y toxicidad, con tasas que varían de 0.3% a 6% de incidencia. La toxicidad varia en especies, siendo mayor en ratones y menor en humanos. Las dosis terapéuticas en humanos son significativamente más bajas que las dosis. que típicamente causan daño hepático. Al identificar la causa genética exacta y la variación alélica responsable de los rasgos metabólicos que conducen a la intolerancia a la cumarina, puede ser prácticamente factible evitar la administración de estos medicamentos a las dosis intolerantes y / o individualizadas a los pacientes, lo que reduce o anula significativamente el riesgo de hepatotoxicidad. (22)

Se debe por lo tanto evitar por completo, el uso de benzopironas en pacientes que toman regularmente agentes hepatotóxicos (tamoxifeno, disulfiram), usuarios de nicotina y alcohol, pacientes con un historial significativo de enfermedad hepática, hepatitis, alcoholismo y pacientes de ascendencia familiar o étnica hepáticamente vulnerable. (20)

Ketoprofeno

Es un derivado del ácido propiónico; pertenece al grupo de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estudios realizados con inyecciones subcutáneas en ratones con linfedema adquirido, se demostró que redujo el edema y disminuyó el grosor epidérmico en comparación con ratones no tratados. Otro estudio donde se evaluaron 21 pacientes con linfedema primario o secundario que tomaron dosis orales de ketoprofeno 3 veces al día por cuatro meses donde se evidencio una mejora considerable del linfedema, luego se realizó una segunda fase en donde se reclutaron 34 pacientes (16 recibieron ketoprofeno y 18 placebo), al final del estudio se demostró que el ketoprofeno disminuyó el grosor de la piel y la expresión del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se concluye que la terapia antiinflamatoria dirigida podría mejorar la biología cutánea del linfedema humano (11, 18)

Si bien las respuestas favorables al ketoprofeno son alentadoras, el uso crónico y generalizado es limitado, al igual que todos los AINE, por una advertencia con respecto a la toxicidad cardiovascular (18)

Selenio

El selenio es un elemento traza esencial en los mamíferos, el cual posee una reconocida función antioxidante e inmunológica. En un estudio doble ciego controlado con placebo en el que reclutaron a 179 pacientes con linfedema relacionado con el cáncer de mama (90 tratados con selenito de sodio y 89 con placebo) que fueron seguidos durante tres meses. Se evidencio que disminuyó el volumen del linfedema en comparación con el placebo. Además, redujo la incidencia de erisipela y mejoró el índice de pliegues cutáneos y la movilidad. En otro estudio clínico donde se evaluaron 48 pacientes con linfedema (12 en brazos y 36 en cabeza y cuello) recibieron dosis orales diarias de selenito de sodio durante cuatro a seis semanas. En ellos también se observó una reducción de la circunferencia y mejoraron el índice de pliegues cutáneos en 10 de 12 pacientes con linfedema del brazo. Además, el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes y fue fácil de administrar. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, esto debido al tamaño de la población. En otro estudio clínico prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en 20 pacientes con linfedema se administró selenito de sodio antes, intra y posoperatorio para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (10 pacientes fueron tratados con selenito de sodio y 10 recibieron

placebo). En comparación con el placebo, los pacientes tratados con selenito de sodio tuvieron una reducción de volumen estadísticamente significativa (11)

El selenito de sodio se muestra prometedor como agente antiinflamatorio no tóxico rentable además podría reducir la incidencia de infecciones recurrentes por erisipela después del tratamiento del cáncer de mama, pero los resultados deben interpretarse con precaución y no deben generalizarse otras poblaciones (19) Otro estudio en donde se evaluó la medición del selenio en pacientes con linfedema mediante digestión por microondas y espectrometría de absorción atómica sin llama. La concentración media de selenio fue $102,4 \pm 19,8$ g / l. Se definió un déficit de selenio como valores inferiores a 100 g / l de selenio en sangre total, respecto a ese parámetro, el 44% de los pacientes presentaban un déficit de selenio. Significativamente más pacientes con linfedema en estadio III mostraron niveles reducidos de selenio. Además, el estado del selenio disminuyó con el aumento del estadio de linfedema (19)

En otro estudio se evaluó el efecto del selenito de sodio oral en combinación con terapia descongestiva física combinada en 179 pacientes con linfedema. El período de intervención fue de tres semanas. En la primera semana, el tratamiento diario con selenito de sodio fue 1.000 g de selenio. En la segunda y tercera semana se suplementaron 300 g de selenio por día. El período de seguimiento fue de tres meses. Durante este período, los pacientes recibieron 100 g de selenio por día. El volumen del linfedema se redujo significativamente más en el grupo de intervención en comparación con la terapia descongestiva física combinada sola. (19,20)

Tacrolimus

El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor usado principalmente después de trasplantes alogénicos para reducir la actividad del sistema inmunitario y así disminuir el riesgo de rechazo. Este reduce la actividad de células T e interleucina 2. En un estudio experimental en ratones, se aplicó tacrolimus tópicamente, donde se evidenció el efecto inmunosupresor para tratar el linfedema establecido y también para prevenir el desarrollo inicial de linfedema. Los ratones tratados presentaron una disminución de la inflamación del tejido, fibrosis e infiltración de células T y aumento de la linfangiogénesis. Además, los animales tratados también habían mejorado la función linfática y disminuido el reflujo dérmico. (11,21)

CONCLUSION

El linfedema es una inflamación que se debe el aumento anormal de líquido rico en proteínas en el espacio intersticial a causa de un trastorno de la circulación linfática, esta acumulación produce un aumento de la circunferencia del miembro afectado, limitando su movilidad y por ende la calidad de vida del paciente.

Las benzopironas han tenido buenos resultados, pero su uso aún continuo en controversia, ya que el tratamiento es prolongado y tiene riesgo de hepatotoxicidad, por lo que no es posible concluir sobre la efectividad en el manejo del linfedema. Existen otros fármacos como el ketoprofeno que están en estudio, por lo que debería incentivarse la investigación de nuevos objetivos terapéuticos, siendo importante el conocimiento molecular de la patogenia del linfedema para tener mejores alternativas para los pacientes. Sin embargo, podemos afirmar que hasta la fecha no hay medicamento que aumente la actividad linfática, pero que algunos se podrían utilizar para las complicaciones sobretodo en las sobreinfecciones.

Tabla 1: Resumen de artículos más relevantes

Autor	Título	Resultados	Conclusiones
Badger C, Preston N.	Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs	No es posible concluir sobre la eficacia de Benzopironas en el linfedema. Los pacientes pueden presentar una mejoría en síntomas como pesadez, opresión o dolor, sin embargo, cualquier mejora debe sopesarse con la falta de información sobre los efectos a largo plazo de estos fármacos.	
Forte AJ, Boczar D.	Pharmacotherapy Agents in Lymphedema Treatment: A Systematic Review	Se informaron reportaron resultados prometedores para la utilización de ketoprofeno, selenio y tacrolimus. Esos agentes fueron bien tolerados por los pacientes y tienen la ventaja de no aumentar el riesgo de metástasis.	
Sheikhi-Mobarakeh Z, Yarmohammadi	Herbs as old potential treatments for lymphedema	Volumen del edema: informaron reducción del volumen de manera significativa con dos años de	Las hierbas son útiles para aliviar el linfedema, Pero no hay datos concluyentes para

	management: A systematic review	<p>seguimiento, sin embargo, en otro estudio no fue significativo.</p> <p>Infección e inflamación: Se evidencio menos ataques inflamatorios agudos en pacientes con cáncer de mama mientras que otro estudio informó ninguna mejora.</p> <p>Calidad de vida: Podría mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama que padecen linfedema. Por otro lado, un estudio que abordó el efecto no ha mostrado una mejora significativa en la calidad de vida</p> <p>Incidencia: Pacientes tratados con diosmina y hesperidina no tuvieron diferencias significativas en la incidencia en comparación con los pacientes del grupo placebo.</p>	<p>mostrar superioridad en el beneficio / riesgo debido a la heterogeneidad de resultados en los ensayos clínicos. Los estudios futuros deben centrarse en la aplicación de los productos a base de hierbas en ensayos a gran escala con una metodología sólida para conocer su eficacia comparativa. También se necesitan mecanismos y farmacocinética.</p>
Farinola N, Piller N.	Pharmacogenomics: its role in re-establishing coumarin as treatment for lymphedema.	Identificación de individuos con un polimorfismo genético que podría predisponer a la hepatotoxicidad podría conducir a una incidencia notablemente reducida de eventos adversos, aumentando la relación costo-beneficio. Esto sería permitir una posible reintroducción de cumarina como agente terapéutico para el tratamiento de	

		linfedema.	
Rockson SG, Tian W.	Pilot studies demonstrate the potential benefits of anti-inflammatory therapy in human lymphedema	Los pacientes que recibieron ketoprofeno demostraron una reducción del grosor de la piel, así como medidas compuestas mejoradas de histopatología y disminución del LCR de granulocitos plasmáticos (G-CSF) expresión.	Se demostró la utilidad de los antiinflamatorios como el ketoprofeno en pacientes con linfedema. Se destaca que podría ayudar a restaurar una circulación linfática defectuosa.
Pfister C, Dawczynski H,	Sodium selenite and cancer related lymphedema: Biological and pharmacological effects.	El selenito de sodio mostró buenos resultados en la reducción del volumen de linfedema, aumentando la eficacia de la terapia física compleja y en la reducción de la incidencia de infecciones por erisipela en pacientes con linfedema relacionado con el cáncer. Además de la reducción de la producción excesiva de ROS, puede inhibir directamente la expresión de proteínas de adhesión y NF B. El efecto positivo del selenito de sodio sobre el riesgo de infección probablemente depende de los efectos tanto biológicos como farmacológicos. Se necesitan ensayos adicionales para confirmar estos resultados y especificar la dosis de selenio y la duración del tratamiento.	
Gardenier J, Kataru R,	Topical tacrolimus for the treatment of secondary lymphedema	Los animales tratados con tacrolimus mejoraron notablemente la función linfática con aumento de la frecuencia de contracción de los vasos colectores y disminución del reflujo dérmico. Estos resultados tienen implicaciones para el tratamiento del linfedema.	
Hu M, Piller NB.	Strategies for Avoiding	Se recomienda precaución si no se evita por completo la benzopirona en pacientes que toman regularmente agentes

	<p>Benzopyrone Hepatotoxicity in Lymphedema Management-The Role of Pharmacogenetics, Metabolic Enzyme Gene Identification, and Patient Selection.</p>	<p>implicados en la conducción de toxicidad (tamoxifeno, disulfiram, sus imitadores y posiblemente nicotina y alcohol), pacientes con antecedentes importantes de enfermedad hepática / hepatitis / hepatotoxicidad / alcoholismo y pacientes de ascendencia familiar o étnica vulnerable hepáticamente (asiáticos orientales). Concentraciones urinarias de 7-HC y o-HPAA son medidas potencialmente eficaces del metabolismo de cumarina y predictores de hepatotoxicidad. Sin embargo, es probable que las pruebas de función sean de poca utilidad en la monitorización dada la naturaleza idiosincrásica de la reacción.</p>
--	---	---

BIBLIOGRAFIA

1. Icaza G, Núñez L, Bugueño H. Descripción epidemiológica de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres en Chile. Rev Médica Chile. enero de 2017;145(1):106-14.
2. Vich P, Brusint B, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Diaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (I/V). Med Fam SEMERGEN. 1 de septiembre de 2014;40(6):326-33.
3. GLOBOCAN 2018 (IARC), available from <http://gco.iarc.fr/>; The World Bank Group Indicators; available from <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
4. Villalobos VU, Piedra YM. Manejo quirúrgico del linfedema secundario al cáncer de mama. Rev Clínica Esc Med Univ Costa Rica. 4 de junio de 2019;9(1):37-47.
5. Pereira C. N, Koshima I, Pereira C. N, Koshima I. Linfedema: actualización en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico. Rev Chil Cir. diciembre de 2018;70(6):589-97.
6. Pereira N, Pons G, Masià J. Linfedema asociado al cáncer de mama: factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento quirúrgico. Rev. cir. 2019;71(1):79-87
7. Basta MN, Fischer JP, Kanchwala SK, Silvestre J, Wu LC, Serletti JM, et al. A Propensity-Matched Analysis of the Influence of Breast Reconstruction on Subsequent Development of Lymphedema. Plastic and Reconstructive Surgery. 2015;136(2)
8. Arias-Cuadrado A, Álvarez-Vázquez MJ, Martín-Mourelle R, Villarino-Díaz Jiménez C. Clínica, clasificación y estadiaje del linfedema. Rehabilitación. 1 de octubre de 2010;44:29-34.
9. Corona SG, Rocha TL, Rodríguez KG, Velo JAV, Ruiz JC. Linfedema y lipedema: similitudes y diferencias en su fisiopatología y tratamiento. Dermatol Rev Mex. 2010;54(3):133-40.

10. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003140.
11. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Lu X, McLaughlin SA. Pharmacotherapy Agents in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus [Internet].* [citado 12 de mayo de 2021];11(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897350/>
12. Sheikhi-Mobarakeh Z, Yarmohammadi H, Mokhatri-Hesari P, Fahimi S, Montazeri A, Heydarirad G. Herbs as old potential treatments for lymphedema management: A systematic review. *Complement Ther Med.* diciembre de 2020;55:102615.
13. Lopez Montoya L, Godoy J, Guerreiro-Godoy M. Evolución distinta de linfedema primario etapa II de miembros inferiores. *Rev Fac Med.* 1 de julio de 2019;67:359-61.
14. Jiang X, Nicolls MR, Tian W, Rockson SG. Lymphatic Dysfunction, Leukotrienes, and Lymphedema. *Annu Rev Physiol.* 10 de febrero de 2018;80:49-70.
15. Borman P. Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turk J Phys Med Rehabil.* 3 de septiembre de 2018;64(3):179-97.
16. Kayıran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg.* 1 de junio de 2017;33(2):51-7.
17. Farinola N, Piller N. Pharmacogenomics: its role in re-establishing coumarin as treatment for lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(2):81-6.
18. Rockson SG, Tian W, Jiang X, Kuznetsova T, Haddad F, Zampell J, et al. Pilot studies demonstrate the potential benefits of antiinflammatory therapy in human lymphedema. *JCI Insight [Internet].* [citado 12 de mayo de 2021];3(20). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237444/>

19. Pfister C, Dawczynski H, Schingale F-J. Sodium selenite and cancer related lymphedema: Biological and pharmacological effects. *J Trace Elem Med Biol.* 1 de septiembre de 2016;37:111-6.

20. Cacchio, A., Prencipe, R., Bertone, M., De Benedictis, L., Taglieri, L., D'Elia, E., Centoletti, C., & Di Carlo, G. (2019). Effectiveness and safety of a product containing diosmin, coumarin, and arbutin (Linfadren®) in addition to complex decongestive therapy on management of breast cancer-related lymphedema. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(4), 1471-1480. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4514-5>

21. Stout NL, Brunelle C, Scheiman N, Thawer H. Surveillance Protocols for Survivors at Risk for Lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep.* 1 de marzo de 2021;13(1):19-27.

22. Gardenier J, Kataru R, Hespe G, Savetsky I, Torrisi J, Garcia G, et al. Topical tacrolimus for the treatment of secondary lymphedema. *Nat Commun.* 10 de febrero de 2017;8:14345.

23. Hu M, Piller NB. Strategies for Avoiding Benzopyrone Hepatotoxicity in Lymphedema Management- The Role of Pharmacogenetics, Metabolic Enzyme Gene Identification, and Patient Selection. *Lymphat Res Biol.* diciembre de 2017;15(4):317-23.