

Efectividad y seguridad de la microcirugía del linfedema de extremidades

Effectiveness and safety of
microsurgery in limb lymphedema

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Efectividad y seguridad de la microcirugía del linfedema de extremidades

Effectiveness and safety of
microsurgery in limb lymphedema

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Efectividad y seguridad de la microcirugía del linfedema de extremidades. – Leonor Varela Lema, Hugo Pérez Freixo. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017.

1 archivo PDF (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-17-071-0

Depósito legal: C 689-2017

1. Linfedema 2. Microcirugía 3. Evaluación de la Tecnología Biomédica I. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Rosendo Bugarín González

Autoría: Leonor Varela Lema, Hugo Pérez Freixo

Documentalista: Teresa Mejuto Martí

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, unidad dependiente de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe:

Varela Lema L, Pérez Freixo H. Efectividad y seguridad de la microcirugía del linfedema de extremidades. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2017.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece a la **Dra. Isabel Bermúdez Pestonit**, F.E.A del Servicio de Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Sergas; y a la **Dra. M.ª Teresa Jorge Mora**, Jefa de Servicio de Rehabilitación del Hospital de Montecelo. Sergas; por su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación de los contenidos.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: abril 2017

Edita: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 680-17-071-0

Depósito legal: C 689-2017

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Efectividad y seguridad de la microcirugía del linfedema de extremidades

Effectiveness and safety of
microsurgery in limb lymphedema

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Resumen	11
Summary	15
Lista de abreviaturas y acrónimos	19
Lista de tablas	21
Lista de figuras	21
Justificación	23
1 Introducción	25
1.1 Descripción del problema de salud diana	25
1.1.1 Definición y clasificación del linfedema de extremidades	25
1.1.2 Historia natural del linfedema secundario	28
1.1.3 Factores de riesgo para el linfedema secundario	29
1.1.4 Síntomas del linfedema y carga para el paciente	29
1.1.5 Consecuencias y carga económica para la sociedad	30
1.2 Manejo actual del problema de salud	31
1.2.1 Manejo diagnóstico del linfedema secundario	31
1.2.2 Tratamiento del linfedema	32
1.3 Descripción de la población diana	34
1.3.1 Definición de la población objeto de estudio	34
1.3.2 Frecuencia de presentación del linfedema	34
1.4 Descripción de la tecnología a estudio	36
1.4.1 Tipos de abordajes quirúrgicos	36
1.4.2 Fase de desarrollo de la cirugía del linfedema	38
1.4.3 Beneficios y riesgos declarados de la cirugía del linfedema	38
1.4.4 Nivel de utilización de la cirugía del linfedema	38
1.4.5 Requerimientos de la técnica	39
1.4.6 Financiación de la tecnología	40

2	Objetivos	41
3	Método	43
3.1	Metodología de elaboración del informe	43
3.1.1	Estrategia de búsqueda bibliográfica	43
3.1.2	Criterios de selección de estudios	44
3.1.3	Extracción y síntesis de la información	45
3.1.4	Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	45
3.1.5	Síntesis de la evidencia	46
4	Resultados	47
4.1	Resultados de la búsqueda	47
4.2	Resultados de los estudios incluidos sobre anastomosis linfático-venosa	47
4.2.1	Descripción general de los estudios incluidos	47
4.2.2	Resultados de seguridad	49
4.2.3	Resultados de efectividad clínica	51
4.3	Resultados de los estudios sobre autotransplante de ganglios linfáticos	58
4.3.1	Descripción general de los estudios incluidos	58
4.3.2	Resultados de seguridad	59
4.3.3	Resultados de efectividad clínica	61
4.3.4	Calidad metodológica de los estudios	67
4.4	Estudios en marcha	67
5	Consideraciones de implementación	69
5.1	Aspectos económicos	69
5.1.1	Estimación del impacto económico	69
5.1.2	Coste respecto a sus comparadores	69
5.2	Aspectos organizativos	70
5.2.1	Repercusiones organizativas	70
6	Discusión	71
6.1	Discusión de la estrategia de búsqueda	71
6.2	Discusión de los criterios de inclusión y exclusión	71
6.3	Discusión de la calidad de los estudios	72

6.4	Discusión de los resultados de efectividad y seguridad	73
6.5	Discusión de los aspectos económicos y organizativos.	76
7	Conclusiones	77
8	Recomendaciones	79
9	Bibliografía	81
10	Anexos	89
	Anexo A. Estrategia de búsqueda bibliográfica	89
	Anexo B. Clasificación de los niveles de evidencia de Oxford	93
	Anexo C. Artículos excluidos.	95
	Anexo D. Tablas de evidencia	97
	Anexo E. Tablas de evaluación del riesgo de sesgos	117

Resumen

Introducción: el linfedema se debe a un 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 mermando la calidad de vida del paciente que la sufre. El tratamiento de referencia consiste en medidas conservadoras, basadas en lo que se conoce como Terapia Descongestiva Compleja, que constituye un tratamiento multimodal que incluye varias técnicas como el drenaje linfático manual, terapia de compresión, ejercicio específico y el estricto cuidado de la piel y educación del paciente en medidas higiénico-dietéticas. Estas terapias logran ralentizar la evolución del linfedema y disminuir el volumen de los miembros afectados en los estadios iniciales, pero no curan la enfermedad.

En los últimos años se han producido avances en los procedimientos quirúrgicos, y se estima que las técnicas microquirúrgicas podrían constituir una alternativa a los enfoques convencionales. Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), a propuesta del Servicio Andaluz de Salud, para dar soporte a la toma de decisión respecto a la inclusión en la cartera de servicios del SNS. La microcirugía del linfedema no se realiza en todas las comunidades autónomas.

Objetivo: los objetivos principales son: 1) analizar la seguridad, efectividad y eficacia de las técnicas microquirúrgicas reconstructivas del linfedema secundario en pacientes que no responden al tratamiento conservador y 2) evaluar la efectividad comparada de la microcirugía del linfedema con el tratamiento conservador. El objetivo secundario es analizar aspectos organizativos y costes de la microcirugía del linfedema.

Métodos: para dar respuesta a los objetivos planteados anteriormente se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se diseñó una estrategia de búsqueda específica para cada una de las siguientes fuentes de información. Se revisaron las bases de datos de la CRD (Centre for Reviews and Dissemination) y Cochrane Library, Medline (Pubmed), Embase (OVID) e ISI Web of Science y Scopus (SciVerse). También se revisaron las bases de datos de ensayos clínicos en marcha (ICTRP OMS e Instituto Nacional de Salud de los EEUU). Se emplearon descriptores (MesH, Thesaurus, etc) y se agregaron términos libres para suplir posibles deficiencias en la indexación de algunos

artículos. El proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como Google académico, páginas web de organizaciones y agencias de evaluación nacionales. Los artículos fueron seleccionados atendiendo a unos criterios de selección predefinidos y fueron sintetizados en tablas de evidencia. Se incluyeron únicamente estudios prospectivos publicados a partir del año 2000.

Resultados: Se incluyeron 11 estudios que evalúan la microcirugía del linfedema mediante anastomosis linfático venosa (ALV) y 9 trabajos que evalúan la microcirugía del linfedema mediante autotrasplante de ganglios linfáticos (ATGL). La mayoría son series de casos de pequeño tamaño muestral; en su mayoría mujeres con linfedema secundario al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, ginecológico y/o radioterapia. Se ha recuperado un ensayo clínico aleatorizado que compara los resultados del ATGL en estas pacientes con la terapia descongestiva completa. También dos estudios controlados no aleatorizados que evalúan mujeres con linfedema en miembros inferiores (MMII); uno compara los dos abordajes.

De los 11 estudios incluidos sobre ALV, sólo cinco (63%) mencionan si se han producido efectos adversos relacionados con la cirugía. Ninguno describe complicaciones graves. Todos muestran resultados favorables. El exceso o diferencial de volumen en miembros superiores disminuye en más de la mitad de los pacientes (disminución 22,8%-42% en volumen). Los cuatro estudios que incluyen linfedema en MMII, muestran reducciones del 4%-7%. En el estudio comparativo se observó una mayor reducción del volumen con el ATGL que con la ALV (9,2% versus 7,2%). El estudio con el seguimiento más largo, mostró que, de 10 pacientes, el 40% mantuvo una reducción del volumen a los 8 años pero necesitó cirugía ablativa, con liposucción y escisión de piel y tejidos subcutáneos, un 20% mantuvieron el linfedema estable con prendas compresivas y el 30% murieron como consecuencia de la progresión tumoral.

Uno de los estudios sobre ATGL, centrado en los efectos indeseados, describe que el 35,7% de los pacientes intervenidos en miembros superiores y el 41,6% de los pacientes intervenidos en miembros inferiores presentaron alguna complicación. El dolor crónico fue el problema más habitual en este estudio, seguido de linfedema en el miembro del colgajo donante, que afectó al 14,3% de los pacientes. Otras complicaciones frecuentemente descritas fueron la infección en el sitio de la obtención del tejido linfoide (7,6%-18%), la linforrea (3,4%-22%) y la necrosis del injerto (3,4%-18%). Las mejoras del diferencial de volumen y del diferencial de la circunferencia en los pacientes intervenidos en miembros superiores varió entre el 39%-52%; y

el 17%-50,55%, respectivamente, con respecto al valor previo a la cirugía. La mejora del volumen varió entre el -0,03% y el 39% en miembros inferiores. El único ensayo clínico incluido muestra una mejora significativa del volumen y los síntomas del linfedema en los pacientes intervenidos frente a los del grupo control. El volumen disminuye, al año, el 57% de media tras la cirugía seguida de TCD durante 6 meses; frente al 18% en los pacientes en los que sólo se realizó TCD durante 6 meses. Los trabajos que miden la calidad de vida mediante la encuesta validada LYMQOL relatan una mejora en la puntuación global de 2,6 a 4,1 puntos, incluyendo mejoras significativas en los dominios apariencia, función y síntomas clínicos.

Discusión: La evidencia recuperada es de baja calidad metodológica y los estudios, incluido el ensayo clínico aleatorizado, presentan sesgos importantes (nivel de evidencia 2b). Aunque la gran mayoría de los estudios describen mejoras sintomáticas tras la microcirugía, estas mejoras no siempre se contrastan con medidas objetivas y los beneficios respecto al tratamiento conservador no están claros. Observamos que la duración de la terapia de compresión posoperatoria es muy desigual entre los estudios y en ocasiones dentro de un mismo estudio; y lo mismo ocurre con la recomendación del uso de prendas de compresión o de otras medidas higiénicas, generando importantes dudas respecto a cómo podrían influir estas medidas en los resultados finales. Asimismo, observamos que los pacientes son muy heterogéneos y los criterios de inclusión/exclusión no están adecuadamente descritos. Comúnmente se hace referencia a la inclusión de pacientes que empeoran o son refractarios al tratamiento conservador pero la mayoría de los estudios no ofrecen información al respecto a los tratamientos previos o como han valorado la falta de respuesta. Otra limitación es que existe una falta de evidencia acerca del efecto de la microcirugía con anastomosis linfático venosa sobre la mejora del linfedema a largo plazo. La mayoría de los estudios evaluados tienen seguimientos menores a 1 año, y todos los que presentan seguimientos de más de un año presentan pérdidas en porcentaje variable que no son analizadas en los resultados finales.

Conclusiones: 1) Actualmente no se dispone de estudios de calidad suficiente que permitan extraer conclusiones definitivas respecto a la efectividad y seguridad de la microcirugía para el tratamiento del linfedema. Los estudios incluidos, en su mayoría series de casos, presentan un pequeño tamaño muestral, pérdidas de seguimiento, falta de información respecto a variables relevantes, falta de estandarización de las mediciones y otros sesgos importantes. 2) La gran mayoría de los estudios describen mejoras sintomáticas tras la microcirugía, pero las mejoras no siempre se contrastan con medidas objetivas y los beneficios respecto al tratamiento conservador no están claros.

La poca información existente apunta a que estas técnicas no son curativas y que los pacientes siguen necesitando fisioterapia y/o uso de otras terapias conservadoras. 3) Los datos son consistentes con la hipótesis de que el ATGL podría conseguir mejores resultados que la ALV y que estos a su vez, podrían ser mejores en miembros superiores que en inferiores, aunque existe gran variabilidad a nivel de los distintos estudios. 4) Según la poca evidencia encontrada, los resultados de seguridad son peores para el ATGL que para la ALV, con una mayor incidencia de efectos adversos por todas las causas; algunos de ellos como el linfedema en el lugar donante o el dolor crónico de son graves y permanentes. 5) Hay una falta de evidencia sobre los efectos a largo plazo de la cirugía y los estudios existentes muestran datos discrepantes. 6) Los estudios describen múltiples variantes técnicas de los dos abordajes, algunas con una gran curva de aprendizaje, sin que exista actualmente evidencia que respalde el uso preferencial de una frente a la otra. Existen también importantes dudas respecto a la indicación, o a la asociación con otros procedimientos, y no está claro que la microcirugía sea un buen abordaje para todos los pacientes. 7) Los requerimientos tecnológicos para realizar las dos técnicas microquirúrgicas están al alcance de la mayoría de los hospitales de tercer nivel de complejidad existentes en nuestro país, aunque su aplicación supondría un aumento de la carga de trabajo, especialmente en los servicios de Cirugía Plástica y Reparadora, ya que la incidencia del linfedema más frecuente, el de miembros superiores en el cáncer de mama oscila entre un 6-30 %. A nivel formativo, podría requerir un entrenamiento de los profesionales, aunque habitualmente los centros de tercer nivel ya disponen de profesionales capacitados en técnicas de microcirugía.

Summary

Introduction: Lymphoedema is caused by an abnormal increase in protein-rich interstitial fluid as a result of a lymphatic circulation disorder. This accumulation causes an increase in the circumference of the affected limb, restricting its mobility and reducing patient's quality of life. The reference treatment consists of conservative measures, based on complex decongestive physiotherapy of the affected limbs, which consists of a combined program, which includes different approaches, like manual lymphatic drainage, compression therapy, physical exercise, strict skin care and patient education on hygiene- and dietary measures. These therapies slows down the progression of lymphoedema and reduce the volume of the affected limbs in the initial stages, but are not curative.

During the past years, there have been significant advances in the surgical techniques, and microsurgery is being considered as a possible alternative to conventional approaches. This assessment report was carried out at the request of the National Health System Interterritorial Council's Services, Insurance & Finance Committee, in response to a proposal from the Andalusian Regional Health Authority, to support decision making regarding their inclusion in the National Health System service portfolio. Microsurgery of lymphoedema is not available in all of Spain's Autonomous Regions (Comunidades Autónomas).

Objective: The main aims are: 1) to analyse the safety, effectiveness and efficacy of microsurgical reconstructive techniques in secondary lymphoedema among patients who do not respond to conservative treatment; and, 2) to assess the effectiveness of microsurgery of lymphoedema versus conservative treatment. The secondary aim was to analyse the organisational aspects and costs of microsurgery of lymphoedema.

Methods: To achieve the above goals, we conducted a systematic review of the literature. A specific search strategy was designed for each of the following sources of information: we reviewed leading biomedical databases, i.e., Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane Library, Medline (Pubmed), Embase (OVID), ISI Web of Science and Scopus (SciVerse), and the databases of ongoing clinical trials (WHO International Clinical Trials Registry Platform and the US National Institutes of Health), using descriptors (MesH, Thesaurus, etc.) and adding free-text terms to address possible flaws in the indexing of some papers. The process was completed by a search using meta-search engines such as Google Scholar and the

web pages of organisations and national assessment agencies. Papers were selected in accordance with a series of pre-defined selection criteria and then summarised in evidence tables. We only included prospective studies published from the year 2000 onwards.

Results: The following studies were included: 11 studies that assessed microsurgery of lymphoedema via lymphatic venous anastomosis (LVA); and 9 studies that assessed microsurgery of lymphoedema via autologous lymph node transfer (ALNT). The majority of the studies were case series covering small-sized samples, mostly of women with lymphoedema secondary to surgical treatment of breast cancer, gynaecological treatment, and/or radiotherapy. The search retrieved one randomised clinical trial which compared the results of ALNT in such patients to those of CDT. There were also two controlled non-randomised studies that assessed women with lower extremity (LE) lymphoedema; one of these studies compared the two approaches.

Of the 11 studies on LVA, only five (63%) mentioned whether there had been surgery-related adverse effects; none described severe complications and all reported favourable results. Excess volume or volume differential in the upper extremities decreased in over half of the patients (a 22.8%-42% decrease in volume). The four studies that included LE lymphoedema, reported reductions of 4%-7%. The comparative study observed a greater reduction in volume with ALNT than with LVA (9.2% versus 7.2%). The study with the longest follow-up showed that, of 10 patients, 40% maintained a reduction in volume at 8 years but required ablative surgery, with liposuction and excision of skin and subcutaneous tissue, 20% maintained their lymphoedema stable with compression garments, and 30% died as a consequence of tumour progression.

One of the ALNT studies, which focused on undesired effects, reported that 35.7% of patients intervened in the upper extremities and 41.6% of patients intervened in the lower extremities presented with some complication. Chronic pain was the most usual problem in this study, followed by donor site lymphoedema, which affected 14.3% of patients. Other frequently described complications were infection at the lymphoid tissue harvest site (7.6%-18%), lymphorrhea (3.4%-22%), and necrosis of the graft (3.4%-18%). The improvements in volume and circumference differential in patients intervened in the upper extremities ranged from 39%-52% and 17%-50%, 55% respectively vis-à-vis the value prior to surgery. The improvement in LE volume ranged from -0.03% to 39%. The sole clinical trial included showed a significant improvement in the volume and symptoms

of lymphoedema in intervened patients versus the control group. Volume decreased, at one year, by a mean of 57% after surgery followed by 6 months of CDT versus 18% in patients who only received 6 months of CDT. The studies that measured quality of life using the validated Lymphoedema Quality-of-Life Questionnaire reported an improvement in global scores of 2.6 to 4.1 points, including significant improvements in the appearance, function and clinical symptom domains.

Discussion: The evidence retrieved was of low methodological quality and the studies, including the randomised clinical trial, displayed important biases (level of evidence, 2b). Although the great majority of studies reported symptomatic improvements after microsurgery, these improvements were not always assessed with objective measures, and the benefits with respect to conservative treatment are not clear. Duration of postoperative compression therapy varied widely between studies and, in one study, even within individual patients; and the same applied to the recommendation to use compression garments or other hygiene-based measures, generating important doubts as regards to how such measures might influence the final outcomes. Similarly, patients were very heterogeneous and the inclusion/exclusion criteria were not adequately described. While reference was commonly made to the inclusion of patients who worsened or were refractory to conservative treatment, the majority of studies furnished no information on previous treatments or how lack of response had been rated. A further limitation resided in the fact that there was a lack of evidence as to the effect of microsurgery with LVA on long-term improvement of lymphoedema. Most of the studies assessed had follow-up periods of less than 1 year, and all studies that had follow-up periods of more than one year reported varying percentages of losses to follow-up which were not analysed in the final results.

Conclusions: 1) Currently there are no studies of sufficient quality which would allow for definitive conclusions to be drawn as regards the effectiveness and safety of microsurgery for the treatment of lymphoedema. The studies included -case series for the most part- displayed small sample sizes, losses to follow-up, lack of information on relevant variables, lack of standardisation of measures, and other important biases. 2) The great majority of studies described symptomatic improvements after microsurgery, but these improvements were not always tested with objective measures, and the benefits with respect to conservative treatment were not clear. The little information that there is indicates that these techniques are not curative and that patients continue to need physiotherapy and/or other conservative treatments. 3) The data are consistent with the hypothesis that ALNT may achieve better results than LVA, and that such results, in turn, could be better

in the upper than in the lower extremities, though there is great variability at the level of the individual studies. 4) According to the little evidence found, the safety results were worse for ALNT than for LVA, with a higher incidence of adverse effects due to all causes; some of these adverse effects, such as donor site lymphoedema and chronic pain, were severe and permanent. 5) There was a lack of evidence on the long-term effects of surgery, and existing studies report contradictory data. 6) The studies described many technical variants of the two approaches, some with a steep learning curve, without there currently being evidence to support the preferential use of one over the other. There are also important doubts about the indication of the procedure, or the association with other procedures, and it is not clear whether microsurgery is a good approach for all patients. 7) The technological requirements for performing the two microsurgical techniques are within the reach of most of Spain's existing tertiary hospitals, though their application would entail an increased workload, particularly in the Plastic and Reconstructive Surgery Departments, since the incidence of the most frequent lymphoedema, i.e., that of the upper extremities in breast cancer, ranges from 6%-30%. In terms of the skills base, it may call for professional training, though tertiary hospitals are usually equipped with professionals trained in microsurgery techniques.

Lista de abreviaturas y acrónimos

ATGL: autotransplante de ganglios linfáticos.

DIEP: perforante epigástrico inferior profundo (*Deep inferior epigastric perforator*).

ALV: anastomosis linfático venosa.

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment and Evaluation.

ISL: Sociedad Internacional de Linfología (International Society of Lymphology).

LYMQO: cuestionario de calidad de vida del linfedema (lymphedema quality of life questionnaire).

MMII: miembros inferiores.

MMSS: miembros superiores.

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TRAM: músculo recto abdominal transverso (*transverse rectus abdominal muscle*).

Lista de tablas

Tabla 1	Clasificación Internacional de Enfermedades de la CIE-10	25
Tabla 2	Clasificación del linfedema según su etiología y causa más frecuente . .	26
Tabla 3	Incidencia de linfedema entre los supervivientes a distintos tipos de cáncer	35
Tabla 4	Criterios de selección de estudios.	45
Tabla 5	Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre ALV	50
Tabla 6	ALV: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMSS	53
Tabla 7	ALV: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMII	55
Tabla 8	ATGL: Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre MMSS	60
Tabla 9	ATGL: Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre MMII	61
Tabla 10	ATGL: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMSS	64
Tabla 11	ATGL: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMII	65
Tabla 12	Resultados de los estudios en marcha	68

Lista de figuras

Figura: 1	Proceso de identificación y selección de estudios incluidos en la revisión sistemática.	47
-----------	---	----

Justificación

El linfedema se debe a un aumento anormal de líquido rico en proteínas en el espacio intersticial a causa de un trastorno de la circulación linfática. Esto da lugar a un incremento de volumen de una extremidad u otras regiones del cuerpo, como los genitales. El enfoque terapéutico convencional se basa en la rehabilitación, dirigiéndose las terapias a disminuir el volumen y evitar la progresión del linfedema, además de las posibles complicaciones, como la inflamación, la celulitis o la degeneración neoplásica.

En los últimos años han ido evolucionando los procedimientos quirúrgicos, ya sea con intención paliativa (reducción con extirpación de la piel y el tejido celular subcutáneo en casos graves con fallo del tratamiento conservador o profilaxis de la degeneración neoplásica) o curativa, en las que las técnicas microquirúrgicas podrían tener ventajas sobre los enfoques convencionales ya que disminuyen la morbilidad y mejoran la reconstrucción de los tejidos.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), a propuesta del Servicio Andaluz de Salud, para dar soporte a la toma de decisión respecto a la inclusión en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS). La microcirugía del linfedema no se realiza en todas las comunidades autónomas.

1 Introducción

1.1 Descripción del problema de salud diana

1.1.1 Definición y clasificación del linfedema de extremidades

El linfedema de extremidades es una enfermedad crónica y progresiva causada por la acumulación de suero y proteínas en el espacio intersticial como consecuencia de un mal funcionamiento del drenaje linfático en dichas extremidades. La acumulación de líquido y proteínas produce un aumento de la circunferencia del miembro afectado, limitando su movilidad y mermando la calidad de vida del paciente que la sufre. Además, produce dolor y aumenta el riesgo de infecciones de la piel y partes blandas afectadas, entre otras complicaciones, como consecuencia de los cambios tróficos que se dan en la extremidad al progresar la enfermedad (1).

En la tabla 1 se muestra la codificación del linfedema según la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

Tabla 1. Clasificación Internacional de Enfermedades de la CIE-10

Código	Lista tabular
Q82.0	Linfedema hereditario y congénito
I89.0	Linfedema no clasificado bajo otro concepto: - Elefantiasis (no filárica) NEOM - Linfangiectasia - Linfedema precoz - Linfedema secundario (excluye postmastectomía) - Obliteración de vaso linfático. (Excluye linfedema posmastectomía)
I89.1	Linfangitis: - Linfangitis crónica - Linfangitis NEOM - Linfangitis subaguda (Excluye linfangitis aguda L03.-)
I97.2	Linfedema postmastectomía: - Elefantiasis debida a mastectomía - Obliteración de vasos linfáticos
I97.89	Linfedema quirúrgico: otras complicaciones y trastornos posprocedimiento de aparato circulatorio, no clasificados bajo otro concepto

Fuente: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

Clasificación etiológica

Según su etiología, el linfedema de extremidades se divide en linfedema primario (causado por alteraciones congénitas de la anatomía linfática) o secundario o adquirido (originado a causa de la destrucción u obstrucción de un tejido linfático normal). En el linfedema primario se distinguen tres subtipos: la forma congénita o síndrome de Milroy, que se presenta habitualmente durante los dos primeros años de vida, y suele afectar a los dos miembros inferiores (MMII) de forma bilateral; la forma precoz o síndrome de Meige, que es la forma más frecuente de linfedema primario (más del 90%) y se suele presentar durante la adolescencia con afectación de un miembro unilateral; y la forma tardía, de presentación durante la edad adulta y, también, habitualmente unilateral (2).

El linfedema secundario se produce por la interrupción de la circulación en los vasos linfáticos como consecuencia de procesos infecciosos como la filariasis, que es la etiología más frecuente a nivel mundial, al ser una enfermedad endémica en las regiones tropicales; o de su extirpación quirúrgica durante el tratamiento del cáncer o tras la radioterapia. También puede ocurrir por el daño a los vasos linfáticos tras un traumatismo u debido a causas: inflamatorias (dermatitis, sarcoidosis, etc.), endocrinas (myxoedema pretibial), enfermedad venosa (como en el síndrome postrombótico), quemaduras, entre otras (3).

En la tabla 2 se muestra la clasificación etiológica del linfedema.

Tabla 2. Clasificación del linfedema según su etiología y causa más frecuente

Linfedema primario	Forma congénita	Síndrome de Milroy
	Forma precoz	Síndrome de Meige
	Forma tardía (adultos)	
Linfedema secundario	Infeccioso	Filariasis
		Erisipela de repetición
	Yatrogénico	Exéresis quirúrgica
		Radioterapia
Traumático	Accidente de tráfico	

Fuente: elaboración propia

Clasificación clínica

La Sociedad Internacional de Linfología (ISL, siglas en inglés de International Society of Lymphology) establece cuatro estadios de linfedema en función de su grado de evolución, basados en la hinchazón del miembro y en las condiciones de la piel (4). Los detalles sobre la clasificación se describen a continuación.

- **Estadio 0:** es el linfedema latente o pre-clínico; definido por el riesgo que presenta el paciente de desarrollar el linfedema sintomático en alguna extremidad.
- **Estadio 1:** edema con fóvea en los miembros debido a la acumulación de líquido con alto contenido en proteínas. La hinchazón de los miembros es visible y se puede reducir con medidas físicas y mecánicas, como la elevación de los miembros y el uso de prendas de vestir compresivas para facilitar el retorno linfático.
- **Estadio 2:** edema sin fóvea debido a los cambios fibróticos que se producen en el espacio intersticial y subcutáneo. Se producen cambios cutáneos que aumentan el riesgo de infecciones de la piel y linfangitis. En este estadio las medidas mecánicas no son efectivas para reducir el edema y es preciso un tratamiento fisioterapéutico intenso.
- **Estadio 3 o elefantiasis:** edema de consistencia dura, acusada pérdida de elasticidad de la piel, con engrosamiento de los pliegues cutáneos. Se produce papilomatosis e hiperqueratosis. Hay un mayor riesgo de infecciones e incluso de ruptura cutánea. Este estadio es irreversible en la mayoría de los pacientes, aunque puede mejorar con una fisioterapia intensa y la cirugía paliativa.

La clasificación clínica de Campisi et al (5), utilizada también por muchos autores para definir la evolución de la enfermedad, diferencia seis estadios:

- **Estadio 1a:** no existe edema, a pesar de la presencia de anomalías en la circulación linfática (no diferencias en volumen y consistencia entre ambos miembros).
- **Estadio 1b:** igual que el estadio 1a, pero con leve edema diurno que regresa a la normalidad tras el descanso nocturno.

- **Estadio 2:** edema permanente, que regresa a la normalidad con medidas posturales o tras el descanso nocturno.
- **Estadio 3:** edema permanente, que no regresa espontáneamente mediante medidas posturales. Puede aparecer erisipela y celulitis.
- **Estadio 4:** edema fibrocicatrizal, verrucosis linfostática. Pérdida de elasticidad de la piel, con papilomatosis e hiperqueratosis.
- **Estadio 5:** elefantiasis con severa deformación del miembro. Verrucosis linfostática y paquidermitis esclero-indurativa. Estadio irreversible.

Según la Sociedad Internacional de Linfología, el linfedema se divide en cinco grados de severidad. A continuación se detalla la clasificación de la severidad (4):

- **Severidad grado 1 - linfedema leve:** Diferencia en la circunferencia: 2-3 cm. No hay cambios tisulares. La diferencia de volumen es del 10-25% con el miembro contralateral (150-400 ml). Edema mínimo.
- **Severidad grado 2 - linfedema moderado:** Diferencia de circunferencia: 4-6 cm. Diferencia de volumen: 26-50% con el miembro contralateral, entre 400-750 ml. Cambios definitivos en los tejidos, induración de la piel. Ocasionalmente sufre erisipela. Edema moderado.
- **Severidad grado 3a - grave:** Diferencia de circunferencia mayor a 6 cm. Diferencia de volumen entre el 50-100% con el miembro contralateral, mayor a 750 ml. Cambios acusados en la piel (queratosis, fístulas linfáticas, episodios de erisipela). Edema severo.
- **Severidad grado 3b - grave:** igual que en el estadio anterior, pero con dos o más extremidades afectadas. Edema masivo.
- **Severidad grado 4 - grave:** elefantiasis. Puede afectar a varias extremidades, la cabeza y la cara. Edema gigante, con más del 200% de diferencia de volumen.

1.1.2 Historia natural del linfedema secundario

El linfedema secundario se desarrolla de forma progresiva como complicación frecuente de cualquier tipo de tumor, especialmente si se realiza

linfadenectomía y/o se administra radioterapia (6). Dada su elevada incidencia, el linfedema de miembros superiores (MMSS) secundario al cáncer de mama es el más estudiado. Paskett et al (6) estiman que el tiempo medio de aparición del linfedema es de 26 meses después de la cirugía. Los factores de riesgo para el linfedema, que se explican en el apartado siguiente, también favorecen una progresión más temprana y precoz. El linfedema es una enfermedad crónica y progresiva, y su tratamiento habitual actual, basado en medidas físicas, higiénicas y rehabilitadoras en ningún caso es curativo y tienen escasa o nula eficacia sobre la progresión de la enfermedad a partir del estadio evolutivo II de la ILS (7).

1.1.3 Factores de riesgo para el linfedema secundario

A pesar de que la etiología del linfedema secundario no está adecuadamente definida, se ha establecido que los factores de riesgo más importantes para desarrollar un linfedema secundario, tras la extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos, son la administración conjunta de radioterapia para el tratamiento del cáncer, los estadios de cáncer más avanzados, la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial y el bajo nivel socio-económico (8).

1.1.4 Síntomas del linfedema y carga para el paciente

Los primeros síntomas suelen ser la sensación de pesadez en el miembro afectado o el endurecimiento de alguna zona del mismo, y rigidez articular que suele aparecer durante los primeros 12-14 meses. Se estima que entre un 8%-39% de las mujeres que sobreviven al cáncer de mama presentan hinchazón. Este porcentaje se ha visto que puede ser incluso superior en mujeres premenopáusicas (54%), al recibir estas tratamientos más agresivos para el tratamiento del cáncer (6). A medida que progresa la enfermedad y disminuye la capacidad de eliminar linfa del miembro afectado, se incrementa el riesgo de infección (linfangitis) que cursa con dolor intenso, fiebre o febrícula y enrojecimiento y tumefacción de la piel del área afectada. También se producen cambios cutáneos: hiperqueratosis y papilomatosis que producen linfangiectasia; y en los casos más severos se puede producir una ruptura cutánea con extravasación de líquido del linfedema y el consiguiente aumento del riesgo de infección. La infección, a su vez, conduce al empeoramiento, ya de por sí precario drenaje linfático, creando un círculo vicioso de infección y empeoramiento del edema (9). El linfangiosarcoma, también denominado Síndrome de Stewart Treves, es una complicación tardía, infrecuente y generalmente fatal del linfedema crónico; se estima que ocurre en el 0,03% de las pacientes que sobreviven más de diez años tras una

mastectomía radical y que presentan linfedema en los MMSS; muchas veces el tratamiento se basa en la amputación del miembro afectado (10).

Además, el aumento del perímetro de los miembros afectados conlleva un cambio físico y limitaciones funcionales que producen alteraciones psicológicas y afectivas en los pacientes, deteriorando su calidad de vida y produciendo un aumento de la demanda de los servicios sanitarios (6).

1.1.5 Consecuencias y carga económica para la sociedad

Para estimar la carga global del linfedema en nuestro país es necesario conocer la incidencia de los distintos tipos de cáncer, la probabilidad de padecer linfedema tras su tratamiento, la supervivencia después de padecer el cáncer y la velocidad de progresión del linfedema, que determinará su estadio clínico y grado de severidad y que depende a su vez de múltiples factores interrelacionados entre sí, que se explican a lo largo de este informe. La incidencia del linfedema secundario al cáncer de mama, el más frecuente en nuestro país-, está probablemente sobrestimada debido a la tendencia creciente en los últimos años a realizar un tratamiento del cáncer más conservador, gracias al diagnóstico precoz y a la extensión de la técnica del ganglio centinela, entre otros factores (11). Los costes directos generados por el linfedema están relacionados con la demanda sanitaria que esta enfermedad genera y se calculan sumando a los costes de la terapia rehabilitadora, todos aquellos costes derivados del aumento de la carga asistencial que suponen las complicaciones del linfedema, como los casos de erisipela, celulitis o linfangitis. Un trabajo procedente del Hospital Clínico de Fuenlabrada (España) estima en 664 € el coste medio de la terapia rehabilitadora, con una media de 23 sesiones de fisioterapia, que incluyen una primera consulta y una revisión por parte del médico rehabilitador. Con una frecuencia de tratamiento cada 18 meses, que es una frecuencia de tratamiento muy baja, ya que en las referencias bibliográficas hablan de 1 al mes, el coste en fisioterapia asciende a 3.984 € por paciente cada 10 años. A esto habría que añadir el coste en farmacia y en las prendas compresivas, que están financiadas por el SNS en un porcentaje variable dependiendo de la renta y estatus de cotizante de paciente (12). Un estudio retrospectivo basado en un centro de Colorado (Estados Unidos) refirió unos costes anuales relacionados con el linfedema de 2.243 \$ al año (13).

Los costes indirectos generados por el linfedema están relacionados con su poder incapacitante, que depende también de su estadio y el grado de severidad. El 62,5% de las pacientes con linfedema manifiesta incapacidad

para continuar desempeñando su trabajo, frente al 24,6% de las supervivientes al cáncer de mama que no desarrollan linfedema (14).

1.2 Manejo actual del problema de salud

1.2.1 Manejo diagnóstico del linfedema secundario

Diagnóstico clínico

El diagnóstico suele basarse en la clínica y en la medición del diámetro del miembro afectado, que aumenta con respecto a su contralateral; o de ambos miembros en caso de que el linfedema sea bilateral (2). En los estadios más tempranos se produce edema con fóvea que progresa a edema sin fóvea, al avanzar la fibrosis de los tejidos subcutáneos. La distribución del edema es asimétrica. En el linfedema primario la inflamación comienza distalmente, viéndose afectados primero los dedos de los pies y de las manos, con la aparición en la mayoría de los pacientes del denominado Signo de Stemmer (debido a la inflamación, no se puede pellizcar la piel en la primera articulación de los dedos de la mano o del pie). En el linfedema secundario la hinchazón desciende desde el tronco y por lo general no se ven afectados manos y pies (9). El diagnóstico temprano es fundamental ya que un abordaje precoz disminuye las complicaciones asociadas al linfedema, muchas veces irreversibles.

Diagnóstico por imagen

La técnica de imagen más usada para el diagnóstico diferencial del linfedema es la ecografía doppler con transductor vascular. Realizada por un operador bien entrenado, permite distinguir el linfedema, aún en estadios iniciales, de un edema inespecífico o descartar una insuficiencia venosa añadida. Otras técnicas empleadas son la tomografía computarizada, en la que se visualiza el engrosamiento de los compartimentos subcutáneo y subfascial, que presentan una apariencia de panal de abeja en muchos pacientes. La resonancia magnética también visualiza el aumento de volumen del tejido subcutáneo y la imagen en panal de abeja y es útil en el diagnóstico del angiosarcoma, que puede aparecer como complicación tardía y grave en el linfedema crónico (9).

Para visualizar la anatomía de los ganglios linfáticos se utilizan la linfangiografía con colorante verde de indocianina, que es una técnica invasiva que permite la visualización intraoperatoria de los vasos linfáticos mediante

microscopios de fluorescencia; y la linfoescintigrafía, que es una técnica en la que se inyecta un trazador radiactivo por vía subcutánea (coloide radio-marcado con Tc-99m) que pasa al flujo linfático para ser luego visualizado con una gammacámara. Se pueden utilizar fármacos como el fosfato de adenosina de heptaminol para incrementar el flujo linfático. Los protocolos para la realización de esta técnica no están estandarizados y difieren de un centro a otro (15).

1.2.2 Tratamiento del linfedema

El tratamiento de referencia actual del linfedema secundario consiste en medidas conservadoras, basadas en lo que se conoce como Terapia Descongestiva Compleja (TDC) que constituye un tratamiento multimodal que incluye varias técnicas como el drenaje linfático manual, terapia de compresión, ejercicio específico y el estricto cuidado de la piel y educación del paciente en medidas higiénico-dietéticas. Esta terapia logran ralentizar la evolución del linfedema y disminuir el volumen de los miembros afectados en los estadios iniciales pero no son curativas en ningún caso (16). A continuación se exponen las diferentes medidas conservadoras más empleadas, que suelen combinarse entre ellas (7, 17)

- **Uso de prendas de compresión:** es la técnica más extendida en el tratamiento del linfedema y un ensayo clínico reciente mostró la misma efectividad por sí sola que combinada con la fisioterapia de drenaje (18). Su mecanismo de acción se basa en la creación de un gradiente de presión que facilita el drenaje de líquido desde la parte distal del miembro afectado al tronco. Se deben usar diariamente por lo que son mal toleradas por los pacientes, especialmente durante el verano.
- **Bomba de compresión neumática:** utiliza una manga de presión unicameral o bicameral para crear un gradiente de presión secuencial en el miembro afectado que facilita el drenaje linfático. Shao et al., realizaron en el 2014 una revisión sistemática y un metaanálisis no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de reducción de volumen ni de los síntomas percibidos por el paciente si comparamos la TDC+compresión intermitente, frente a la TDC sola (19). Por ello, es una técnica que no se utiliza de forma aislada.
- **Drenaje linfático manual (DLM):** constituye una técnica terapéutica no invasiva mediante un masaje, por medio de la aplicación de una

suave presión manual, primero sobre la axila o ingle para vaciar los vasos linfáticos que pudieran estar colapsados; y posteriormente de proximal a distal, con el fin de estimular y dirigir el flujo linfático desde el espacio extracelular hacia los vasos linfáticos, y desde los linfáticos periféricos hacia los centrales (20).

- **Terapia descongestiva completa (TDC):** consiste en un programa de tratamiento multimodal, que consta de dos fases, una primera fase conocida como “Intensiva”, generalmente de 2 a 4 semanas de duración, que va dirigida a reducir el edema, y que consiste en la aplicación de un vendaje multicapa tras el DLM, así como la prescripción de un programa de ejercicios específicos y educación sobre hábitos higiénico-dietéticos y el cuidado de la piel. Cuando el edema se ve reducido significativamente, se realiza la toma de medidas de la manga de presoterapia. A continuación, el paciente pasa a la fase II o fase de mantenimiento, que incluye el uso de prensa de compresión de forma diaria, de por vida, dado que el linfedema es un trastorno crónico (21). La adherencia a la fase de mantenimiento ha sido baja y sus resultados se demostraron anodinos en varios estudios (22,23).
- **Pérdida de peso y otras medidas higiénicas:** la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del linfedema, por lo que la pérdida de masa corporal en los pacientes obesos parece un requisito fundamental tanto para la prevención como durante el tratamiento del linfedema. Con el fin de prevenir el riesgo de infecciones, frecuente complicación del linfedema, se debe mantener una escrupulosa higiene de piel y uñas, así como evitar traumatismos y conductas que presenten riesgo de producir heridas sobre el área afectada. Se recomienda realizar ejercicios aeróbicos y de resistencia como parte integral del programa de cuidados.
- **Terapia láser de baja intensidad:** esta técnica novedosa consiste en la aplicación de láser de baja intensidad en la axila con el objetivo de mejorar el flujo linfático. Ha mostrado una efectividad similar a la TDC en una revisión sistemática realizada por Omar MT et al (24).
- **Medidas farmacológicas:** se utilizan antibióticos para tratar y prevenir la celulitis bacteriana, fármacos analgésicos, diuréticos y benzopironas, como la cumarina. Las benzopironas no están disponibles en España y su efectividad genera controversias. Los diuréticos se desaconsejan en los pacientes con linfedema ya que, aunque favorecen la eliminación del líquido, las proteínas permanecen en el espacio intersticial, por lo que sólo procuran un efecto pasajero (25).

- **Cirugía ablativa:** en los estadios más avanzados, en los que la fibrosis es grave e incapacitante, se puede realizar cirugía ablativa, no fisiológica; que reduce el volumen del miembro afectado mediante la liposucción y escisión de piel y tejido celular subcutáneo. Se realiza cuando fallan las medidas conservadoras y la enfermedad se vuelve incapacitante, produciendo dificultad para realizar las AVD, dolor no controlado, infecciones frecuentes o degeneración neoplásica (angiosarcoma) (26).

1.3 Descripción de la población diana

1.3.1 Definición de la población objeto de estudio

La población diana de nuestro estudio son los pacientes con linfedema de extremidades secundario en estadios I y II de la clasificación de la ISL o estadios 1a, 1b, 2 y 3 de la clasificación clínica de Campisi; excluyéndose aquellos que tengan una neoplasia activa u otra comorbilidad que acorte significativamente su esperanza de vida.

1.3.2 Frecuencia de presentación del linfedema

El linfedema primario tiene una prevalencia estimada de 1,15/100.000 personas menores de 20 años. De los tipos de linfedema primario, la forma precoz de la infancia o Síndrome de Meige supone el 80% de los casos (27).

El linfedema secundario a la extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos durante el tratamiento del cáncer y a la radioterapia es el más frecuente en nuestro medio y es al que va dirigido el tratamiento que se pretende evaluar en este estudio. Según el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), que aglutina a 45 asociaciones de pacientes, se estima que existen 900.000 de personas con linfedema secundario en nuestro país, aunque no hemos encontrado estudios que corroboren esta cifra ni existen datos oficiales de prevalencia del linfedema en España. En los MMSS ocurre con mayor frecuencia tras la cirugía del cáncer de mama y en los MMII se presenta con mayor frecuencia tras el cáncer de útero, de vulva, de ovario, de próstata, linfoma o melanoma (28).

La incidencia del linfedema derivado del cáncer de mama varía según el tipo de cirugía y tratamiento recibido, y se estima mayor entre las pacientes tratadas con radioterapia (29). Se ha visto que con la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela la morbilidad global asociada a disección

ganglionar axilar disminuye significativamente (30, 31). Un metanálisis realizado por DiSipio en 2013 muestra una prevalencia global del linfedema de MMSS tras la cirugía del cáncer de mama del 16,6%; que disminuye al 5,6% entre aquellas pacientes en las que se realizó la biopsia del ganglio centinela y aumenta hasta el 20% entre las pacientes en las que se realizó disección ganglionar (32). En una revisión más reciente, publicada por Shaitelman et al (31), la incidencia fue del 22,3% y 6,3%, respectivamente. El tiempo medio de espera desde la linfadenectomía hasta la aparición del linfedema oscila entre los 2 y los 4 años (32). Se observan amplios rangos de variación en las prevalencias, que se explica fundamentalmente por la falta de consistencia de una definición universal para el diagnóstico del linfedema (33).

La incidencia del linfedema de MMII también varía en función del tipo de tumor y el tratamiento, aunque los datos existentes al respecto son escasos. Según los resultados de una revisión sistemática del 2010, el tratamiento de cáncer ginecológico se asocia con una incidencia de linfedema del 25% (34). Las incidencias de linfedema en los supervivientes de cáncer de endometrio, cérvix y vulva fueron del 1%, 27% y 30%, respectivamente. En la tabla 3 se detallan las incidencias del linfedema de MMII en distintos tipos de cáncer.

Tabla 3. Incidencia de linfedema entre los supervivientes a distintos tipos de cáncer

Localización	Incidencia cáncer (GLOBOCAN) ¹	Incidencia linfedema ²
Mama	11,9	DGA:22,3 % BGC:6,3%
Melanoma	1,7	BGC: 4,1 % DGA (MMSS): 3% DGIF (MMII):18%
Cáncer vulva		30%
Cáncer cérvix	3,8	27%
Cáncer ginecológico con BGC		9%
Cáncer pene		21%
Cáncer vejiga		16 %
Cáncer de próstata		4%

BGC: Biopsia de ganglio centinela; DGA: disección ganglionar axial; DGIF: disección ganglionar inguinofemoral; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores.

¹Datos de incidencia en casos/100.000/año. GLOBOCAN – OMS, año 2012. Disponibles en: <http://globocan.iarc.fr/>

²Fuente: Simona F, Shaitelman MD, Cromwell KD et al. Recent progress in cancer-related lymphedema treatment and prevention. CA Cancer J Clin 2015;65(1):55-81.

1.4 Descripción de la tecnología a estudio

1.4.1 Tipos de abordajes quirúrgicos

Las opciones quirúrgicas fisiológicas para el abordaje del linfedema son la anastomosis linfático-venosa (ALV) y el autotransplante de ganglios linfáticos (ATLG); o la combinación de ambas. Estas técnicas se estiman más útiles en los estadios iniciales, cuando no hay fibrosis del tejido subcutáneo o ésta es escasa y el linfedema es reversible. Su objetivo es disminuir el volumen del linfedema, reducir sus complicaciones y mejorar la funcionalidad del miembro afectado y la calidad de vida del paciente (26).

Anastomosis linfático-venosa

La ALV es una técnica microquirúrgica que consiste en la realización de un *bypass* desde los vasos linfáticos funcionantes hacia las venas subcutáneas. Los vasos linfáticos se visualizan usando cámaras de fluorescencia PhotoDynamic Eye (PDE), previa inyección intradérmica o subcutánea de colorante verde de indocianina (ICG), que se realiza en las 24 horas previas a la intervención en la parte más distal del miembro afectado (entre los dedos de la mano o del pie). El abordaje se realiza mediante pequeñas incisiones en las regiones con menos tejido adiposo y, una vez localizados los vasos linfáticos, se suturan a las vénulas adyacentes. Se deben elegir vénulas con un calibre que no supere los 0,5 mm, ya que, de ser mayores, existe el riesgo de que el gradiente de presión entre la vénula y el vaso linfático tenga un valor positivo, impidiendo el drenaje.

Varios autores destacan la importancia de realizar esta intervención de forma temprana, ya que así los vasos linfáticos conservan su capacidad de contracción intrínseca y capacidad de drenaje, aumentando la posibilidad de éxito (35, 36); si bien hay estudios que también obtienen resultados satisfactorios en estadios finales (37).

Antes del colorante verde de indocianina se usaba colorante azul de iso-sulfano (Lymphazurin; United States Surgical Corp., Norwalk, Conn.) inyectado 1 o 2 cm distalmente a cada incisión y visionado mediante microscopio quirúrgico de 25X o 50X aumentos. Existe otra variación técnica descrita por Ayestray et al. (38) que substituye el colorante verde de indocianina por la inyección de colorante Azul Patentado V® (*Bleu Patenté V*®) de Laboratorios Guerbert, que tiene un coste medio de 1,85€ por intervención. El principal problema de esta técnica es la mala absorción del colorante, que deja marcas

cutáneas en el 20% de los pacientes, según se describe en el estudio, en el que muestra buenos resultados clínicos.

El tratamiento post-quirúrgico incluye la aplicación de medidas fisioterapéuticas y prendas de compresión durante tres a seis meses; además de la administración de agentes vasodilatadores (protaglandina E1) (37).

Autotrasplante de ganglios linfáticos

Se basa en la transferencia de un colgajo de ganglios linfáticos y grasa perinodal desde una zona donante en la que su extracción no tenga repercusión funcional hasta la zona afectada, con anastomosis a los vasos adyacentes. Las zonas de donde se obtiene el colgajo con más frecuencia son el abdomen (ganglios epigástricos superficiales) y la ingle (ganglios ilíacos superficiales). Previamente se disecan los vasos de la región, liberándolos de las adherencias y fibrosis. Después de la cirugía se realizan drenajes linfáticos durante tres a seis meses, tras los cuales se suspende la fisioterapia.

Existen dos hipótesis que explican el mecanismo de funcionamiento potencial de este injerto, una se basa en que el injerto rico en vasos linfáticos actúa como un puente o *bypass* que alivia la zona obstruida; y la otra se basa en el de que la mejora del drenaje linfático al colocar el injerto a nivel distal (muñeca o tobillo) crea una fuerza hidrostática que succiona el edema hacia los vasos linfáticos, desencadenando una disminución de la presión en los compartimentos adyacentes que hace que los vasos linfáticos de esas zonas, antes colapsados por el edema, se abran; mejorando la circulación linfática en todo el miembro. La succión de la linfa a nivel distal, además, se ve facilitada por dos motivos: el mayor calibre de los vasos linfáticos y la menor presión de la vena cefálica o tibial, que serán las receptoras de la linfa a esos niveles. A esto se une la hipótesis de que la expresión de factor de crecimiento linfático (VEGF-C) es mayor al trasplantar el colgajo, lo que favorecerá la linfangiogenesis en dicho miembro (39, 40).

En los casos en los que se desee realizar el ATGL para el linfedema de MMSS secundario al cáncer de mama con mastectomía radical, se puede realizar en el momento de la reconstrucción mamaria, utilizando colgajos abdominales pediculados, con vasos sanguíneos y linfáticos, que pueden ser de diferentes tipos (41):

- colgajo *TRAM* (siglas en inglés de músculo recto abdominal transverso): tejido de la parte inferior del abdomen que incluye músculo. Es el que se usa con más frecuencia para la reconstrucción del seno.

- colgajo *DIEP* (siglas en inglés de perforante epigástrico inferior profundo): colgajo de la parte inferior del abdomen que contiene piel y grasa, pero no músculo.

1.4.2 Fase de desarrollo de la cirugía del linfedema

Aunque el abordaje conservador del linfedema es el más frecuente, la cirugía del linfedema se realiza desde los años 70 del siglo XX, si bien ha ganado impulso en los últimos años gracias al desarrollo de la microcirugía y los nuevos métodos de visualización con indocianina (42), que permiten un estudio más preciso de la anatomía del sistema linfático.

1.4.3 Beneficios y riesgos declarados de la cirugía del linfedema

El principal objetivo de la microcirugía del linfedema es ofrecer una solución funcional que mejore el flujo linfático en el miembro afectado por el linfedema y procure una disminución del exceso de volumen en el miembro afectado, revirtiendo o deteniendo la progresión de la enfermedad. La pretensión de microcirugía fisiológica es ser una terapia curativa del linfedema, que elimine a largo plazo la necesidad de tratamiento conservador, como la fisioterapia o las medias de compresión.

Los riesgos declarados por los autores son equiparables a los riesgos de cualquier cirugía programada: infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, hemorragias, trombosis, etc. En el caso del ATGL existe riesgo de linforrea en el área donante y linfedema en el miembro del área donante.

1.4.4 Nivel de utilización de la cirugía del linfedema

En España, la microcirugía del linfedema no está incluida actualmente en la cartera de servicios del SNS y se lleva a cabo principalmente en el sector privado, existiendo grupos de cirujanos entrenados, especialmente en las grandes ciudades como Madrid y Barcelona.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica llevada a cabo hacen intuir una baja frecuencia de utilización de esta tecnología a nivel global, con pocos grupos de cirujanos que la realizan, localizados sobre todo en los Estados Unidos, Italia, Japón y el Sudeste asiático.

1.4.5 Requerimientos de la técnica

Requisitos profesionales, contexto y nivel de utilización

La técnica debe ser realizada por equipos multidisciplinares que incluyen miembros de los servicios de Anestesiología y Reanimación, Medicina Física y Rehabilitadora, Radiodiagnóstico y Cirugía Plástica y Reparadora. Además, los pacientes deben ser evaluados por sus médicos responsables, normalmente oncólogos y ginecólogos, ya que no deben padecer enfermedad neoplásica activa como requisito previo a la cirugía.

La intervención quirúrgica es realizada por los miembros del servicio de cirugía plástica y reparadora y anestesiología y reanimación. La técnica debe ser realizada por personal entrenado (43).

El posoperatorio incluye terapia física, rehabilitadora y ocupacional durante un tiempo variable y educación al paciente. El objetivo es que los pacientes puedan prescindir de la terapia rehabilitadora y la cirugía sea curativa.

Instalaciones y suministros necesarios

La microcirugía del linfedema requiere un quirófano de cirugía plástica equipado con microscopio, que puede ser diferente en función de la técnica de imagen a emplear y otros equipos que habitualmente están presentes en todos los hospitales de tercer nivel asistencial.

Repercusiones organizativas

La realización de esta técnica supondría una carga de trabajo adicional para el servicio de cirugía plástica y reparadora. Si la técnica resultara efectiva, se detraerían pacientes de la carga de trabajo de los servicios de medicina física y rehabilitación. La mejora en el curso evolutivo de estos pacientes también se acompañaría de una disminución en la incidencia de complicaciones y, consecuentemente, en una mejora de la calidad de vida de los pacientes y en una menor necesidad de cuidados asistenciales, así como en un menor consumo de fármacos destinados a paliar tales posibles complicaciones, como los analgésicos o los antibióticos.

1.4.6 Financiación de la tecnología

La microcirugía del linfedema en España no está incluida actualmente en la cartera común de servicios del SNS.

2 Objetivos

Objetivos principales

- Analizar la seguridad, efectividad y eficacia de las técnicas microquirúrgicas reconstructivas del linfedema secundario en pacientes que no responden al tratamiento conservador.
- Comparar la efectividad de la microcirugía del linfedema con el tratamiento conservador.

Objetivos secundarios

- Analizar aspectos organizativos y costes de la microcirugía del linfedema.

3 Método

3.1 Metodología de elaboración del informe

El informe se realizó siguiendo la metodología descrita en la “*Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias*” desarrollada dentro de la línea de desarrollos metodológicos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) (44). El informe incluye una revisión sistemática de la literatura y análisis de los siguientes dominios:

- Descripción problema salud y de la situación actual de uso de la tecnología.
- Descripción de las características técnicas de la tecnología.
- Seguridad.
- Efectividad clínica
- Aspectos económicos
- Aspectos organizativos

3.1.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Bases de datos consultadas

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las principales bases de datos médicas:

- Bases de datos de revisiones sistemáticas: Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y Cochrane Library.
- Bases de datos generales: Medline (Pubmed), Embase (OVID); ISI Web of Science y Scopus (SciVerse).
- Ensayos clínicos: ICTRP OMS e Instituto Nacional de Salud de los EEUU.

Se diseñó una estrategia de búsqueda específica para cada una de las bases de datos incluyendo descriptores MesH y términos de búsqueda libres (anexo A).

Descriptores/términos libres

Se emplearon los correspondientes descriptores (MesH, Tesauro, etc) agregando términos libres para suplir posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. Los principales términos empleados fueron: “*lymphedema*”, “*microsurgery*”, “*lymphaticovenouse anastomosis*”, “*LVA*”, “*VLNT*”, “*surgical flaps*”, “*tissue Transplantation*”, “*grafting*”, “*bypass*” y diferentes combinaciones o variantes de estos.

Fecha de ejecución de la búsqueda:

La estrategia de búsqueda fue ejecutada en junio de 2016.

Realización de búsquedas manuales o en otras fuentes de información

El proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como Google académico, páginas web de organizaciones y agencias de evaluación nacionales e internacionales como la Australia and New Zealand Horizon Scanning Network-ANZHSN (Australia), Agency for Health Research and Quality-AHRQ (EEUU), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health-CADTH (Canadá), Belgian Health Care Knowledge Centre (Bélgica), Haute Autorité de Santé-HAS (Francia), etc con el fin de buscar otra información relevante no localizada en las bases de datos anteriormente citadas.

Se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

3.1.2 Criterios de selección de estudios

Los estudios se seleccionaron atendiendo a los dominios y elementos que se consideraron relevantes a propósito de este informe. Estos fueron establecidos previamente por el equipo elaborador tomando como base los dominios y elementos definidos en la guía de elaboración y adaptación de informes de la RedETS.

La selección de los estudios dentro de cada dominio se realizó de forma independiente. Los estudios referentes a los dominios de efectividad y seguridad fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión/exclusión establecidos según la pregunta PICO (tabla 4). La selección de los artículos, para su lectura a texto completo, fue realizada por dos investigadores tras la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica. En caso de no disponer de un resumen, este fue seleccionado para la revisión del texto completo.

Tabla 4. Criterios de selección de estudios

Aspecto considerado	Criterio de inclusión/exclusión
Tipo de estudio	Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de casos y controles, cohortes y series de casos prospectivas.
Tipo de publicación	Se incluyeron artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Se excluyeron cartas al director, editoriales y comunicaciones a congresos.
Límite temporal	Se incluyeron estudios publicados a partir del 1 enero 2000
Características de los pacientes	Se incluyeron estudios en los que evaluaran las técnicas de anastomosis linfático venosa (LVA) o autotrasplante de ganglios linfáticos y sus variantes principales en pacientes con linfedema en estadios 1 y 2 de la clasificación de la ISL o estadios 1a, 1b, 2 y 3 de la clasificación clínica de Campisi, sin enfermedad metastásica activa.
Tamaño de la muestra	Dado el escaso tamaño muestral que presentan la mayor parte de los estudios, se incluyeron todos aquellos que tuvieran más de 1 caso.
Sitio de la intervención quirúrgica	Se excluyeron los estudios que no diferenciaban en el análisis de los resultados a los grupos de pacientes intervenidos en miembros superiores e inferiores.
VARIABLES DE RESULTADO	Se incluyeron los estudios que determinaban variables intermedias: variación del perímetro del miembro afectado, variación del volumen del linfedema; y variables duras: morbilidad (infección del sitio quirúrgico), mortalidad, etc.

3.1.3 Extracción y síntesis de la información

La información de los estudios de investigación que cumplieron criterios de selección fue extraída utilizando un formulario de extracción de datos elaborado con anterioridad. Los datos fueron sintetizados en tablas de evidencia predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir todos los aspectos relevantes del estudio (tipo de estudio, tamaño de estudio, objetivo, reclutamiento de pacientes, etc.). El proceso de extracción de datos se realizó igualmente por pares.

3.1.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad individual de los estudios incluidos fue evaluada por pares mediante el uso de las siguientes herramientas:

- *Ensayos clínicos*: herramienta de valoración de riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (45).
- *Estudios observacionales*: Herramienta ROBINS-1 de evaluación del riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados (46)
- *Series de casos*: escala para series de casos del Instituto de Economía de la Salud de Alberta, (*Institute of Health Economics, IHE; Alberta Canadá*) (47)

Para evaluar el nivel de evidencia se empleó la escala de evidencia Oxford: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence"* (48) (anexo B).

No se consideró adecuado utilizar el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment and Evaluation) para clasificar el nivel de evidencia al existir gran heterogeneidad en las medidas de resultado.

3.1.5 Síntesis de la evidencia

Debido a la imposibilidad de emplear el sistema GRADE los datos fueron sintetizados cualitativamente.

4 Resultados

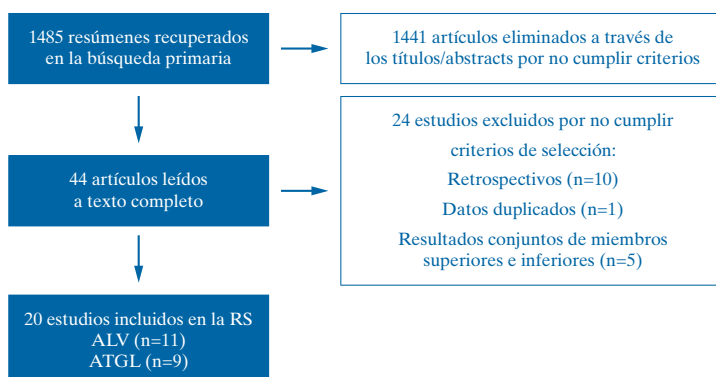
4.1 Resultados de la búsqueda

Después de llevar a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos que se indican en el apartado de métodos se obtuvieron un total de 1485 referencias. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos obtenidos en dicha búsqueda se seleccionaron para la lectura a texto completo un total de 44 trabajos.

Atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión definidos, finalmente se incluyeron 20 estudios. En el anexo C se detallan los motivos de exclusión de los estudios que no cumplieron criterios de selección.

En la figura 1 se muestra un resumen del proceso de identificación y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Figura 1. Proceso de identificación y selección de estudios incluidos en la revisión sistemática



4.2 Resultados de los estudios incluidos sobre anastomosis linfático-venosa

4.2.1 Descripción general de los estudios incluidos

Se han seleccionado 11 trabajos que evalúan la microcirugía del linfedema mediante ALV que incluyen un total de 270 pacientes. Seis trabajos describen

los resultados de la cirugía en los miembros superiores, cuatro en los miembros inferiores y uno en ambos miembros, describiéndolos por separado. Nueve de los trabajos son series de casos prospectivas de pequeño tamaño muestral (20,1 pacientes (5 - 89) de media); en su mayoría mujeres con linfedema secundario al tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico y/o radioterapia. Un estudio es un ensayo controlado no aleatorizado que compara mujeres tratadas con ATLG y ALV y analiza ambas técnicas por separado (49). Se ha identificado otro ensayo no aleatorizado en el que se compara la ALV con terapia convencional frente al tratamiento único con terapia convencional (50). El tiempo seguimiento más habitual fue de 6 meses, variando desde el posoperatorio temprano hasta los 8 años; solo cuatro estudios tuvieron un periodo de seguimiento de más de 6 meses.

En el 90% de los estudios los pacientes siguieron con el tratamiento conservador o se les indicó el uso de prendas compresivas durante un tiempo variable después de la cirugía. Existe una falta de evidencia acerca de si la cirugía suprime definitivamente la necesidad del tratamiento conservador.

En las tablas de evidencia del anexo D se detallan las principales características y resultados de los estudios. A continuación, se proporciona una síntesis cualitativa de los aspectos que fueron considerados relevantes a efecto de esta revisión.

Características específicas de los estudios sobre MMSS

Tres de las series que evalúan ALV para el tratamiento del linfedema posmastectomía con linfadenectomía axilar fueron publicadas por el mismo grupo de investigación, de Estados Unidos, siendo posible que exista un cierto grado de solapamiento de los pacientes. El trabajo publicado por Torrisi et al en el año 2015 (51), que incluye 6 mujeres con linfedema en estadios 3 y 4 de Campisi, de una duración de 4 a 20 años, a las que se les realizó la ALV utilizando la fluorescencia con ICG, no indica el período de reclutamiento. El estudio publicado por Chang et al en 2013 (52) informa sobre 96 intervenciones consecutivas de casos de linfedema en estadios 1 al 4 de Campisi, 89 realizadas en miembros superiores (duración media linfedema: 1-10 años), 35 de ellas intervenidas antes de la introducción de la técnica de imagen de fluorescencia con ICG y 54 después. Este trabajo abarca el periodo de reclutamiento del otro estudio publicado por este mismo autor en el año 2010 (53), que tiene un menor tamaño muestral e incluye a sólo 20 pacientes con linfedema en estadios 1 y 2 que no responden a tratamiento, intervenidos usando el colorante azul de isosulfano como técnica de imagen; que también reciben terapia descongestiva posterior.

Las otras tres series de pacientes con linfedema relacionado con el cáncer de mama proceden de Japón, Holanda y Francia. La primera, que también aborda linfedema posmastectomía, presenta datos de seguimiento de 18 pacientes crónicos (duración linfedema: 1-23 años; media), tratados entre 1994 y 2000 con ALV y terapia conservadora (54). En la segunda, se describe la evolución de 10 casos con linfedema en estadio 3 que fueron intervenidos entre 1998-2002 después de haber fallado el tratamiento conservador de 12 semanas (55). En la serie de Ayestaray et al., (38) se incluyen casos con diferente severidad (Campisi II-IV) y distinto tiempo de evolución (1-9 años; media 3,2) intervenidos durante 2010-2012 utilizando el colorante azul patente para identificar los ganglios (38).

Características específicas de los estudios sobre MMII

Las tres series sobre la ALV en el linfedema de MMII hacen referencia a pacientes reclutados por el mismo grupo de trabajo. La serie más reciente (56), que incluye 5 casos refractarios al tratamiento conservador, evaluados mediante ICG, es un estudio que evalúa la factibilidad del procedimiento y no proporciona información detallada respecto a pacientes o periodo de reclutamiento. Las otras dos series, publicadas en 2012 (57) y 2011 (58) informan sobre pacientes distintos. La primera incluye pacientes en estadios tempranos (0 y I) y la segunda, que evalúa una variación de la técnica, casos con estadios del I al IV, con una duración media del linfedema de 5,6 años (0,8-16). La serie de Chang et al (2013) también ofrece datos de seguimiento de 7 pacientes con linfedema de MMII de larga evolución (media duración linfedema: 6,6 años).

Los dos estudios comparativos sobre MMII también derivan de un mismo centro. El primero incluye a 53 mujeres con linfedema secundario a cáncer ginecológico en estadios avanzados que son tratadas con ALV (n=13) o ATGL (n=40) (49). El segundo (50), recluta a 96 mujeres en estadios tempranos o subclínico, interviniendo 29 miembros con la ALV (no se especifica el número de mujeres). Los periodos de reclutamiento presentan cierto grado de solapamiento.

4.2.2 Resultados de seguridad

De los 11 trabajos incluidos, sólo 6 mencionan si se han producido efectos adversos o indeseados relacionados con la cirugía. Ninguno refiere infecciones de la herida quirúrgica, trombosis vascular, hemorragias ni otros efectos adversos importantes (tabla 5).

El único efecto adverso descrito hace referencia a un caso de síndrome del túnel carpiano en una mujer intervenida en la muñeca, con agravamiento del linfedema tras la cirugía (53). Ayestaray et al., (38) que utilizan la técnica de visualización de los vasos linfáticos con colorante azul de metileno (38) describen como comorbilidad más frecuente la persistencia de colorante azul en la zona de la inyección, a nivel subdérmico, en el 20% de las pacientes; también indican que no aparecen hematomas ni cicatrices.

Tabla 5. Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre ALV

Estudios (Autor y año)	Localización	n	Complicaciones		
			Infección	Trombosis	Reintervención
Torrisi et al., (51) 2015	MMSS	6	-	-	-
Ayestaray et al., (38) 2013	MMSS	20	0%	0%	0%
Chang et al., (53) 2010	MMSS	20	0%	0%	0%
Damstra et al., (55) 2008	MMSS	10	-	-	-
Yamamoto et al., (54) 2003	MMSS	18	0%	0%	0%
Chang et al., (52) 2013	MMSS y MMII	96	0%	0%	0%
Yamamoto et al., (56) 2015	MMII	5	-	-	0%
Akita et al., (49) 2015	MMII	40	0%	0%	0%
Akita et al., (50) 2014	MMII	29	0%	0%	0%
Mihara et al., (57) 2012	MMII	6	-	-	-
Yamamoto et al.(58), 2011	MIII	20	-	-	-

MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores
(-) no se menciona

4.2.3 Resultados de efectividad clínica

Medidas de resultado utilizadas

Las medidas objetivas para evaluar la efectividad clínica de la cirugía más utilizadas en los artículos seleccionados son las variaciones en el volumen o en la circunferencia de los miembros afectados por el linfedema. Para ello los estudios estiman la reducción del diferencial del volumen entre el miembro afectado con linfedema y el contralateral, calculando los volúmenes con la fórmula del cono truncado o mediante volumetría optométrica en el linfedema de MMSS (53, 55, 59); o la reducción del diferencial de la circunferencia, para lo que se utiliza el índice LEL en los MMII (49, 56, 60).

Ayestaray et al., (38) utilizan el área de sección transversal para medir los cambios en el linfedema de MMSS. Yamamoto et al., (54) utilizan las diferencias de las circunferencias entre el MS afectado por linfedema y el no afectado, pre- y pos- quirúrgicas, ajustados por la diferencia inicial prequirúrgica.

Las medidas objetivas utilizadas en los diferentes no están estandarizadas y son heterogéneas tanto en la forma de calcularlas como, en el caso de la circunferencia, en los sitios anatómicos en los que se toman; por lo que no se han podido agrupar.

El 72% de los artículos ofrecen resultados subjetivos, relacionados con la mejora en los síntomas principales relatada por los pacientes y la calidad de vida. De éstos, dos artículos; de Torrisi et al., (51) y Mihara et al., (57) sólo ofrecen datos subjetivos como medida de resultados. Las medidas subjetivas están relacionadas con la mejora del dolor, tirantez de la piel, mejora funcional y en la calidad de vida relatada por los pacientes. Ninguno de los trabajos incluidos utiliza escalas o cuestionarios validados para realizar esta medición.

Efecto sobre la mortalidad

No aplica.

Efecto sobre los síntomas, signos y eventos relacionados con la enfermedad o condición clínica

Linfedema en MMSS

En los estudios en los que se miden los cambios objetivos en el volumen o en el diámetro de los miembros superiores después de la ALV en el linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama, normalmente a los seis

meses, los resultados son favorables, disminuyendo el exceso o diferencial de volumen entre el miembro afectado y el no afectado (análisis volumétrico), en más de la mitad de los pacientes (50-85%). Tres estudios cuantifican el resultado de la disminución del exceso de volumen a los 6 meses: Chang et al (52) describen un 36% de reducción, en linfedema en múltiples estadios (2 a 4 de Campisi). En otra serie de casos del mismo autor (53), con 20 pacientes en estadios 2 y 3 de Campisi, que probablemente estén incluidas en el trabajo anterior, se describe una reducción del 39% volumen, perdiéndose parte de este efecto al año de la cirugía (reducción del 35% a los 12 meses). Ayesteray et al., (38) refieren una mejora sintomática en el 85% de los pacientes con linfedema, y una reducción de volumen del 22,8% y del 13,2% en la circunferencia. Yamamoto et al., (54) presentan unos resultados de mejora subjetiva en todos sus pacientes y una disminución del exceso de circunferencia del miembro con linfedema del 49,4% tras un seguimiento medio de 24 meses (12-72 meses). Torrisi et al., (51) también observan una mejora sintomática en el 60% de los pacientes aunque la disminución del volumen no es significativa.

Damstra et al., (55) son los únicos que cuantifican y describen los cambios en la función linfática estimados mediante el índice de transporte de Kleinhans, basado en la linfoescintigrafía. En la serie de 10 mujeres no se demuestran cambios significativos en este parámetro antes y después de la ALV.

En la tabla 6 se muestran los resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMSS.

Tabla 6. ALV: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMSS

Autor y año	Loc.	n	Mejora circ./vol	Reducción exceso de volumen			Reducción exceso de circunferencia			Mejora sintomática / calidad de vida
				Posoperatorio	6 meses	1 año	Posoperatorio	6 meses	1 año	
Torrisi et al., (51) 2015	MMSS	6	50%	-	-	-	-	-	-	83%
Avestray et al., (38) 2013	MMSS	20	85%	-	22,8%	-	-	**13,2%	-	90%
Chang et al., (52) 2013†	MMSS	89	74%	33%	36%	42%	-	-	-	96%
Chang., (53) 2010	MMSS	20	65%	29%	39%	35%	-	-	-	95%
Damstra et al., (55) 2008	MMSS	10	-	-	-	-	-	-	4,8%	50%
Yamamoto et al., (54) 2003	MMSS	18	77,8%	-	-	-	-	-	-	100%

Cir.: circunferencia; vol.: volumen; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores
 (-) no se menciona
 †especifica que los resultados de mejora incluyen sólo a los pacientes que han mejorado
 **reducción del área de sección transversal

Linfedema en MMII

De los cuatro estudios que incluyen linfedema en MMII, tres ofrecen datos sobre resultados subjetivos (52, 56, 57). En dos de ellos el 100% de los pacientes refieren mejoría clínica. Yamamoto et al., (56) observan una reducción del diferencial de circunferencia del 7,38% a los seis meses en una serie de 5 pacientes. Chang et al (52), que realizan la ALV en 7 pacientes, describen una mejora sintomática en el 57% de ellos y una reducción objetiva de volumen en tan solo uno de los pacientes intervenidos.

Akita et al., (49) cifran la reducción de la circunferencia en un 4,11% en la serie de 29 piernas con linfedema en estadios iniciales y en un 7,2% en la serie de 43 miembros con linfedema avanzado (50). En el primer estudio refieren que el 44,8% de los miembros intervenidos pudo abandonar el tratamiento conservador después de la cirugía, frente al grupo control, en el que todos los miembros necesitaron seguir con el mismo. Este estudio presenta un periodo de seguimiento de 3 meses.

En la tabla 7 se recogen los resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMII.

Tabla 7. ALV: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMII

Autor y año	Loc.	n	Mejora circ/vol	Reducción exceso de volumen				Reducción exceso de circunferencia			Mejora sintomática / calidad de vida
				Posoperatorio		1 año		Posoperatorio	6 meses	1 año	
				6 meses	1 año	6 meses	1 año				
Yamamoto., (56) 2015	MMII	5	-	-	-	-	-	7,38%	-	100%	
Akita et al., (49) 2015	MMII	40	-	-	-	-	7,2%	-	-	-	
Akita et al., (50) 2014	MMII	29*	-	-	-	-	4,11%	-	-	-	
Chang et al., (52) 2013†	MMII	7	-	-	-	-	-	-	-	57%	
Mihara et al., (57) 2012	MMII	6	100%	-	-	-	-	-	-	100%	
Yamamoto et al. (58), 2011	MMII	20	-	-	-	-	-	-	-	-	

Cir.: circunferencia; vol.: volumen; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores

(-) no se menciona

†especifica que los resultados de mejora incluyen sólo a los pacientes que han mejorado

*hace referencia a miembros no casos

Efecto sobre la progresión o recidiva del linfedema

De forma general, existe una falta de evidencia acerca del efecto de la microcirugía con anastomosis linfático venosa sobre la mejora del linfedema a largo plazo. La mayoría de los estudios evaluados tienen seguimientos \leq 1 año, y todos los que presentan seguimientos de más de un año presentan pérdidas en porcentaje variable que no son analizadas en los resultados finales.

Linfedema de MSSS

En cuanto a MMSS, Yamamoto et al., en el trabajo publicado en 2003 (54), con un seguimiento medio de 24 meses (12-72) describen una reducción del diferencial del diámetro del miembro afectado con la contralateral media del 3,65%. Chang et al., (52), refieren una ligera mejora progresiva en el diferencial de volumen a los 3 años, con respecto a los dos años (38% versus 35%), si bien hay un 88,8% de pérdidas. En una publicación anterior estos autores (53) habían descrito una disminución del efecto positivo de la cirugía en el seguimiento transcurridos seis meses después de ésta.

El seguimiento más largo de los estudios seleccionados lo presentan Damstra et al (55), en una serie de 10 pacientes en que a los 8 años sólo fue perdido 1. De estos 10 pacientes, el 40% tuvieron una reducción del volumen, pero necesitando cirugía ablativa, con liposucción y escisión de piel y tejidos subcutáneos, un 20% mantuvieron el linfedema estable con prendas compresivas y el 30% murieron como consecuencia de la progresión tumoral.

Linfedema de MMII

El seguimiento más largo de los estudios sobre MMII es de 3 años, los restantes presentan seguimientos inferiores al año. En este estudio (52), únicamente cuatro de los siete casos intervenidos mostraron mejorías en los síntomas y solo existen datos de seguimiento para dos de ellos. Uno mantuvo una reducción del volumen del 33% a los 3 años en una de las piernas, pero solo mostró una reducción del 7% en la otra, que presentaba un linfedema más severo. El otro paciente manifestó sentirse significativamente mejor pero no se observaron mejorías significativas en las medidas volumétricas.

Efecto sobre las variables funcionales y actividad de la vida diaria

No existe evidencia disponible al respecto.

Efecto sobre la calidad de vida general y específica de los pacientes con linfedema

Ningún estudio mide los cambios en las funciones de la vida diaria o la calidad de vida mediante instrumentos específicamente validados para este propósito. El estudio de Damstra et al., (55) que utiliza el SF-36 para evaluar la calidad de vida de mujeres con linfedema relacionado con el cáncer de mama refieren una mejora en el 90%.

Influencia de la técnica microquirúrgica en la mortalidad y/o morbilidad

Varios autores relatan una previsible relación directamente proporcional entre el número de anastomosis realizadas y la mejora del linfedema, pero no se evalúan en ninguno de los trabajos incluidos.

Yamamoto et al., (58) describen una variable técnica en la que realizan las ALV en forma de lambda con stents intraoperatorios, lo que permite acortar la técnica y aumentar el número de anastomosis. En su trabajo, que compara un grupo en el que se realiza esta técnica, con un número medio de 10,2 ALV por paciente; con la técnica sin stent intraoperatorio, con un número de 8,2 ALV por paciente; sin obtener diferencias significativas en la reducción de la sección transversal del miembro con linfedema entre ambos grupos ($p=0,073$). Chang et al., (53) describe que el número de anastomosis realizadas en una serie de 20 pacientes no tuvo un impacto en los resultados posoperatorios.

El estudio comparativo de Akita et al., (49) muestra una mayor reducción del volumen con el ATGL que con la ALV (9,2% versus 7,2%). La función linfática mejoró en un mayor número de pacientes, pero ninguno consiguió normalizarla o abandonar la terapia de compresión.

Influencia de la localización, habilidad/experiencia de los usuarios de la tecnología o niveles de organización sanitaria sobre la mortalidad/morbilidad

La serie de casos de Chang et al., (52), que estudia el resultado en linfedema de MMSSS y MMII por separado, sin compararlos, describe mejores resultados en los pacientes intervenidos con linfedema en MMSS, con una mejora sintomática en el 96% y volumétrica en el 74%; que en los intervenidos en MMII, con una mejora sintomática del 57% y volumétrica en el 14% de ellos.

Se estima que la microcirugía funcional del linfedema podría tener mejores efectos cuanto menor sea el estadio en que se encuentre el paciente, ya que algunos cambios tisulares, como la fibrosis de los tejidos subcutáneos,

son irreversibles. Chang et al., (52) describen una mejora significativamente mayor en el diferencial de volumen posoperatorio en los pacientes en estadios I y II de Campisi (reducción del 61% al año) que en los pacientes en estadios III y IV (reducción del 17% al año); si bien menciona que en los pacientes en estadios menos avanzados se realizó un mayor número de anastomosis por miembro.

Aceptabilidad y satisfacción del paciente respecto a las técnicas microquirúrgicas del linfedema

La microcirugía con anastomosis linfático-venosas es una técnica no convencional para el tratamiento del linfedema a la que los pacientes se someten voluntariamente, normalmente por fallo del tratamiento conservador, aunque varios estudios incluyen pacientes en estadios iniciales o asintomáticos. Los estudios incluidos no dan datos explícitos de satisfacción del paciente, pero en todos los casos los resultados de las variables subjetivas de mejora sintomática son mejores que los datos objetivos de cambios en el diámetro de los miembros afectados por el linfedema.

4.3 Resultados de los estudios sobre autotrasplante de ganglios linfáticos

4.3.1 Descripción general de los estudios incluidos

En las tablas de evidencia del anexo B se recogen los 9 trabajos que evalúan la microcirugía del linfedema mediante autotrasplante de ganglios linfáticos (ATGL) que cumplieron los criterios de selección para ser incluidos en esta revisión. De los nueve estudios incluidos sobre el ATGL, cinco trabajos valoran el efecto de la cirugía en el linfedema de miembros superiores; tres incluyen resultados de ambos miembros y uno aborda MMII. En total se incluyen 124 pacientes con linfedema en MMSS y 40 pacientes con linfedema en MMII. El seguimiento medio varía entre los 6 meses y los 56 meses; seis (66,6%) tienen un seguimiento mayor a un año y tres (33,3%) mayor a dos años.

Características específicas de los estudios sobre MMSS

Todos los estudios sobre MMSS incluyen casos de linfedema secundarios a cáncer de mama. Uno de los estudios es un ensayo clínico aleatorizado, no enmascarado (61), que incluye pacientes en estadio II de linfedema y

compara los resultados del ATGL con la terapia conservadora, al año de seguimiento; utilizando drenaje manual en todos los pacientes durante un mes, prendas de compresión durante cinco meses más, y abandonando ambos tratamientos a partir de este tiempo.

Los estudios restantes son series de casos prospectivas que incluyen en su mayoría pacientes en estadios II o III, o bien este no consta. Únicamente Patel et al., (62) incluye pacientes en estadio IV. Se recuperó un estudio que ofrece datos comparativos de la técnica estándar de ATGL con una variante que incorpora los vasos perforantes en el colgajo trasplantado (63).

Varias series pertenecen a los mismos grupos de investigación: los estudios de Patel et al., (62) y Lin et al., (39), del Chang Gung Memorial Hospital; y los de Ciudad et al., (64) y Gharb et al., (63), del China Medical University Hospital; todos ellos en Taiwan. Los periodos de reclutamiento de los pacientes de estos estudios no se solapan. Una de las series (65) es reclutada por un grupo de investigación distinto al que realiza la técnica quirúrgica, y está centrada en estudiar los efectos secundarios de ésta.

Características específicas de los estudios sobre MMII

Los cuatro estudios (49, 62, 64, 65) incluyen 40 pacientes con linfedema en MMII, la mayoría de origen secundario, aunque también se abordan casos con linfedema congénito. Uno de ellos, ya mencionado en apartados anteriores, compara la técnica de la ALV con el (49).

4.3.2 Resultados de seguridad

Linfedema en MMSS

De los 8 trabajos que evalúan MMSS, uno (62) no menciona si se han producido efectos adversos relacionados con la cirugía. Vignes et al., (65), que centran su investigación en los efectos indeseados de la técnica, describen alguna complicación en el 35,7% de los pacientes intervenidos en miembros superiores, algunas de origen transitorio, como el linfocele o hidrocele. El dolor crónico fue el problema más habitual en este estudio, seguido de linfedema en el miembro del colgajo donante, que afectó al 14,3% de los pacientes. Otras complicaciones frecuentemente descritas son la infección en el sitio de la infección (7,6%-18%), la linforrea (3,4%-22%) y la necrosis del injerto (3,4%-18%). Un estudio refirió una tasa de reintervención del 7,6% (39). En la tabla 8 se recoge un resumen de los resultados de seguridad de los estudios.

Tabla 8. ATGL: Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre MMSS

Estudios (autor y año)	n	Complicaciones									
		Infección	Linforra donante	Necrosis injerto	Reintervención	Dolor crónico	Linfedema donante	Alguna complicación			
								Injerto	Donante		
Dionyssiou et al., (61) 2016	18	0%	11,1%	0%	0%	-	0%	11,1%	-	-	
Nguyen et al., (66) 2015	29	-	3,4%	3,4%	-	-	0%	24%	-	20%	
Saaristo et al., (41) 2012	9	0%	22,2%	-	-	-	-	22,2%	-	22,2%	
Gharb et al., (63) 2010	11	18%	18%	18%	-	-	-	-	-	36,4%	
Lin et al., (39) 2009	10	10%	0%	0%	-	-	-	10%	-	-	
Lin et al., (39) 2009	13	7,6%	-	-	7,6%	-	-	-	-	-	
Ciudad et al., (64) 2015	5	0%	0%	0%	0%	0%	0%	10%	-	0%	
Patel et al., (62) 2015	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Vignes et al., (65) 2013	14	-	-	-	-	21,4%	14,3%	-	-	35,7%	

(-) no se menciona

(61) Ensayo clínico: los datos se refieren al grupo de la intervención (ATGL)

Linfedema en MMII

Los resultados sobre seguridad se presentan en la tabla 9. Tal y como se puede observar, el estudio de Vignes et al (65) muestra complicaciones en el 41,6% de los pacientes intervenidos en MMII. Cuatro pacientes desarrollan linfedema persistente en el colgajo donante (33,3%), uno exhibe una hidrocele testicular y otro dolor crónico (8,3%). Akita et al., (49) mencionan que un 23% de casos requieren una reintervención debido a una congestión venosa del colgajo con isla cutánea. Ciudad et al., (64) describen que no se produjo obstrucción gástrica, dismotilidad o isquemia colónica en la zona donante (obtención de colgajo de ganglios linfáticos epiploicos para el ATGL).

Tabla 9. ATGL: Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre MMII

Estudios (autor y año)	n	Complicaciones							Alguna complicación	
		Infección	Linforra donante	Necrosis injerto	Reintervención	Dolor crónico	Linfedema donante	Injerto	Do-nante	
Ciudad et al. (64)	5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Patel et al., (62) 2015	10	-	-	-	-	-	-	-	-	
Akita et al., (49) 2015	13*	-	-	-	23,07%	-	-	23,07%	-	
Vignes et al., (65) 2013	12	-	-	-	-	8,3%	33,3%	41,6%		

(-) no se menciona; *miembros

4.3.3 Resultados de efectividad clínica

Medidas de resultado utilizadas

Las medidas objetivas para evaluar la efectividad clínica de la cirugía más utilizadas en los artículos seleccionados son las variaciones en el diferencial o exceso de volumen o en el diferencial o exceso de la circunferencia entre el miembro afectado y el contralateral, antes y después de la intervención quirúrgica. Las medidas objetivas no están estandarizadas y son heterogéneas tanto en la forma de tomarlas, con diferentes puntos de medición, como en el

tiempo en que se toman. Un estudio ofrece datos de resultados en el posoperatorio, con una media de seguimiento de tres meses (65); otro (41) ofrece datos a los seis meses de seguimiento; tres (61, 62, 64) ofrecen resultados a los 12 meses de la intervención; y otros tres al final del seguimiento de cada paciente (39, 60, 63, 66), de ahí la imposibilidad de proporcionar datos agregados.

Sólo tres trabajos, todos ellos sobre MMSS (39, 61, 66), ofrecen el porcentaje de pacientes que relataron una mejora de su sintomatología, y dos (62, 64) incluyen una evaluación con un instrumento validado para medir la calidad de vida relacionada con el linfedema, que incluye, entre otros, los dominios funcionalidad, apariencia y sintomatología, medidos con una escala analógica (67).

En el ensayo clínico (61) se ofrecen datos de mejora en las tasas de infección, además de otros síntomas clínicos como la sensación de pesadez, la función y el dolor. Este estudio es el único que ofrece los costes estimados de la intervención y del tratamiento conservador y sus complicaciones.

Tres estudios (39, 41, 60) mencionan los cambios que se producen en la función linfática mediante linfoescintigrafía.

Efecto sobre los síntomas, signos y eventos relacionados con la enfermedad o condición clínica

Linfedema en MMSS

El único ensayo clínico incluido (61), en el que se compara el resultado al año del ATGL frente a la no intervención para el linfedema en MMII; muestra una mejora significativa del volumen y los síntomas del linfedema en los pacientes intervenidos frente a los del grupo control. El volumen disminuye, al año, el 57% de media tras la cirugía seguida de terapia conservadora durante 6 meses; frente al 18% en los pacientes en los que sólo se realizó terapia conservadora durante 6 meses. En el grupo de intervención también disminuyen los episodios de infección, el dolor, la sensación de pesadez y la función. La tabla 10 recoge los resultados de los estudios de forma resumida.

En cuanto a los otros estudios; las mejoras del diferencial de volumen y del diferencial de la circunferencia, con respecto al valor previo a la cirugía, oscilan entre 39%-57% y del 17%-50,5%, respectivamente. Gharb et al., (63) describen una reducción media significativamente mayor en el exceso de circunferencia para la variante técnica que incluye en el colgajo a los vasos perforantes (47,6%) que para la técnica convencional (17%), siendo la

diferencia pre y postoperatorio estadísticamente significativa únicamente en este grupo. Saaristo et al., (41) y Nguyen et al., (66) realizan el ATGL en el momento de la reconstrucción mamaria, en el mismo acto quirúrgico; trasladando el colgajo con ganglios del área epigástrica que se situarán en la axila. Ofrecen resultados de mejora del 46,2% del exceso de la circunferencia a los seis meses y del 52,4 del exceso de volumen a los 12 meses; respectivamente. En este caso se aprovecha el momento de la cirugía plástica reconstructiva de la mama para la microcirugía de los ganglios linfáticos.

En el artículo de Nguyen et al., (66) se menciona que su dato de reducción del exceso de volumen del 52,4% al año de la cirugía se refiere solo a los pacientes que han mejorado (79%) y no al conjunto. Los otros autores no describen si las cifras de resultado se refieren al conjunto de los pacientes o sólo a los que presentan una disminución del exceso volumen o de circunferencia de los miembros. Vignes et al., (65), en un estudio centrado en los efectos indeseados de la cirugía, relatan que no se producen cambios (aumento de del volumen un 0,03%) al final del seguimiento de cada paciente, con una media de seguimiento de 40 meses.

En los tres estudios que ofrecen datos subjetivos (39, 61, 66) un 89,85%-100% de los pacientes refieren mejora de su sintomatología. Patel et al., (62) y Ciudad et al., (64) evalúan la calidad de vida relacionada con el linfedema mediante el cuestionario de calidad de vida del linfedema (LYMQOL) (67), y muestran una mejora en la función, apariencia y en los síntomas a los 12 meses de la cirugía, tanto en los pacientes intervenidos en MMSS, como en MMII.

Por último, Lin et al., (39) mencionan que la linfoscintigrafía demuestra un movimiento linfático más rápido y Saaristo et al., (41) refiere que cinco de los seis pacientes en los que se realiza linfoescintigrafía presentan un mejor flujo.

Tabla 10. ATGL: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMSS

Autor y año	Loc	n	Seg (m)	Mejor. clin.	Mejor. vol.	Red. exc. vol.	Mejor. circ	Red. circ.	Mejor. func.
Dionyssiou et al**, (61) 2016	MMSS	18	12	100%	100%	57%	-	-	-
Nguyen et al., (66) 2015	MMSS	29	12	79%	-	*52,4%	-	-	-
Saaristo et al., (41) 2012	MMSS	9	6	-	-	-	78%	46,2%	-
Gharb et al., (63) 2010	Estándar	MMSS	11	46	-	-	72,7%	17%	-
	Perforantes	MMSS	10	40	-	-	100%	47,6%	-
Lin et al., (39) 2008	MMSS	13	56	100%	-	-	92,3%	50,55%	-
Ciudad et al., (64) 2015	MMSS	5	12	-	100%	39,05%	-	-	-
Patel et al., (62) 2014	MMSS	15	12	-	-	-	100%	24,4%	-
Vignes et al., (65) 2013	MMII/ MMSS	26	40	-	-	-0,03%	-	-	-

Circ.: circunferencia; Clín.: clínica; Exc.: exceso; Loc.: localización; m: meses; Mejor.: mejora; Red.: reducción; Seg.: seguimiento; Vol.: volumen; (-) no se menciona.
 El seguimiento se refiere al tiempo para el que se ofrecen los resultados.
 *El artículo dice explícitamente que los porcentajes de reducción de volumen/circunferencia se refieren sólo a los pacientes que han mejorado.
 **Datos sólo del grupo de intervención (ATGL).

Linfedema en MMII

Los únicos dos estudios que ofrecen datos sobre el diferencial de la circunferencia, con respecto al valor previo a la cirugía (49, 62), muestran mejoras del 38,5% y 9,2% respectivamente. Akita et al., (49) que comparan el ATGL con el ALV para el tratamiento del linfedema en MMII, observan mayores reducciones en el índice LEL¹ con el ATGL que con el ALV (26,5 versus 21,2). La función linfática también mejoró en el 53,8% de los casos frente al 23,3% casos, aunque no se normalizó en ninguno y nadie pudo abandonar la terapia conservadora. La tasa de reducción del exceso de volumen entre los miembros sanos y enfermos fue del 39,55% en el estudio Ciudad et al., (64).

1 Índice LEL se calcula midiendo la circunferencia en 5 puntos del miembro a través de la siguiente fórmula: $(C_1^2 + C_2^2 + C_3^2 + C_4^2 + C_5^2) / \text{Índice de masa corporal}$

En la tabla 11 se muestran los resultados de efectividad de la cirugía mediante autotrasplante de ganglios linfáticos de los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 11. ATGL: Resultados de efectividad clínica de los estudios incluidos sobre MMII

Autor y año	Loc	n	Seg (m)	Mejor clin.	Mejor vol.	Red. Exc. vol.	Mejor circ	Red. circ.	Mejor func.
Ciudad et al., (64)	MMII	5	12	-	100%	39,55%	-	-	-
Patel et al., (62) 2015	MMII	10	12	-	-	-	100%	35,2%	-
Akita et al., (49) 2015	MMII	13	13	-	-	-	-	9,2*	53,8%
Vignes et al., (65) 2013	MMSS/MMII	26	40	-	-	-0,03%	-	-	-

Circ.: circunferencia; Clín.: clínica; Exc.: exceso; Loc.: localización; m: meses; Mejor.: mejora; Red.: reducción; Seg.: seguimiento; Vol.: volumen; (-) no se menciona.
 El seguimiento se refiere al tiempo para el que se ofrecen los resultados
 *Cálculos propios

Efecto sobre la progresión o recidiva del linfedema

Sólo existen datos de seguimiento a más de dos años en MMSS y estos proceden de tres estudios que presentan importantes pérdidas (39, 62, 63), calculando la media de los datos al final del seguimiento de cada paciente. El trabajo que presenta un seguimiento mayor es el de series de casos comparadas de Lin et al., (39), en el que se presentan los resultados con una media de seguimiento de 56,31 meses (6-96 meses), ofreciendo una reducción del diferencial de la circunferencia entre ambos miembros del 50,5% (31,3-69,8). En el estudio de Gharb et al., (63) solo los pacientes intervenidos con la variante técnica presentan una reducción significativa de la circunferencia a los 40 meses.

Patel et al., (62) relatan una tendencia de mejora a lo largo del año de seguimiento de su serie, alcanzándose una reducción del volumen del 24,4% al final de este periodo. Asimismo, Nguyen et al., (66) que refieren que el 56% de pacientes presenta mejoría clínica a los 3 meses y que este valor asciende hasta el 79% al año. Esta mejora sintomática se acompaña de una reducción del diferencial de volumen, del 9,5% y del 52,4% a los 3 y a los 12 meses respectivamente.

Efecto sobre la calidad de vida general y específica de los pacientes

Los trabajos que miden la calidad de vida (62, 64) mediante la encuesta validada LYMQOL (67) relatan una mejora en la puntuación global de 2,6 a 4,1 puntos, incluyendo mejoras significativas en los dominios apariencia, función y síntomas clínicos.

Influencia de la técnica quirúrgica sobre la mortalidad/morbilidad

En artículos incluidos se describen varias variantes técnicas que se diferencian en el lugar receptor y donante del colgajo; en sí, el ATGL se realiza en el mismo acto quirúrgico que la reconstrucción mamaria y en qué tipo de colgajo se obtiene para ésta (DIEP o TRAM) (41, 66).

Gharb et al., (63) compara dos series de pacientes con linfedema secundario en MMSS intervenidos con la técnica estándar y con una variación técnica que incluye en el colgajo los vasos perforantes, de más difícil disección y anastomosis; obteniendo unos resultados significativamente mejores con esta última técnica, más novedosa (17% de reducción de la circunferencia con la técnica estándar frente al 47,6% de reducción con los vasos perforantes). La técnica de vasos perforantes, además, presenta una significativamente menor tasa de complicaciones.

En el caso del estudio comparativo de Akita et al., (60) se describe algún efecto adverso en el 23% de los pacientes que se someten a ATLG frente a ningún adverso en el grupo de la ALV. Así mismo, el tiempo de cirugía y los días de hospitalización son de 213 minutos y 8,9 días, respectivamente, para la ALV y de 414 minutos y 15,2 días, respectivamente, para el ATLG.

Influencia de la localización, habilidad/ experiencia de los usuarios de la tecnología o niveles de organización sanitaria sobre la mortalidad/morbilidad

La microcirugía del linfedema mediante el autotransplante de ganglios linfáticos se suele recomendar para casos más avanzados, a partir del estadio II de la clasificación de la ISL, cuando se espera que el resultado de la ALV, con una menor dificultad técnica, sea más limitado (60). Ciudad et al., (64) describen resultados similares en miembros superiores e inferiores y Patel et al., (62) describen una mayor efectividad sobre la reducción de la circunferencia en los MMII; al contrario de lo que relataban los trabajos sobre la ALV.

En cuanto a las complicaciones, Vignes et al (65) describieron un mayor porcentaje de pacientes con algún efecto adverso en los intervenidos en los MMII.

Aceptabilidad y satisfacción del paciente respecto a las técnicas microquirúrgicas del linfedema

Al igual que ocurre con la microcirugía del linfedema mediante ALV, el autotrasplante de ganglios linfáticos es una técnica no convencional para el tratamiento del linfedema a la que los pacientes se someten voluntariamente por fallo del tratamiento conservador. Los estudios incluidos no ofrecen datos de satisfacción de los pacientes.

4.3.4 Calidad metodológica de los estudios

De los 19 estudios incluidos en el análisis, dieciséis son series de casos, que presentan un nivel de evidencia 4 (anexo B). Los tres estudios restantes son un ensayo clínico, y dos estudios de cohortes, que presentan un nivel de evidencia 2b, dada la baja calidad del ensayo, no enmascarado y con un elevado riesgo de sesgos.

En el anexo E se recogen las tablas de riesgo de sesgos para los distintos estudios.

4.4 Estudios en marcha

Se han identificado dos estudios en marcha, ambos con un diseño de series de casos. Los detalles se proporcionan en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados de los estudios en marcha

Referencia	Diseño del estudio	Técnica quirúrgica	N	Indicación	VARIABLES DE RESULTADO	Fecha finalización	URL
NCT02734979	Serie de casos prospectiva	plataforma "Biobridge" como adyuvante del ATGL	60	Linfedema en MMSS	Eficacia y seguridad	Mayo 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734979
NCT02020837	Serie de casos prospectiva	LVA	7	Linfedema postmastectomía	Reducción volumen a los 6 meses	Octubre 2016	URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020837

5 Consideraciones de implementación

5.1 Aspectos económicos

5.1.1 Estimación del impacto económico

Existe falta de evidencia acerca del impacto presupuestario que tendría la aplicación de la técnica en los hospitales del SNS; el cual dependería de la definición de sus indicaciones y de la incidencia del linfedema candidato a tratamiento quirúrgico; además de la aceptabilidad de los pacientes.

5.1.2 Coste respecto a sus comparadores

Sólo el ensayo clínico incluido de Dionyssiou et al., (61) compara el coste de la microcirugía mediante ATGL con el de la fisioterapia. Para hacerlo calcula un éxito del 100% para los pacientes intervenidos con ATGL y una evolución anodina en los pacientes sometidos a la TDC. El coste del ATGL se determina sumando los costes de la cirugía, del periodo de hospitalización, de las técnicas de imagen y pruebas de laboratorio, veinte sesiones de fisioterapia y el coste de las prendas de compresión; que estiman en 6.465 €. Para el coste de la terapia conservadora, iniciada con una edad media de 49,1 años y teniendo en cuenta la esperanza de vida al nacer en el año 2013 en Grecia, con una media de 10 sesiones de fisioterapia al año y uso de prendas de compresión, cambiadas cada 6 meses, el coste sería de 26.175 €.

Para la realización de la cirugía es necesario el uso de microscopios intraoperatorios y tintes especiales. Ayestaray et al., (38), en un estudio sobre la efectividad de la anastomosis linfático venosa en el que usan colorante Azul patentado V, que no requiere sofisticados métodos de imagen, tiene un coste de 1,85€ por paciente.

Según este mismo autor, el microscopio de fluorescencia PhotoDynamic Eye (PDE), necesario para la visualización de los vasos linfáticos teñidos con colorante verde de indocianina, tiene un coste unitario de 40.000 €, aunque no estima su periodo de amortización.

5.2 Aspectos organizativos

5.2.1 Repercusiones organizativas

La introducción de la microcirugía en la cartera de servicios del SNS supondría un aumento de la carga de trabajo de las unidades de Cirugía Plástica y Reparadora, Anestesiología y Reanimación y de los servicios de soporte; y en el largo plazo, si demostrara su efectividad, supondría una disminución de la carga de trabajo de los servicios de Medicina Física y Rehabilitación.

Además, la cirugía requiere de personal entrenado, el material quirúrgico estándar, una caja de cirugía plástica que incluya material para microcirugía; y anestesia local en el caso del ALV y general en el caso del ATGL.

A los costes de la cirugía habría que añadir los de las consultas preoperatorias y de control sucesivas; la fisioterapia que se reanuda tras la cirugía durante un tiempo variable y la estancia hospitalaria; que Akita et al., (60) estiman en 8,9 días para la ALV y en 15,2 días para el ATGL.

6 Discusión

6.1 Discusión de la estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se elaboró específicamente para cada una de las bases de datos. Con el fin de recuperar todos los artículos de interés se emplearon tanto descriptores como términos de búsqueda libre, en caso de no existir los primeros. Además, se elaboraron diferentes combinaciones de éstos para posibilitar la recuperación de un número elevado de referencias.

Solo se recuperaron artículos en inglés, francés, español, italiano y portugués. Este aspecto no parece ser una limitación ya que en la búsqueda manual no se obtuvieron trabajos relevantes en otros idiomas. La fecha de publicación de los estudios se estableció a partir del año 2000. Aunque existen publicaciones desde los años 70, la técnica quirúrgica ha avanzado especialmente gracias a los avances en la microcirugía, debidos fundamentalmente a mejoras técnicas y en la pericia de los cirujanos (40), por lo que parece razonable excluir estudios más antiguos.

6.2 Discusión de los criterios de inclusión y exclusión

Los estudios se seleccionaron atendiendo a los dominios y elementos que se consideraron relevantes para evaluar la efectividad y seguridad de la microcirugía del linfedema, conforme a lo establecido en el protocolo y en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (44).

En cuanto al tipo de publicación, se excluyeron cartas, editoriales y artículos de opinión por considerar que no proporcionan una información relevante para valorar la efectividad clínica y seguridad de la microcirugía del linfedema. También se excluyeron las comunicaciones a congresos.

En cuanto al diseño del estudio, fueron excluidos los estudios de un solo caso y las series de casos retrospectivas; al juzgar que no presentan un nivel de evidencia suficiente para valorar la efectividad del procedimiento. Se excluyeron también estudios publicados antes del 2000 por considerar que, tanto las técnicas de visualización, como el procedimiento quirúrgico o

el manejo posterior del paciente puede haber cambiado sustancialmente en los últimos 15 años.

En cuanto al tipo de intervención y la población a estudio, se excluyeron los artículos que presentaron los resultados de la microcirugía en miembros superiores e inferiores de forma conjunta al existir evidencias que apoyan que la evolución de linfedema puede diferir a nivel de los distintos miembros (31). No se consideraron estudios que evaluaban otro tipo de intervención, como la cirugía de exéresis, la técnica de Charles o la técnica de Thomson, etc; o los que proporcionaban resultados de dos o varias combinaciones técnicas.

6.3 Discusión de la calidad de los estudios

Los estudios recuperados son de baja calidad metodológica y están altamente sesgados. El único ensayo clínico, es un ensayo abierto, no enmascarado que presenta importantes limitaciones (tabla 1; anexo E). De todas las series incluidas, únicamente la de Ayestaray presenta un riesgo aceptable según la escala del Institute of Health Economics de Alberta (38). De forma general, el reclutamiento de los pacientes no está adecuadamente descrito y las poblaciones son heterogéneas respecto a las características clínicas, incluyendo la mayor parte de ellas a pacientes no consecutivos en diferentes estadios evolutivos y con un grado de severidad variable. El periodo de seguimiento tampoco es homogéneo entre los diferentes estudios e incluso, dentro de un mismo estudio se analizan de forma conjunta datos obtenidos para diferentes periodos de seguimiento. Los intervalos de tiempo de seguimiento entre los pacientes de un mismo estudio, cuando los dan, suelen ser amplios, lo que es indicativo de una elevada tasa de abandonos o de largos periodos de reclutamiento, con pacientes que son intervenidos cuando otros ya han abandonado el seguimiento.

Los criterios de selección y exclusión no se detallan en la mayoría de los estudios, y en algunos tampoco se describen características de los pacientes como su edad (50) o la duración del linfedema (50, 56, 60, 61, 63), o su estadio evolutivo (39, 41, 65, 66), lo que constituye una grave limitación a la hora de valorar su aplicabilidad (68).

Ningún estudio es multicéntrico y en todos los casos la intervención es realizada por los investigadores salvo en uno (65), que se trata de un estudio que recluta a todos los pacientes de un centro de rehabilitación que fueron intervenidos mediante autotrasplante de ganglios linfáticos para el tratamiento del linfedema; este estudio es el que presenta unos resultados menos favorables.

El tratamiento conservador, bien sea el uso de medias de compresión, la fisioterapia, las medidas posturales o la terapia descongestiva completa, que mezcla las técnicas anteriores; se realiza como co-intervención en la mayoría de los estudios durante un periodo de tiempo variable. Un estudio especifica que no se administró tratamiento conservador después de la cirugía (51) y seis de ellos no mencionan si lo administran o no (39, 41, 55, 57, 62, 66). Chang et al (52, 53) recomiendan prendas de compresión después de la cirugía, pero no da datos sobre su uso.

Otra de las limitaciones, que contribuye a la heterogeneidad de los resultados y a la baja calidad metodológica, es que en algunos de los estudios analizan los resultados contando el “n” como la población de miembros y no el número de pacientes; incluyendo en algunos datos que generan confusión, al no especificar claramente el contenido de los denominadores. El problema de la falta de estandarización de las medidas objetivas para la evaluación del linfedema es constante en la literatura e influye tanto en el diagnóstico del linfedema como en el grado de severidad. Además de la variabilidad en los lugares y métodos para la toma de medidas de circunferencia o volumen de los miembros afectados, hay que tener en cuenta las variaciones circadianas que experimente el linfedema, por lo que los resultados se pueden ver influidos por el momento en que se miden, sin que se haga referencia a esto en ninguno de los estudios (11, 25, 33).

6.4 Discusión de los resultados de efectividad y seguridad

Actualmente no se dispone de estudios de calidad suficiente para extraer conclusiones definitivas respecto a la efectividad y seguridad de la microcirugía para el tratamiento del linfedema. Los estudios, en su mayoría series de casos, presentan un pequeño tamaño muestral, pérdidas de seguimiento, falta de información respecto a variables relevantes, falta de estandarización de las mediciones y otros sesgos importantes.

En cuanto a seguridad, el 37% de los estudios incluidos sobre ALV y el 11% de los estudios sobre ATLG no hacen mención alguna a las complicaciones del procedimiento. Atendiendo a la información proporcionada, las complicaciones se restringen mayoritariamente a la técnica ATGL; lo que puede deberse a la mayor complejidad de la técnica que, además, se ha postulado que debería reservarse para los estadios más avanzados y los casos más severos (69); si bien la dificultad técnica que entraña el ATGL es menor, ya que no se requiere la realización de anastomosis de los vasos linfáticos

(40). El único estudio incluido que se centra en estudiar los efectos adversos muestra una tasa de efectos adversos del 35,7% y del 41,6% para la ATGL en MMSS y en MMII respectivamente (65). Alguna de las complicaciones como el linfedema en el lugar donante o el dolor crónico son graves y permanentes.

La gran mayoría de los estudios describen mejoras sintomáticas tras la microcirugía, pero observamos que no siempre estas mejoras se contrastan con medidas objetivas y los beneficios respecto al tratamiento conservador no están claros. Aunque el ensayo clínico (61), en el que se compara el resultado al año del ATGL frente a la TDC muestra el volumen disminuye, al año, el 57% de media frente al 18% en los pacientes que reciben TDC, el tratamiento conservador se retira en ambos grupos a los 6 meses, dejando a los pacientes sin ningún tipo de intervención después de este tiempo. Muchos estudios observan que aún a pesar de observarse reducciones en el exceso de volumen, los pacientes siguen necesitando fisioterapia y/o uso de otras terapias (41, 49, 50). En el estudio de Nakita et al., (49), ninguno de los pacientes tratados con ALV o ATGL recupera la función linfática o consigue abandonar la terapia de compresión. La duración de la terapia de compresión posoperatoria es muy desigual entre los estudios y en ocasiones dentro de un mismo estudio; y lo mismo ocurre con la recomendación del uso de prendas de compresión o de otras medidas higiénicas, generando importantes dudas respecto a cómo podrían influir estas medidas en los resultados finales. Se ha demostrado que el entrenamiento y el seguimiento adecuado del paciente es clave en el tratamiento del linfedema (70).

Asimismo, observamos que los pacientes son muy heterogéneos y los criterios de inclusión/exclusión no están adecuadamente descritos. Comúnmente se hace referencia a la inclusión de pacientes que empeoran o son refractarios al tratamiento conservador pero la mayoría de los estudios no ofrecen información al respecto a los tratamientos previos o como han valorado la falta de respuesta. Algunos autores, como Basta et al., (69), consideran refractarios aquellos que evidencian una mejora inferior al 50% en el exceso de volumen del miembro afectado por el linfedema después de seis meses de terapia descongestiva completa. Akita et al (50) seleccionan a los pacientes según el patrón de flujo que presenten en la linfangiografía con ICG. A todos los pacientes que presentan un patrón de imagen de cielo estrellado se les ofrece la intervención quirúrgica temprana con ALV, después de haber recibido TDC durante 3 meses.

Tal y como se ha recogido en revisiones previas (69, 71), los datos son consistentes con la hipótesis de que el ATGL podría conseguir mejores resultados que la ALV y que estos a su vez, podrían ser mejores en miembros

superiores que en inferiores, aunque existe gran variabilidad a nivel de los distintos estudios. En las series incluidas sobre ATGL en MMSS se observan reducciones del volumen entre el 39% al 52% y de la circunferencia entre el 17%-50,55%. Las reducciones diferenciales del volumen y circunferencia son del 22,8% al 36% y del 13,2% al 48%, con la técnica quirúrgica ALV. Los únicos tres estudios que evalúan ALV en MMII muestran reducciones de la circunferencia inferiores (4,1% al 7,38%). El rango de mejora en los cuatro estudios incluidos sobre ATGL es del -0,03% al 39,05% para el diferencial de volumen; y del 9,2% al 50,55% para el diferencial de circunferencia. El estudio comparativo de Akita et al., (49), describe una mejora más significativa en la circunferencia (índice LEL) de los miembros intervenidos con ATLG que de los intervenidos mediante ALV, siendo la reducción del índice LEL del 26,5% y 21,2% respectivamente. Cuando este parámetro se ha recalculado con los datos que ofrecen en el estudio; la reducción en el índice LEL se estima en un 9,2% para el ATGL y en un 7,2% para la ALV. Los autores refieren que a pesar de esta reducción la función linfática no mejora y ninguno de los pacientes consiguió dejar la terapia conservadora.

El mecanismo por el que los autores suponen que funciona el ATGL varía según el sitio receptor del injerto sea distal o proximal (72) y las indicaciones suelen reservarse para linfedema avanzados, a partir del estadio II de la ILS. A nivel proximal (axila o ingle) actuaría como un puente o *bypass* para que la linfa continúe drenando y a nivel distal (muñeca o tobillo) actuaría como una bomba que succionaría la linfa y generaría un efecto de drenaje en cadena a lo largo del miembro afectado (39).

La evidencia sobre los efectos a largo plazo de la cirugía es limitada y los estudios existentes muestran datos inconsistentes. De los diez pacientes de la serie de Damstra et al., (55), que ofrecen un seguimiento medio de ocho años, sólo tres tuvieron una reducción completa del volumen del miembro, habiendo necesitado además de la realización de la técnica de escisión de tejidos de Brönson; dos pacientes presentaron linfedema estable tratado con prendas de compresión, un paciente fue perdido de vista y tres murieron a consecuencia de una ulterior progresión tumoral. En cuanto a la serie de Lin et al., (39), 12 de los 13 pacientes mantuvieron una reducción significativa de la circunferencia a los 56 meses de seguimiento, si bien dos pacientes necesitaron procedimientos adicionales de excisión y lipectomía.

Aunque se trata de técnicas que datan de los 80 (73), se utilizan en pocos centros a nivel mundial, lo que sugiere una aceptabilidad baja, bien por su aparente complejidad o por la incertidumbre que existe respecto a su efectividad y/o seguridad. Debido a la gran variabilidad de los estudios, tanto a

nivel de la selección de los pacientes, el procedimiento quirúrgico o el tiempo con tratamiento conservador antes y después de la cirugía, los resultados son difícilmente generalizables. Los estudios describen múltiples variantes técnicas de los dos abordajes, algunas con una gran curva de aprendizaje, sin que exista actualmente evidencia que respalde el uso preferencial de una frente a la otra. Existen también importantes dudas respecto a la indicación, o a la asociación con otros procedimientos, y no está claro que la microcirugía sea el mejor abordaje para todos los pacientes, o que esta se deba practicar en estadios tempranos o tardíos, tal y como resaltan varios estudios (49, 53).

En resumen, teniendo en cuenta la importante tasa de complicaciones halladas en algunos estudios sobre ATGL, algunas de ellas permanentes, y la falta de resultados de efectividad concluyentes, esta técnica deberá ser considerada con mucha cautela, evaluando el balance beneficio riesgo en cada caso. En cuanto a la ALV, se postula que podría constituir una opción más segura, pero su efectividad, sobre todo en miembros inferiores parece limitada. Se recomienda poner en marcha estudios comparativos de calidad, que incluyan pacientes homogéneos y utilicen medidas de resultado objetivas para evaluar la efectividad de estos procedimientos. Debido a que no existe un consenso en la aproximación terapéutica óptima, se considera clave desarrollar un protocolo de tratamiento en colaboración con expertos, indicando al paciente las limitaciones de las distintas alternativas.

6.5 Discusión de los aspectos económicos y organizativos

No se ha realizado un análisis de coste-efectividad al existir una falta de evidencia acerca de la eficacia de la tecnología.

Los requerimientos tecnológicos para realizar las dos técnicas microquirúrgicas evaluadas están al alcance de la mayoría de los hospitales de tercer nivel de complejidad existentes en nuestro país y la mayor implicación que supondría su aplicación estaría a nivel organizativo, por el aumento de la carga de trabajo, especialmente en los servicios de Cirugía Plástica y Reparadora. A nivel formativo, requiere un entrenamiento de los profesionales dispuestos a realizar la técnica, si bien los centros de tercer nivel ya suelen disponer de personal formado en técnicas de microcirugía.

7 Conclusiones

- Actualmente no se dispone de estudios de calidad suficiente que permitan extraer conclusiones definitivas respecto a la efectividad y seguridad de la microcirugía para el tratamiento del linfedema. Los estudios incluidos, en su mayoría series de casos, presentan un pequeño tamaño muestral, pérdidas de seguimiento, falta de información respecto a variables relevantes, falta de estandarización de las mediciones y otros sesgos importantes.
- La gran mayoría de los estudios describen mejoras sintomáticas tras la microcirugía, pero dichas mejoras no siempre se contrastan con medidas objetivas y los beneficios respecto al tratamiento conservador no están claros. La poca información existente apunta a que estas técnicas no son curativas y que los pacientes siguen necesitando fisioterapia y/o uso de otras terapias conservadoras.
- Los datos apuntan a que el ATGL podría conseguir mejores resultados que la ALV y que estos a su vez, podrían ser mejores en miembros superiores que en inferiores, aunque existe gran variabilidad a nivel de los distintos estudios. En general, dada la heterogeneidad de las características de la muestra y los criterios de inclusión, no es posible realizar una comparación de resultados que nos permita identificar cual es la técnica más efectiva.
- Según la poca evidencia encontrada, los resultados de seguridad son peores para el ATGL que para la ALV, con una mayor incidencia de efectos adversos por todas las causas; algunos de ellos como el linfedema en el lugar donante o el dolor crónico de son graves y permanentes.
- Hay una falta de evidencia sobre los efectos a largo plazo de la cirugía y los estudios existentes muestran datos discrepantes.
- Los estudios describen múltiples variantes técnicas de los dos abordajes, algunas con una gran curva de aprendizaje, sin que exista actualmente evidencia que respalde el uso preferencial de una frente a la otra. Existen también importantes dudas respecto a la indicación, o a la asociación con otros procedimientos, y no está claro que la microcirugía sea un buen abordaje para todos los pacientes.

- Los requerimientos tecnológicos para realizar las dos técnicas microquirúrgicas están al alcance de la mayoría de los hospitales de tercer nivel de complejidad existentes en nuestro país, aunque su aplicación supondría un aumento de la carga de trabajo, especialmente en los servicios de Cirugía Plástica y Reparadora, ya que la incidencia del linfedema más frecuente, el de miembros superiores en el cáncer de mama oscila entre un 6-30 %. A nivel formativo, podría requerir un entrenamiento de los profesionales, aunque habitualmente los centros de tercer nivel ya disponen de profesionales capacitados en técnicas de microcirugía.

8 Recomendaciones

1. Debido a que no existe suficiente evidencia que respalde el uso de estas técnicas, y que pueden presentar complicaciones, sobre todo en el caso del ATGL, que podrían ser graves y permanentes, no se podría recomendar su indicación, salvo en casos de pacientes altamente seleccionados que no respondiesen a otras alternativas menos invasivas, evaluando el balance beneficio-riesgo en cada caso e informando adecuadamente al paciente sobre las limitaciones y riesgos de estos procedimientos.
2. Con el fin de añadir a la base de evidencia se considera importante poner en marcha estudios comparativos de calidad, que incluyan pacientes homogéneos y utilicen medidas de resultado objetivas para evaluar la efectividad de estos procedimientos.

9 Bibliografía

- 1 Rockson S. Lymphedema. *Am J Med.* 2001;110(4):288-95.
- 2 Arias-Cuadrado A, Álvarez-Vázquez MJ, Martín-Mourelle R C, C. V-DJ. Clínica, clasificación y estadiaje del linfedema. *Rehabilitación.* 2010 2010;44(1):29-34.
- 3 Framework L. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International Consensus. London: MEPT Ltd.; 2006. [citado].
- 4 International Society of Lymphology. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. *Lymphology.* 2009;42:53-4.
- 5 Campisi C, Witte MH, Fulcheri E, Campisi C, Bellini C, Villa G, et al. General surgery, translational lymphology and lymphatic surgery. *Int Angiol.* 2011;30(6):504-21.
- 6 Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, JM. A. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2007;16(4):775-82.
- 7 Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Eficacia de la fisioterapia para el tratamiento del linfedema asociado a mastectomía. Informe 12/2004. 2004.
- 8 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):134E-43E.
- 9 Tiwari A, Cheng KS, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg.* 2003 Feb;138(2):152-61. PubMed PMID: WOS:000180895300008.
- 10 Wierzbicka-Hainaut E, G G. Stewart-Treves syndrome (angiosarcoma on lyphoedema): A rare complication of lymphoedema. *La Presse Médicale.* 2010;39(12):1305-8.
- 11 Dayes IS, Levine MN, Julian JA, Pritchard KI, D'Souza DP, Kligman L, et al. Lymphedema in women with breast cancer: characteristics

- of patients screened for a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(2):337-42.
- 12 Alda Somalo A. Influencia de un programa de prevención del linfedema en pacientes intervenidas de cáncer de mama. *FisioGlía* 2013;0(0):5-10.
 - 13 Brayton KM, Hirsch AT, O'Brien PJ, Cheville AL, Karaca-Mandci P, Rockson SG. Lymphedema prevalence and treatment benefits in cancer. impact of a therapeutic intervention on health outcomes and costs. *PLoS One.* 2014;9(12):E114597.
 - 14 Rehabilitación del linfedema: Actualización y protocolo. O Barco de Valdeorras. (Ourense): Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación,; 2008. [citado.
 - 15 Szuba A, Shin WS, Strauss HW, S. R. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med.* 2003;44(1):43-57.
 - 16 Dicken SC Ko, Lerner R, Klose G, Cosimi AB. Effective treatment of lymphedema of the extremities. *The Journal of de American Medical Association Archive Surgery* 1998;133(4):452-8.
 - 17 Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. *Breast Journal.* 2015;21 (3):276-84.
 - 18 Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D'Souza DP, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(30):3758-63.
 - 19 Shao Y, Qi K, Zhou QH, Zhong DS. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat.* 2014;37(4):170-4. PubMed PMID: 24732640.
 - 20 Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G, Arthur D, Grobmyer S, Valente S, et al. A Review of Treatment for Breast Cancer-Related Lymphedema: Paradigms for Clinical Practice. *Am J Clin Oncol.* 2016 Dec 22. PubMed PMID: 28009597.
 - 21 Pritschow H, Schuchhardt c. Lymphedema. Management and Complete Physical descongective Therapy. A Manual for Treatment. Second edition.2010.

- 22 Andersen L, Højris I, Erlandsen M, J. A. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study. *Acta Oncol.* 2000;39(3):399-405.
- 23 McNeely ML, Binkley JM, Pusic AL, Campbell KL, Gabram S, Soballe PW. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: postoperative and postreconstructive issues. *Cancer.* 2012 Apr 15;118(8 Suppl):2226-36. PubMed PMID: 22488697.
- 24 Omar MT, Shaheen AA, H. Z. A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2012;20(11):2977-84.
- 25 Lymphology ISo. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2003;36(2):84-91.
- 26 Nadal-Castells MJ, Bascaña-Ambros H, Ruber-Martin C, YJ. M-A. Tratamiento quirúrgico del linfedema. *Rehabilitación.* 2010;44(S1):68-71.
- 27 Connell F, Brice G, Jeffery S, Keeley V, Mortimer P, S. M. A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. *Clinical Genetics.* 2010;77(5):438-52.
- 28 Beesley, Janda M, Eakin E, Obermair A, D. B. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer.* 2007;109(12).
- 29 Bentzen SM, S. D. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):337-47.
- 30 Hernández-Godoy J, Casado-Sánchez C, Iglesias-Urraca C, Landín-Jarillo L, Casado-Perez C. Opciones quirúrgicas actuales en el tratamiento del linfedema crónico. *Angiología.* 2013;65(3):97-101.
- 31 Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. Recent progress in cancer related lymphedema treatment and prevention. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):55-81.
- 32 DiSipio T, Rye S, Newman B, S. H. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology.* 2013;14(6):500-15.

- 33 Lopez Penha TR, Slangen JJ, Heuts EM, Voogd AC, MF. VM. Prevalence of lymphoedema more than five years after breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(12):1059-63.
- 34 Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, ROSS mi, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. . *Cancer*. 2009;116:5138-49.
- 35 Nagase T, Gonda K, Inoue K, Higashino T, Fukuda N, Gorai K, et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *Int J Clin Oncol*. 2005;10(5):304-10. PubMed PMID: 16247656.
- 36 Campisi C, Eretta C, Pertile D, Da Rin E, Maccio A, Campisi M, et al. Microsurgery for treatment of peripheral lymphedema: long-term outcome and future perspectives. *Microsurgery*. 2007;27(4):333-8. PubMed PMID: 17477420.
- 37 Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Itoh S, Fujitsu M. Minimal invasive lymphaticovenular anastomosis under local anesthesia for leg lymphedema: is it effective for stage III and IV? *Ann Plast Surg*. 2004 Sep;53(3):261-6. PubMed PMID: 15480014.
- 38 Ayestaray B, Bekara F, Andreoletti JB. Patent blue-enhanced lymphaticovenular anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(3):382-9. PubMed PMID: 23218656.
- 39 Lin CH, Ali R, Chen SC, Wallace C, Chang YC, Chen HC, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(4):1265-75. PubMed PMID: 19337095.
- 40 Tourani SS, Taylor GI, Ashton MW. Vascularized Lymph Node Transfer: A Review of the Current Evidence. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Mar;137(3):985-93. PubMed PMID: 26809038.
- 41 Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, Tervala TV, Hartiala P, Suominen EA. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg*. 2012;255(3):468-73. PubMed PMID: 22233832.
- 42 Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography

- using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg.* 2007 May;45(5):1016-21. PubMed PMID: 17391894.
- 43 Campisi C, Boccardo F. Lymphedema and microsurgery. *Microsurgery.* 2002;22(2):74-80. PubMed PMID: 11921075.
 - 44 Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, R. UP, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico Técnico, avalia-t; 2016. [citado.
 - 45 Centro Cochrane Iberoamericano t. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. [citado. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
 - 46 Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ Case Rep.* 2016;355(i4919).
 - 47 Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harshall C. Development of a quality appraisal tool for case series using a modified Delphi Technique. Edmonton [AB]: Institute of Health Economics; 2012. [citado.
 - 48 Group OLoEW. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. [citado. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
 - 49 Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, Kubota Y, Hasegawa M, Tokumoto H, et al. Comparison of vascularized supraclavicular lymph node transfer and lymphaticovenular anastomosis for advanced stage lower extremity lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2015;74(5):573-9. PubMed PMID: 25875724.
 - 50 Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, Hasegawa M, Kubota Y, Tokumoto H, et al. Suitable therapy options for sub-clinical and early-stage lymphoedema patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(4):520-5. PubMed PMID: 24480651.
 - 51 Torrisi JS, Joseph WJ, Ghanta S, Cuzzone DA, Albano NJ, Savetsky IL, et al. Lymphaticovenous bypass decreases pathologic skin changes in

- upper extremity breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2015;13(1):46-53. PubMed PMID: 25521197.
- 52 Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Nov;132(5):1305-14. PubMed PMID: 24165613.
- 53 Chang DW. Lymphaticovenular bypass for lymphedema management in breast cancer patients: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Sep;126(3):752-8. PubMed PMID: 20811210.
- 54 Yamamoto Y, Horiuchi K, Sasaki S, Sekido M, Furukawa H, Oyama A, et al. Follow-up study of upper limb lymphedema patients treated by microsurgical lymphaticovenous implantation (MLVI) combined with compression therapy. *Microsurgery.* 2003;23(1):21-6. PubMed PMID: 12616515.
- 55 Damstra RJ, Voesten HG, van Schelven WD, van der Lei B. Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema. A prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(2):199-206. PubMed PMID: 18270813.
- 56 Yamamoto T, Yoshimatsu H, Yamamoto N, Yokoyama A, Numahata T, Koshima I. Multisite Lymphaticovenular Anastomosis Using Vein Graft for Uterine Cancer-Related Lymphedema After Pelvic Lymphadenectomy. *Vasc Endovascular Surg.* 2015;49(7):195-200. PubMed PMID: 26516190.
- 57 Mihara M, Hara H, Kikuchi K, Yamamoto T, Iida T, Narushima M, et al. Scarless lymphatic venous anastomosis for latent and early-stage lymphoedema using indocyanine green lymphography and non-invasive instruments for visualising subcutaneous vein. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(11):1551-8. PubMed PMID: 22817883.
- 58 Yamamoto T, Narushima M, Kikuchi K, Yoshimatsu H, Todokoro T, Mihara M, et al. Lambda-shaped anastomosis with intravascular stenting method for safe and effective lymphaticovenular anastomosis. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(5):1987-92. PubMed PMID: 21532425.
- 59 Seminar on surgical diseases of the lymphatics in childhood. *Arch Dis Child.* 1966 Apr;41(216):158-9. PubMed PMID: 5909824.

- 60 Akita S, Mitsukawa N, Kazama T, Kuriyama M, Kubota Y, Omori N, et al. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 Jun;66(6):792-8. PubMed PMID: 23523168.
- 61 Dionyssiou D, Demiri E, Tsimponis A, Sarafis A, Mpalaris V, Tatsidou G, et al. A randomized control study of treating secondary stage II breast cancer-related lymphoedema with free lymph node transfer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Feb;156(1):73-9. PubMed PMID: 26895326.
- 62 Patel KM, Lin CY, Cheng MH. A Prospective Evaluation of Lymphedema-Specific Quality-of-Life Outcomes Following Vascularized Lymph Node Transfer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2424-30. PubMed PMID: 25515196.
- 63 Gharb BB, Rampazzo A, di Spilimbergo SS, Xu ES, Chung KP, Chen HC. Vascularized Lymph Node Transfer Based on the Hilar Perforators Improves the Outcome in Upper Limb Lymphedema. *Annals of Plastic Surgery*. 2011 Dec;67(6):589-93. PubMed PMID: WOS:000298085900016.
- 64 Ciudad P, Maruccia M, Socas J, Lee MH, Chung KP, Constantinescu T, et al. The laparoscopic right gastroepiploic lymph node flap transfer for upper and lower limb lymphedema: Technique and outcomes. *Microsurgery*. 2015. PubMed PMID: 26175309.
- 65 Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M. Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 May;45(5):516-20. PubMed PMID: 23305787.
- 66 Nguyen AT, Chang EI, Suami H, Chang DW. An algorithmic approach to simultaneous vascularized lymph node transfer with microvascular breast reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2919-24. PubMed PMID: 25623599.
- 67 Keeley V, Crooks S, Locke J, Veigas D, Riches K, Hilliam R. A quality of life measure for limb lymphoedema (LYMQOL). *Journal of Lymphoedema*. 2010;5(1):26-37.
- 68 Sapountzis S, Nicoli F, Chilgar R, Ciudad P. Evidence-based analysis of lymph node transfer in postmastectomy upper extremity lymphedema. *Arch Plast Surg*. 2013 Jul;40(4):450-1. PubMed PMID: 23898446.

- 69 Basta MN, Gao LL, Wu LC. Operative treatment of peripheral lymphedema: a systematic meta-analysis of the efficacy and safety of lymphovenous microsurgery and tissue transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(4):905-13. PubMed PMID: 24352208.
- 70 Lymphoedema Framework. Best Practice for the management of lymphoedema. International Consensus. London:MEPLtd.; 2006. [citado].
- 71 Raju S, Furrh JBT, Neglen P. Diagnosis and treatment of venous lymphedema. *J Vasc Surg*. 2012 Jan;55(1):141-9. PubMed PMID: 21958566.
- 72 Raju A, Chang DW. Vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: a comprehensive literature review. *Ann Surg*. 2015;261(5):1013-23. PubMed PMID: 24950271.
- 73 Baumeister RG, Seifert J. Microsurgical lymphvessel-transplantation for the treatment of lymphedema: experimental and first clinical experiences. *Lymphology*. 1981;14(2):90.
- 74 Damstra RJ, Glazenburg EJ, WC. H. Validation of the inverse water volumetry method: A new gold standard for arm volume measurements. *Breast cancer Res Treat*. 2006;99(3):267-73.
- 75 Yamamoto T, Matsuda N, Todokoro T, Yoshimatsu H, Narushima M, Mihara M, et al. Lower extremity lymphedema index: a simple method for severity evaluation of lower extremity lymphedema. *Annals of Plastic Surgery*. 2011;67(6):637-40.

10 Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda bibliográfica

La revisión bibliográfica se ha realizado noviembre de 2016 en las bases de datos de la HTA, Cochrane, Pubmed, Embase, ISI web of Science, con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Cochrane Library (Wiley)

#1	lymphoedema or Lymphedema or LE or LEL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	LVA or "Lymphaticovenous anstomosis" or "Lymphaticovenular anastomosis" or VLNT or ALNT or ALNT or Microsurgery or "Surgical flaps" or Lymphography:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	Lymph:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	Node:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	Transfer or Transplantation or Grafting of Flap:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	#5 and #6
#8	Lymphatico or Lymphatic or Lymphaticovenous:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	Bypass:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	#8 and #9
#11	#2 or #7 or #10
#12	#1 and #11

Bases de datos generales

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline, Embase, Isi WoK, que presentamos a continuación:

Medline (PubMed)

#14	Search #12 NOT #13
#13	Search "Letter" [All] OR "Letters" [All] OR "Editorial" [All] OR "Editorials" [All] OR "Conference" [All] OR "Conferences" [All] OR "Congress" [All] OR "Meeting" [All] OR "Proceeding" [All] OR "Proceedings" [All]
#12	Search #10 NOT #11
#11	Search "Rat"[TW] OR "Rats"[TW] OR "Pig"[TW] OR "Pigs"[TW] OR "Porcine"[TW] OR "Ovine" OR "Caprine"[TW] OR "Cadaver"[TW] OR "Dog" [TW] OR "Dogs" [TW]
#10	Search #1 AND #9
#9	Search #2 OR #5 OR #8
#8	Search #6 AND #7
#7	Search "Bypass" [TW]
#6	Search "Lymphatico" [TW] OR "Lymphatic" [TW] OR "Lymphaticovenous" [TW]
#5	Search #3 AND #4
#4	Search "Transfer" [TW] OR "Transplantation" [TW] OR "Grafting" [TW] OR "Flap" [TW]
#3	Search "Lymph" [TW] AND "Node" [TW]
#2	Search "LVA" [TW] OR "Lymphaticovenous anastomosis" [TW] OR "Lymphaticovenular anastomosis" [TW] OR "VLNT"[TW] OR "ALNT"[TW] OR "Microsurgery"[TW] OR "Surgical flaps"[TW] OR "Lymphography" [TW]
#1	Search "lymphoedema"[TW] OR "Lymphedema"[TW] OR "LE" [TW] OR "LEL" [TW]

EMBASE (Ovid SP)

1	(lymphoedema or Lymphedema or LE or LEL).ti,sh,hw,ab,kw,tw.
2	(LVA or "Lymphaticovenous anastomosis" or "Lymphaticovenular anastomosis" or VLNT or ALNT or Microsurgery or "Surgical flaps" or Lymphography).ti,sh,hw,ab,kw,tw.
3	(Lymph and Node).ti,sh,hw,ab,kw,tw.
4	(Transfer or Transplantation or Grafting or Flap).ti,sh,hw,ab,kw,tw.
5	3 and 4
6	(Lymphatico or Lymphatic or Lymphaticovenous).ti,sh,hw,ab,kw,tw.
7	Bypass.ti,sh,hw,ab,kw,tw.
8	6 and 7
9	2 or 5 or 8
10	1 and 9
11	(Rat or Rats or Pig or Pigs or Porcine or Ovine or Caprine or Cadaver or Dog or Dogs).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

12	((Lymphoedema or Lymphedema or LE or LEL) and (LVA or "Lymphaticovenous anastomosis" or "Lymphaticovenular anastomosis" or VLNT or ALNT or Microsurgery or "Surgical flaps" or Lymphography or (Lymph and Node and (Transfer or Transplantation or Grafting or Flap)) or ((Lymphatico or Lymphatic or Lymphaticovenous) and Bypass)) not (Rat or Rats or Pig or Pigs or Porcine or Ovine or Caprine or Cadaver or Dog or Dogs)).ti,sh,hw,ab,kw,tw.
13	(Letter or Letters or Editorial or Editorials or Conference or Conferences or Congress or Meeting or Proceeding or Proceedings).cf,cg,sh,ab,pt,kw,jx,tw.
14	((Lymphoedema or Lymphedema or LE or LEL) and (LVA or "Lymphaticovenous anastomosis" or "Lymphaticovenular anastomosis" or VLNT or ALNT or Microsurgery or "Surgical flaps" or Lymphography or (Lymph and Node and (Transfer or Transplantation or Grafting or Flap)) or ((Lymphatico or Lymphatic or Lymphaticovenous) and Bypass)) not (Rat or Rats or Pig or Pigs or Porcine or Ovine or Caprine or Cadaver or Dog or Dogs) not (Letter or Letters or Editorial or Editorials or Conference or Conferences or Congress or Meeting or Proceeding or Proceedings)).cf,cg,sh,ab,pt,kw,jx,tw.

ISI WOK

# 6	#3 NOT #4 Refined by: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
# 5	#3 NOT #4 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
# 4	Ti=(Rat or Rats or Pig or Pigs or Porcine or Ovine or Caprine or Cadaver or Dog or Dogs or Canine) OR TS=(Rat or Rats or Pig or Pigs or Porcine or Ovine or Caprine or Cadaver or Dog or Dogs or Canine) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
# 3	#2 AND #1 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
# 2	Ti=(LVA or VLNT or SALP or Microsurgery or "Surgical flaps") OR TS=(LVA or VLNT or SALP or Microsurgery or "Surgical flaps") Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years
# 1	Ti=(Lymphoedema or Lymphedema) OR TS=(Lymphoedema or Lymphedema) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years

Anexo B. Clasificación de los niveles de evidencia de Oxford

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones	
Nivel de evidencia	Fuente
1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad (<80% de seguimiento)
2 c	Investigación de resultados en salud
3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3 b	Estudios de casos y controles individuales
4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad
(-)	Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponde.

Anexo C. Artículos excluidos

Cita	Criterios de exclusión
Cheng J. Discussion: Lymphaticovenular bypass for lymphedema management in breast cancer patients: a prospective study. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2010 Sep;126(3):759-61. PubMed PMID: 20811211.	Carta al director que se refiere al artículo incluido de Chang et al, 2010 (53)
Yamamoto T, Chen WF, Yamamoto N, Yoshimatsu H, Tashiro K, Koshima I. Technical simplification of the supermicrosurgical side-to-end lymphaticovenular anastomosis using the parachute technique. <i>Microsurgery.</i> 2015 Feb;35(2):129-34. PubMed PMID: 24798082.	Estudio retrospectivo
Ito R, Wu CT, Lin MC, Cheng MH. Successful treatment of early-stage lower extremity lymphedema with side-to-end lymphovenous anastomosis with indocyanine green lymphography assisted. <i>Microsurgery.</i> 2015 Dec 15. PubMed PMID: 26666982.	Estudio retrospectivo
Matsubara S, Sakuda H, Nakaema M, Kuniyoshi Y. Long-term results of microscopic lymphatic vessel-isolated vein anastomosis for secondary lymphedema of the lower extremities. <i>Surg Today.</i> 2006;36(10):859-64. PubMed PMID: 16998677.	Estudio retrospectivo
Mihara M, Hayashi Y, Murai N, Moriguchi H, Iida T, Hara H, et al. Regional diagnosis of lymphoedema and selection of sites for lymphaticovenular anastomosis using elastography. <i>Clin Radiol.</i> 2011 Aug;66(8):715-9. PubMed PMID: 21524415.	Estudio retrospectivo
Ayestaray B, Bekara F. pi-shaped lymphaticovenular anastomosis: the venous flow sparing technique for the treatment of peripheral lymphedema. <i>J Reconstr Microsurg.</i> 2014 Oct;30(8):551-60. PubMed PMID: 24683133.	Ofrece datos de resultados de miembros superiores e inferiores de forma conjunta.
Chen WF, Yamamoto T, Fisher M, Liao J, Carr J. The "Octopus" Lymphaticovenular Anastomosis: Evolving Beyond the Standard Supermicrosurgical Technique. <i>J Reconstr Microsurg.</i> 2015 Jul;31(6):450-7. PubMed PMID: 26086669.	Ofrece datos de resultados de miembros superiores e inferiores de forma conjunta.
Yamamoto T, Yamamoto N, Numahata T, Yokoyama A, Tashiro K, Yoshimatsu H, et al. Navigation lymphatic supermicrosurgery for the treatment of cancer-related peripheral lymphedema. <i>Vasc Endovascular Surg.</i> 2014 Feb;48(2):139-43. PubMed PMID: 24232075.	Ofrece datos de resultados de miembros superiores e inferiores de forma conjunta.
Auba C, Marre D, Rodriguez-Losada G, Hontanilla B. Lymphaticovenular anastomoses for lymphedema treatment: 18 months postoperative outcomes. <i>Microsurgery.</i> 2012 May;32(4):261-8. PubMed PMID: 22262630.	Ofrece datos de resultados de miembros superiores e inferiores de forma conjunta.
Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y, Iida T, Koshima I, Mundinger GS. The intravascular stenting method for treatment of extremity lymphedema with multicolligation lymphaticovenous anastomoses. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2010 Mar;125(3):935-43. PubMed PMID: 20195120.	Ofrece datos de resultados de miembros superiores e inferiores de forma conjunta.
Maegawa J, Hosono M, Tomoeda H, Tosaki A, Kobayashi S, Iwai T. Net effect of lymphaticovenous anastomosis on volume reduction of peripheral lymphoedema after complex decongestive physiotherapy. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg.</i> 2012 May;43(5):602-8. PubMed PMID: 22280803.	Estudio retrospectivo

Cita	Criterios de exclusión
Yamamoto T, Chen WF, Yamamoto N, Yoshimatsu H, Tashiro K, Koshima I. Technical simplification of the supermicrosurgical side-to-end lymphaticovenular anastomosis using the parachute technique. <i>Microsurgery</i> . 2014 01 Feb;35 (2):129-34. PubMed PMID: 2015786310. -- <i>evaluate the applicability of parachute technique in S-E LVA and its potential in decreasing the technical complexity of the procedure.</i>	Estudio retrospectivo
Viitanen TP, Maki MT, Seppanen MP, Suominen EA, Saaristo AM. Donor-site lymphatic function after microvascular lymph node transfer. <i>Plast Reconstr Surg</i> . 2012 Dec;130(6):1246-53. PubMed PMID: 22878480.	Completa datos técnicos del estudio de Saaristo et al, publicado en 2012 (41), que está incluido .
Weiss M, Baumeister RGH, Frick A, Wallmichrath J, Bartenstein P, Rominger A. Lymphedema of the upper limb: Evaluation of the functional outcome by dynamic imaging of lymph kinetics after autologous lymph vessel transplantation.	Estudio retrospectivo
Wongtrungkapun R. Microsurgical lymphonodovenous implantation for chronic lymphedema. <i>J Med Assoc Thai</i> . 2004 Aug;87(8):877-82. PubMed PMID: 15471289.	Estudio no disponible
Dayan JH, Dayan E, Smith ML. Reverse lymphatic mapping: a new technique for maximizing safety in vascularized lymph node transfer. <i>Plast Reconstr Surg</i> . 2015 Jan;135(1):277-85. PubMed PMID: 25285683.	Describe una técnica de imagen
Patel KM, Lin CY, Cheng MH. From theory to evidence: long-term evaluation of the mechanism of action and flap integration of distal vascularized lymph node transfers. <i>J Reconstr Microsurg</i> . 2015 Jan;31(1):26-30. PubMed PMID: 26175309.	Estudio retrospectivo
Belcaro G, Errichi BM, Cesarone MR, Ippolito E, Dugall M, Ledda A, et al. Lymphatic tissue transplant in lymphedema - A minimally invasive, outpatient, surgical method: A 10-year follow-up pilot study. <i>Angiology</i> . 2008 Feb-May;59(1):77-83. PubMed PMID: WOS:00025332320001	Estudio retrospectivo
Nicoli F, Constantinides J, Ciudad P, Sapountzis S, Kiranantawat K, Lazzeri D, et al. Free lymph node flap transfer and laser-assisted liposuction: a combined technique for the treatment of moderate upper limb lymphedema. <i>Lasers Med. Sci</i> . 2015 May;30(4):1377-85. PubMed PMID: WOS:000352899400028	Estudio retrospectivo

Anexo D. Tablas de evidencia

Anastomosis linfático-venosa

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*
Torrisi et al (2015) (51) (EEUU)	Serie de casos prospectiva. Seguimiento 6 meses. Reclutamiento No consta.	Analizar los cambios clínicos y en la inflamación, fibrosis, hiperqueratosis y litangiogénesis en pacientes después de la ALV.	6 mujeres Edad 50,8 años (40-63)	Indicación: Linfedema unilateral en MMSS tras cáncer de mama. Duración media del linfedema: 3 años (2-20) Estudios Campisi: 3 y 4	Tipo de intervención: Anastomosis linfático-venosa en MMSS, sin TDC ni fisioterapia posterior. Técnica de imagen ICG Variables técnicas Número medio de anastomosis por paciente: 3,83 (2-6). Variables de estudio - Reducción del diferencial de volumen entre el miembro con linfedema y sin linfedema antes y después del tratamiento. - Mejora clínica subjetiva. - Reducción de la inflamación local (medida mediante el número de células CD4+). - Reducción de la fibrosis, medida mediante la visualización de paquetes de colágeno; y disminución de la expresión de TGF-β1. - Disminución de la hiperqueratosis, medida mediante la reducción del espesor del tejido epidérmico y del número de queratinocitos en proliferación (proteína K167).	- Disminución de los síntomas del linfedema: 5 de 6 pacientes (83%). - Disminución del volumen del linfedema: 3/6 pacientes (50%); resultado no significativo. - Diferencia en la Expresión CD4 entre el brazo con linfedema y el sano: reducción significativa (p<0,01), con niveles aun mayores a los normales. - Reducción de la expresión de TGF-β1: 28% (p<0,01), con niveles aun mayores a los normales. - Disminución de la hiperqueratosis, medida mediante la reducción del espesor del tejido epidérmico y del número de queratinocitos en proliferación (proteína K167). - Reducción del diferencial de volumen entre el miembro con linfedema y sin linfedema antes y después del tratamiento: no da datos. Seguridad No se mencionan efectos adversos ni complicaciones.	La ALV disminuye los cambios patológicos tisulares asociados al linfedema, pudiendo revertirlos. Disminuye la fibrosis, la respuesta inflamatoria medida por células T, la expresión de citoquinas y la hiperqueratosis.	4

ALV: anastomosis linfático-venosa; ICG: verde de indocianina; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descompresiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*
Ayestray et al (2013) (38) (Francia)	Serie de casos prospectiva. Seguimiento 6 meses; seguimiento mensual. Reclutamiento Noviembre de 2010 a enero de 2012.	Evaluar la seguridad y la eficacia del colorante Azul Patentado V® para la realización de ALV como tratamiento microquirúrgico del linfedema secundario que no responde a tratamiento conservador.	20 mujeres Edad media 60,1 años (47 - 78)	Limfedema en MWSS secundario al tratamiento del cáncer de mama que empeoran a pesar de recibir 6 o más meses de TDC Exceso de circunferencia 17% Duración del linfedema 3,2 años (1-9) Estados Campisi 2 a 4	ALV (tres tipos de configuración: λ , π , τ). Incisión en brazo y antebrazo. Las pacientes han usado prendas de compresión durante todo el periodo de seguimiento. Técnica de imagen tinción con colorante Azul Patentado V® Variables técnicas Tiempo medio de la cirugía: 2,3 h (2-3) Número medio de anastomosis por paciente: 7,2 (4-8) Diámetro medio de las anastomosis: 0,57 mm (0,3-0,8) Variables de estudio - Análisis cualitativo de las características del tejido blando del miembro afectado: espesor, disminución de la dureza, espesor y sensibilidad. - Análisis cuantitativo de la circunferencia del miembro afectado (sección transversal)** y del volumen del linfedema en el miembro afectado.	Disminución media de la circunferencia: 13,2% (4,2 - 27,2%) Disminución de la sección transversal: 24,1% (9,5-46,7%) Disminución media del volumen: 22,8% (7,2-48,8%) Pacientes con mejora clínica (disminución de la circunferencia del brazo): 85% Pacientes con mejora cualitativa de los tejidos blandos: 95% Reducción media del espesor del miembro afectado (pinch test): 5,4 mm. Mejora en la calidad de vida: 90%. Seguridad Reacciones alérgicas: 0% Infecciones: 0% Coloración azul en la zona de inyección de la tinción después de 6 meses: 20% Úlcera: 5% (se resolvió espontáneamente) Hematoma: 0% Cicatrices: 0%	Los resultados muestran que la técnica con inyección de colorante Azul Patentado V® más económica que la que usa colorante verde de indocianina, es segura y eficaz. Los autores proponen que debería utilizarse en el tratamiento microquirúrgico estándar.	4

ALV; anastomosis linfático-venosa; MWSS; miembros superiores; TDC; terapia descomgestiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM). * Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).
 **Área de sección transversal: $CSA = \pi r^2 = C^2 / 4 \pi$.
 Medidas tomadas en las partes proximal, media y distal del brazo; proximal, media y distal del antebrazo; en la muñeca y en la mano.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*
Chang (2010) (53) (Texas, EEUU)	Serie de casos prospectiva. Seguimiento 1 año: 0, 1, 3, 6 y 12 meses (tiempo medio de seguimiento: 18 meses) Reclutamiento Diciembre de 2005 a septiembre de 2008.	Evaluación de la ALV en el tratamiento del linfedema postquirúrgico tras cáncer de mama.	20 pacientes Edad media 54 años Clasificación de Campisi Estado 2: 10 Estado 3: 10	Mujeres con linfedema en MMSS secundario a tratamiento del cáncer de mama que habían obtenido "escaso éxito" con tratamiento conservador. Duración del linfedema 4,8 años Estudios Campisi 2: 10 pac. 3: 10 pac.	ALV término-terminal. Se recomienda uso de prendas de compresión. Técnica de imagen Azul de isoculano (lymphazurine) Variables técnicas Tiempo medio de la cirugía: 3,3 h (2-5) Número medio de anastomosis por paciente: 3,5 (2-5) Diámetro de las anastomosis, intervalo 0,3-0,8 mm Variables de estudio - Mejoría sintomática subjetiva: sensación de pesadez y dureza del miembro afectado y dolor. - Reducción del diferencial de volumen después de la cirugía [†] en los pacientes en los que la intervención ha tenido éxito.	- Diferencial de volumen antes de la ALV: 34% (5-69) - Pacientes con mejora sintomática subjetiva: 95%. - Pacientes con mejoría cuantitativa: 65%. - Reducción del diferencial de volumen después de la cirugía: ... 1 mes: 29% ... 3 meses: 36% ... 6 meses: 39% ... 12 meses: 35% Seguridad - Síndrome del túnel carpiano: 1 paciente (5%), con empeoramiento del linfedema.	En este estudio no se encontró un impacto significativo del grado de linfedema y el número de anastomosis realizadas en la intervención con el resultado clínico de la cirugía.	4

ALV, anastomosis linfático-venosa; MMSS: miembros superiores. * Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (COCEBM).
†Diferencial de volumen o exceso de volumen; (volumen del miembro con linfedema – volumen del miembro contralateral) / volumen del miembro afectado contralateral
‡Reducción del diferencial de volumen; (exceso de volumen preoperatorio – exceso de volumen posoperatorio) / exceso de volumen preoperatorio
‡Análisis del volumen realizado mediante volumetría optométrica (Pero-System, Wuppertal, Alemania).

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*															
Damstra et al (2008) (65) (Países Bajos)	Serie de casos prospectiva Seguimiento 2 años: 0, 3, 6, 12 y 24 meses. Para el cuestionario de calidad de vida, 0 y 6 meses. Reclutamiento Entre 1998 y 2002.	Evaluar la efectividad de la ALV para el tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama refractario al tratamiento conservador.	10 mujeres Edad media: 58,7 años (46-68)	Linfedema en MMSS secundario mastectomía con linfadenectomía, radioterapia y quimioterapia que no responde a TDC (después de 3 meses persiste un exceso de volumen de más de 800 cc). Duración del linfedema 5,3 años (3-14) Estado Campisi 3	ALV lateroterminales Técnica imagen Azul de metileno. Variables técnicas Tiempo medio de la cirugía: 60 minutos Número de anastomosis por paciente, intervalo: 3-4 Diámetro de las anastomosis Menor a 0,3 mm Variables de estudio - Diferencia media de volumen con el brazo contralateral mediante Volumetría Inversa (centímetros cúbicos). - Diferencia media de volumen con el brazo contralateral mediante el Método Herpetz (porcentaje). - Calidad de vida (Cuestionario validado SF-36), medida prequirúrgicamente y 6 meses después. - Índice de transporte de Kleinmans (por esofitografía).	<p>- Mejora en la calidad de vida a los 6 meses: 50%.</p> <p>- Volumen preoperatorio: 4253 cc (2817-6466)</p> <p>- Diferencia de volumen entre el miembro afectado y el contralateral no afectado**:</p> <table border="1" data-bbox="472 287 623 660"> <thead> <tr> <th></th> <th>cc</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>988</td> <td>35,2% (20-50)</td> </tr> <tr> <td>3 meses</td> <td>841 (232-1286)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 meses</td> <td>994 (500-1789)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 año</td> <td>1075 (500-1856)</td> <td>33,5% (18-49)</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Reducción de la circunferencia a los 12 meses (Herpetz); 4,8%</p> <p>En el seguimiento a largo plazo (8 años):</p> <p>- 2 pacientes tenían linfedema estable tratado con prendas de compresión.</p> <p>- 4 pacientes tuvieron una reducción completa de volumen mediante liposucción y escisión de piel y tejidos subcutáneos (método de Bröson).</p> <p>- 3 pacientes murieron como consecuencia de la progresión tumoral.</p> <p>- 1 paciente fue perdido de vista</p> <p>Seguridad No se mencionan efectos adversos ni complicaciones.</p>		cc	%	Pre	988	35,2% (20-50)	3 meses	841 (232-1286)		6 meses	994 (500-1789)		1 año	1075 (500-1856)	33,5% (18-49)	En este estudio, el primero prospectivo sobre la ALV para el tratamiento del linfedema secundario al cáncer de mama, no se observa efecto de la cirugía usando métodos de medida objetivos. El la revisión literaria realizada observan una falta de estandarización de las poblaciones y de los métodos de medida.	4
	cc	%																					
Pre	988	35,2% (20-50)																					
3 meses	841 (232-1286)																						
6 meses	994 (500-1789)																						
1 año	1075 (500-1856)	33,5% (18-49)																					

ICC: verde de indocianina; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descongestiva completa. * Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (COCEM).
**Medición del volumen: método de la volumetría de agua inversa y con el método de Herpetz para la hinchazón unilateral (74), que correlaciona la diferencia entre el miembro linfedematoso con el contralateral no afectado.

Autor (año referencial)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																		
Yamamoto et al (2003) (54) (Japón)	Serie de casos prospectiva Seguimiento después de la cirugía 24 meses (12-72) Reclutamiento 1994-2000	Evaluar la efectividad y seguridad de la ALV combinada con TDC para el tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama.	18 mujeres Edad 47-80 años.	Linfedema de MMSS secundario a mastectomía con linfadenectomía. 5 pacientes recibieron radioterapia. Duración del linfedema: 7,1 años (1-23). Estadio ^{††} : Grave: 38,9% Moderado: 38,9% Leve: 22,2%	ALV combinada con TDC posoperatoria. Inspección visual durante la cirugía, con microscopio óptico. Variables técnicas Tiempo para realizar una anastomosis: 30-50 minutos Número medio de anastomosis por paciente 4,6 (3-7). Variables de estudio - AEEC (Average Enlargement of edema circumference)**. - %REC (Percent reduction of edema circumference)†.	- Disminución media en la AEEC: <table border="1" data-bbox="400 1452 476 1597"> <thead> <tr> <th></th> <th>.1 CIRC.</th> <th>%REC†</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Distal</td> <td>3,7 (0-5,9)</td> <td>53,8 (0-100)</td> </tr> <tr> <td>Proximal</td> <td>3,6 (0,5-7)</td> <td>45 (7,1-76,5)</td> </tr> <tr> <td>Media</td> <td>3,65</td> <td>49,4</td> </tr> </tbody> </table> - Mejora del linfedema: <table border="1" data-bbox="539 1452 602 1597"> <tbody> <tr> <td>Excelente</td> <td>8 (44,5%)</td> </tr> <tr> <td>Buena</td> <td>6 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Aceptable</td> <td>4 (22,2%)</td> </tr> </tbody> </table> - Mejora subjetiva: 100% Seguridad Complicaciones: ninguna		.1 CIRC.	%REC†	Distal	3,7 (0-5,9)	53,8 (0-100)	Proximal	3,6 (0,5-7)	45 (7,1-76,5)	Media	3,65	49,4	Excelente	8 (44,5%)	Buena	6 (33,3%)	Aceptable	4 (22,2%)	Todos los pacientes presentan mejoría clínica subjetiva. La combinación entre la ALV y la TDC fue bien tolerada y su resultado sobre la reducción del diámetro del antebrazo fueron excelentes en el grupo con linfedema severo y buenos en el grupo con linfedema moderado, según la clasificación establecida en el propio estudio. De los 18 pacientes de la serie, 8 tuvieron una mejoría excelente, 6 buena y cuatro no experimentaron cambios en el diámetro del antebrazo pero si mejoría subjetiva.	4
	.1 CIRC.	%REC†																								
Distal	3,7 (0-5,9)	53,8 (0-100)																								
Proximal	3,6 (0,5-7)	45 (7,1-76,5)																								
Media	3,65	49,4																								
Excelente	8 (44,5%)																									
Buena	6 (33,3%)																									
Aceptable	4 (22,2%)																									

ALV: anastomosis linfático venosa; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descongestiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

Sitios de medida de la circunferencia de los MMSS: distal: 3 cm encima de la muñeca; proximal: 5 cm por debajo del codo.

** AEEC= diferencia entre los dos MMSS medida distal + diferencia entre los dos miembros medida proximal / 2

† %REC= diferencia prequirúrgica y posquirúrgica de las circunferencias en el miembro afectado / diferencia preoperatoria entre los dos MMSS × 100

†† Grados de severidad del linfedema: Grave: AEEC > 8 cm; Moderado: AEEC: 8 - 5 cm; Medio: AEEC < 5 cm.

Evaluación de la mejoría:

Excelente: %REC > 50% en los dos niveles y mejoría subjetiva

Buena: %REC > 50% en uno de los niveles y mejoría subjetiva

Aceptable: %REC > 50% en los dos niveles y mejoría subjetiva

Pobre: %REC < 50% en los dos niveles y no mejoría subjetiva

Autor (año referencial)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																				
Chang et al (2013) (52) (EEUU)	Serie de casos prospectiva. Seguimiento Controlés: 3, 6 y 12 meses. Seguimiento medio: 30,4 meses (3 - 84) Reclutamiento diciembre 2005 a diciembre 2012.	Analizar la eficacia de la ALV para el tratamiento del linfedema secundario.	96 mujeres MMSS: 89 pac. MMII: 7 pac. Edad media 54 años	Linfedema en MMSS secundario a cáncer de mama. Linfedema en MMII secundario a cáncer ginecológico (6 miembros), sarcoma (3 miembros), melanoma (2 miembros). Duración del linfedema 2,5 años (1-10) Estudios Campisi 2 a 4	ALV en axila e ingle. 100 anastomosis (89 en MMSS y 11 en MMII). Recomendación de medias de compresión posALV. Técnica de imagen 35 sin usar la técnica de fluorescencia con verde de indocianina (ICG) para localizar los vasos linfáticos y 65 usándola. Variables de estudio - Disminución global (media) del volumen del miembro con linfedema antes y después de la cirugía en todos los pacientes**. - Cambio del gradiente de volumen entre el miembro con linfedema y sin linfedema antes y después del tratamiento en los pacientes en los que la intervención ha tenido éxito'. - Mejora sintomática subjetiva; pesadez, suavidad de la piel, dolor.	MMSS - Mejora sintomática: 96 % de los pac. - Mejora en exceso de volumen: 74 % pacientes. - Duración de la Cx: 4 h (3-5) - Diferencial de vol. preoperatorio: 32 % (1-112) - Reducción del diferencial de volumen media: ... a los 3 meses: 33% ... a los 6 meses: 36% ... a los 12 meses: 42% Subgrupo de pacientes con ICG: ... a los 3 meses: -9,6% (p=0,001) ... a los 6 meses: -8,5% (p=0,017) ... a los 12 meses: -7,7% (p=0,032) Reducción del diferencial de volumen según estado, en pacientes del en los que se usó ICG: <table border="1" data-bbox="636 318 762 682"> <thead> <tr> <th>n: 30</th> <th>I-II (n: 16)</th> <th>II-III (n:14)</th> <th>p-valor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anastomosis</td> <td>6,5 (4-12)</td> <td>4,8 (2-7)</td> <td>0,044</td> </tr> <tr> <td>3 meses</td> <td>58%</td> <td>12%</td> <td>0,033</td> </tr> <tr> <td>6 meses</td> <td>52%</td> <td>16%</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>12 meses</td> <td>51%</td> <td>17%</td> <td>0,008</td> </tr> </tbody> </table> MMII ALV en 7 pacientes. ALV bilateral: 2 de ellos. - Mejora sintomática: 57% (4/7) - Medidas: en 2 de 4 pacientes que mejoraron los síntomas. De ellos sólo uno mejoró el volumen (1/7=14%). Seguridad Ningún paciente experimentó complicaciones ni empeoramiento de linfedema.	n: 30	I-II (n: 16)	II-III (n:14)	p-valor	Anastomosis	6,5 (4-12)	4,8 (2-7)	0,044	3 meses	58%	12%	0,033	6 meses	52%	16%	0,006	12 meses	51%	17%	0,008	La ALV es efectiva para el tratamiento del linfedema de MMSS en la mayoría de los pacientes y funciona mejor cuando se utiliza colorante verde de indocianina para visualizar los vasos. En linfedema de MMII los resultados son limitados.	4
n: 30	I-II (n: 16)	II-III (n:14)	p-valor																									
Anastomosis	6,5 (4-12)	4,8 (2-7)	0,044																									
3 meses	58%	12%	0,033																									
6 meses	52%	16%	0,006																									
12 meses	51%	17%	0,008																									

ALV: anastomosis linfático-venosa; ICG: verde de indocianina; MMSS: miembros inferiores; MMII: miembros superiores; TDC: terapia descongestia completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

** Diferencial de volumen o exceso de volumen: (volumen del miembro con linfedema – volumen del miembro contralateral) / volumen del miembro afectado contralateral

† Reducción del diferencial de volumen: (exceso de volumen preoperatorio – exceso de volumen posoperatorio) / exceso de volumen preoperatorio

†† Análisis del volumen realizado mediante volumetría optométrica (Pero-System, Wuppertal, Alemania).

Autor (año (referencia))	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*										
Yamamoto et al (2015) (66) (Japon)	Serie de casos prospectiva Seguimiento 6 meses Reclutamiento No consta.	Evaluar la efectividad a corto plazo de la ALV convencional y mediante el uso de injertos venosos con anastomosis multitisito.	5 mujeres Edad 61 años (63-68)	Linfedema de MMII secundario a histerectomía radical por cáncer de útero refractario a la TDC. Duración media del linfedema No especifica Estadios I - IV	ALV con anastomosis -multitisito-. Múltiples cirujanos realizan ALV simultáneamente (incisiones en ingle, muslo, rodilla y pie). Se usan medias de compresión posoperatorias. Técnica de imagen Linfangiografía ICG Variables técnicas: - Anastomosis en 7 MMII. 5 de ellas utilizando injertos venosos, con varias anastomosis. - Tiempo medio requerido para la realización de una anastomosis con injerto venoso: 17,2 min. (13 – 23) - Número medio de anastomosis por miembro: 5 Variables de estudio: - Índice LEL - Síntomas subjetivos: tensión y dureza de la piel.	- Mejora clínica subjetiva (tensión y dureza de la piel) a los 6 meses: 100 % de los pacientes. - Índice LEL: <table border="1" data-bbox="390 1128 516 1237"> <tr> <td>Índice LEL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pre</td> <td>271 (±33,0)</td> </tr> <tr> <td>6 meses</td> <td>251 (±38,5)</td> </tr> <tr> <td>Reducción</td> <td>7,38% †</td> </tr> <tr> <td>p</td> <td><0,01</td> </tr> </table> Seguridad No hubo efectos adversos en el lugar de extracción del injerto venoso. No se necesitaron revisiones.	Índice LEL		Pre	271 (±33,0)	6 meses	251 (±38,5)	Reducción	7,38% †	p	<0,01	Los injertos venosos pueden ser útiles para las anastomosis linfático-venosas cuando la distancia entre los vasos a anastomosar o la diferencia de su diámetro es grande. Estos injertos venosos también pueden prevenir el flujo retrógrado de linfa.	4
Índice LEL																		
Pre	271 (±33,0)																	
6 meses	251 (±38,5)																	
Reducción	7,38% †																	
p	<0,01																	

ALV: anastomosis linfático-venosa; ICG: verde de indocianina; MMII: miembros inferiores; TDC: terapia descompresiva completa. * Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

† Índice LEL= (C12+C22+C32+C42+C52) / IMC (75)

C1: circunferencia 10 cm sobre el borde superior de la rótula.

C2: circunferencia del borde superior de la rótula.

C3: circunferencia 10 cm debajo del borde superior de la rótula.

C4: circunferencia a la altura del maleolo externo.

C5: circunferencia del dorso del pie.

‡ Cálculo propio.

Autor (año referencial)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparación y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																					
Akita et al (2014) (60) (Japón)	<p>Estudio comparativo no aleatorizado (agosto de 2010 a julio de 2012)</p> <p>Seguimiento</p> <p>Desde la linfadenectomía hasta 3 meses después de la ALV.</p> <p>Reclutamiento</p> <p>Agosto de 2010 a julio de 2012.</p>	<p>Evaluar la eficacia de la ALV en pacientes con linfedema en estadios iniciales (I de la ISL) con imagen en patrón polvo de estrellas en la linfangiografía con ICG¹.</p>	<p>96 mujeres (192 MMII)</p> <p>Se comparan dos grupos con patrón en cielo estrellado en la ICG:</p> <p>- ALV; 29 MMII.</p> <p>- TDC; 24 MMII.</p> <p>Edad media</p> <p>No específica.</p>	<p>Linfedema en estado I con patrón en cielo estrellado en la linfangiografía secundaria a linfadenectomía pélvica o paraaórtica debida al tratamiento del cáncer ginecológico.</p> <p>Duración del linfedema</p> <p>No especificada</p> <p>Estadios ISL</p> <p>I</p>	<p>Efectividad de la LVA en pacientes en los que se realizó linfadenectomía inguinal o paraaórtica que presentan patrón en cielo estrellado en la ICG; seguida de TDC desde tres semanas después de la cirugía hasta 3 meses.</p> <p>Técnica de imagen</p> <p>ICG</p> <p>Variables técnicas</p> <p>Tiempo medio desde la linfadenectomía hasta la ALV: 12 ± 94,9 meses.</p> <p>Numero medio de anastomosis por miembro: 4,36 (± 1,47)</p> <p>Variables de estudio</p> <p>- Índice LEL.</p> <p>- Porcentaje MMII que pueden abandonar la TDC.</p>	<p>- Porcentaje de miembros que pueden dejar la TDC: Cohorte ALV: 44,8%. Cohorte TDC: 0%</p> <p>- Índice LEL:</p> <table border="1" data-bbox="463 1330 526 1590"> <thead> <tr> <th></th> <th>ALV</th> <th>TDC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prelinfadenectomía</td> <td>253,8 ± 23,4</td> <td>252,8 ± 24,8</td> </tr> <tr> <td>Pre ALV</td> <td>255,7 ± 22,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3 meses</td> <td>245,2 ± 22,7</td> <td>252,4 ± 23,7</td> </tr> <tr> <td>Reducción</td> <td>4,11%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>p</td> <td>< 0,001</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Mejora Función Int</td> <td>58,6%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguridad</p> <p>No se observan reacciones adversas relacionadas con la cirugía.</p>		ALV	TDC	Prelinfadenectomía	253,8 ± 23,4	252,8 ± 24,8	Pre ALV	255,7 ± 22,7		3 meses	245,2 ± 22,7	252,4 ± 23,7	Reducción	4,11%	0%	p	< 0,001	>0,05	Mejora Función Int	58,6%	0%	<p>Los pacientes con un patrón en cielo estrellado y linfedema, pueden beneficiarse de la ALV. Sin embargo, la eficacia de la ALV no fue estable en este estudio (sic) y los pacientes deben ser informados cuidadosamente.</p>	2b
	ALV	TDC																											
Prelinfadenectomía	253,8 ± 23,4	252,8 ± 24,8																											
Pre ALV	255,7 ± 22,7																												
3 meses	245,2 ± 22,7	252,4 ± 23,7																											
Reducción	4,11%	0%																											
p	< 0,001	>0,05																											
Mejora Función Int	58,6%	0%																											

ALV: anastomosis linfático-venosa; ICG: colorante verde de indocianina; MMII: miembros inferiores; TDC: terapia descongestiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

†. Patrones linfangiográficos de reflujo: lineal (patrón normal no patológico); de reflujo subdérmico en mancha (patológico, reversible con tratamiento conservador según los autores); en cielo estrellado y difuso (patológicos frecuentemente irreversibles con el tratamiento conservador según los autores).

* Índice LEL= $(C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) / IMC$

C₁: circunferencia 10 cm sobre el borde superior de la rútila.

C₂: circunferencia del borde superior de la rútila.

C₃: circunferencia 10 cm debajo del borde superior de la rútila.

C₄: circunferencia a la altura del malleolo externo.

C₅: circunferencia del dorso del pie.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*
Mihara et al (2012) (57) (Japón)	Serie de casos prospectiva. Seguimiento 6 meses. Reclutamiento Entre abril de 2010 y marzo de 2011.	Eficacia de la ALV usando métodos de visualización poco invasivos en el tratamiento del linfedema en estadios iniciales.	6 pacientes con linfedema en MMII. Edad media 54,5 años (33-74)	Linfedema de MMII secundario al tratamiento del cáncer ginecológico. Duración media del linfedema 10 meses Estadio 0: 5 MMII I: 3 MMII	ALV con cirugía mínimamente invasiva; incisiones de 2 mm. Técnica de imagen ICG; PDE (photodynamic eye). Variables técnicas No se mencionan. Variables de estudio - Síntomas subjetivos: sensación de pesadez y dolor. - Circunferencia de la pierna afectada**.	- Mejoría subjetiva en todos los pacientes. La sensación de pesadez desaparece en todos los pacientes. - Circunferencia: en los 3 pacientes en estadio 0 no hubo cambios. En los tres pacientes en estadio 1; se redujo en los tres casos. - La tortuosidad/ retención de flujo linfático en la linfocintografía mejoró en todos los casos. Seguridad No se mencionan efectos adversos ni complicaciones.	El estudio muestra la eficacia de la ALV en el tratamiento del linfedema en estadios iniciales. La circunferencia del miembro afectado no aumentó en los pacientes en estadio 0 y disminuyó en los pacientes en estadio 1.	4

ICG: verde de indocianina; MMII: miembros inferiores; TDC: terapia descompresiva completa. * Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

** Circunferencia de la pierna afectada en relación a la contralateral, medida en cuatro sitios anatómicos: el dorso del pie, el tobillo, 10 cm por debajo y 10 cm por encima de la rodilla. No ofrece los valores numéricos.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																				
Yamamoto et al (2011) (65) (Japón)	Serie de casos prospectiva Seguimiento Posoperatorio temprano Reclutamiento Mayo a septiembre de 2009	Evaluar la seguridad y efectividad ALV en forma de lambda, utilizando stents intraoperatorios.	20 pacientes (40 MMII) 1 hombre 19 mujeres Edad media 49,5 años (23-71)	Linfedema en MMII refractario a tratamiento conservador. <table border="1" data-bbox="510 928 642 1064"> <thead> <tr> <th data-bbox="510 928 522 955">Etiología</th> <th data-bbox="510 955 522 973">n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="522 928 535 955">Primario</td> <td data-bbox="535 928 548 955">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="535 928 548 955">Ca. cervix</td> <td data-bbox="548 928 560 955">7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 928 560 955">Ca. útero</td> <td data-bbox="560 928 573 955">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 928 573 955">Ovario</td> <td data-bbox="573 928 585 955">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="585 928 598 955">Otros cáncer</td> <td data-bbox="598 928 611 955">4</td> </tr> </tbody> </table> Duración del linfedema 5,6 años (0,8 - 16) Estado Campisi 1 a 4 de (media: 2,4)	Etiología	n	Primario	2	Ca. cervix	7	Ca. útero	4	Ovario	3	Otros cáncer	4	ALV con y sin forma de lambda asistida por stent en pacientes con anastomosis en forma de lambda). TDC posoperatoria a todos los pacientes. Variables técnicas - Número medio de anastomosis por paciente: 9,3 (5-18) Pac con ALV en forma de lambda: 10,2(±2,3) Pac no lambda: 8,2 (±1,4). - Duración media cirugía: 4,1 h (3-5). Variables de estudio - Área de sección transversal (CSA)**. - Número de anastomosis y duración de la cirugía.	- Porcentaje de reducción del área transversal tras la cirugía: <table border="1" data-bbox="472 318 598 682"> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 318 485 445">Lambda</td> <td data-bbox="485 318 497 445">6,6 (± 2,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 318 510 445">No lambda</td> <td data-bbox="510 318 522 445">5,0 (± 1,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="522 318 535 445">Global</td> <td data-bbox="535 318 548 445">5,9% (1,9-11,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 318 560 445">p valor</td> <td data-bbox="560 318 573 445">0,073</td> </tr> </tbody> </table> El p valor se refiere a la diferencia entre la anastomosis en forma de lambda y la no en forma de lambda. Seguridad No se mencionan efectos adversos ni complicaciones.	Lambda	6,6 (± 2,1)	No lambda	5,0 (± 1,4)	Global	5,9% (1,9-11,3)	p valor	0,073	La ALV en forma de lambda asistida por stent, que permite bypasses bidireccionales, incluso en los casos en los que solo una vena puede ser encontrada y realizada por cirujanos con corta experiencia, es un método seguro que permite incrementar el número de bypasses. La diferencia en la sección de la CSA entre los pacientes con anastomosis en forma de lambda y los otros no fue significativa.	4
Etiología	n																											
Primario	2																											
Ca. cervix	7																											
Ca. útero	4																											
Ovario	3																											
Otros cáncer	4																											
Lambda	6,6 (± 2,1)																											
No lambda	5,0 (± 1,4)																											
Global	5,9% (1,9-11,3)																											
p valor	0,073																											

ALV: anastomosis linfático venosa. MMII: miembros inferiores. TDC: terapia descompresiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM). **Área de sección transversal: medidas de la circunferencia tomadas en el arco plantar, tobillo, 10 cm por debajo de la rodilla, 10 cm por encima de la rodilla y en la rótula.

Autotrasplante de Ganglios linfáticos

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																																																											
Dionyssiou et al (2016) (61) (Grecia)	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Seguimiento 18 meses.</p> <p>Reclutamiento 3 años (diciembre 2011-2014)</p>	<p>Evaluar la efectividad del ATGL frente al tratamiento conservador.</p> <p>autotrasplante de ganglios linfáticos (ATGL) seguido de TDC (1 mes) y prendas de compresión (6 meses) en comparación con el tratamiento conservador (Sólo TDC durante 1 mes y prendas de compresión durante 6 meses) para el manejo del linfedema en estadio II secundario a cáncer de mama.</p> <p>Análisis de coste-efectividad.</p>	<p>36 mujeres</p> <p>Grupo A: 18 mujeres</p> <p>Grupo B: 18 mujeres</p> <p>Edad media A: 47,7 años (32-77) B: 49,1 años (30-71)</p>	<p>Linfedema de MMSS en estadio II secundario a cáncer de mama.</p> <p>Técnica de diagnóstico Linfoescintigrafía con Tc99m y linfangiografía por RM sin contraste.</p> <p>Se eligieron sólo a las pacientes que hubieran presentado al menos un episodio de infección en el año anterior.</p> <p>Se excluyeron a las pacientes con linfedema bilateral.</p> <p>Duración del linfedema No consta</p> <p>Estadio ILS A: II B: II</p>	<p>Grupo A ATGL usando colgajos linfáticos del área abdominal baja -área arteria epigástrica- (6 pacientes) y zona inguinal -área arteria circunfleja ilíaca superficial- (10 pacientes) trasplantados en la axila.</p> <p>Seguido de TDC durante un mes y prendas de compresión durante 6 meses. Estos pacientes recibieron además educación para aplicar presión manual sobre el área del ATGL durante 3 meses.</p> <p>Grupo B TDC durante 1 mes seguido de prendas de compresión durante 6 meses.</p> <p>Variables técnicas Coste pac. grupo A: 6.465 € Coste pac. grupo B: 26.175 – 119.944 €.</p> <p>Tamaño colgajos: - nodos linfáticos: 1-3 - largo: 4-7 cm ancho: 3-4,5 cm</p> <p>Variables de estudio - Diferencia de volumen del edema**. - Episodios de infección por año. - Dolor (escala de 0 al 10). - Sensación de pesadez (escala de 0 al 10). - Funcionalidad (escala de 0 al 10). - Coste estimado (€)</p>	<p>- Resultados en los grupos de intervención y control a los 12 meses de seguimiento:</p> <table border="1" data-bbox="289 323 592 697"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Grupo A</th> <th colspan="2">Grupo B</th> </tr> <tr> <th>Pre</th> <th>Pos</th> <th>Pre</th> <th>Pos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vol. %</td> <td>36,61</td> <td>15,72</td> <td>37,5</td> <td>30,72</td> </tr> <tr> <td>Dif. relativa</td> <td>57%</td> <td></td> <td>19%</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>T. Infecc. %</td> <td>1,94</td> <td>0,28</td> <td>1,61</td> <td>1,16</td> </tr> <tr> <td>Dif. relativa</td> <td>85,6%</td> <td></td> <td>27,3%</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>Dolor</td> <td>5,38</td> <td>0,61</td> <td>5,22</td> <td>4,61</td> </tr> <tr> <td>Dif. relativa</td> <td>88,7%</td> <td></td> <td>11,7%</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Pesadez</td> <td>6,33</td> <td>0,94</td> <td>6,22</td> <td>5,11</td> </tr> <tr> <td>Dif. relativa</td> <td>88%</td> <td></td> <td>17,8%</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Funcion</td> <td>5,5</td> <td>1,22</td> <td>5,11</td> <td>4,61</td> </tr> <tr> <td>Dif. relativa</td> <td>77,6%</td> <td></td> <td>9,7%</td> <td>0,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguridad No se observaron IRAS, dehiscencias de la herida ni linfedema en el área donante.</p> <p>- Molestias en el a. donante: 11,1 % - Linforrea en el a. donante: 11,1%</p>		Grupo A		Grupo B		Pre	Pos	Pre	Pos	Vol. %	36,61	15,72	37,5	30,72	Dif. relativa	57%		19%	0,000	T. Infecc. %	1,94	0,28	1,61	1,16	Dif. relativa	85,6%		27,3%	0,001	Dolor	5,38	0,61	5,22	4,61	Dif. relativa	88,7%		11,7%	0,000	Pesadez	6,33	0,94	6,22	5,11	Dif. relativa	88%		17,8%	0,000	Funcion	5,5	1,22	5,11	4,61	Dif. relativa	77,6%		9,7%	0,000	<p>El ATGL es una técnica segura para el tratamiento del linfedema en estadio II, que reduce significativamente el volumen del linfedema y mejora los síntomas clínicos de los pacientes.</p> <p>Todos los pacientes del grupo de la intervención (ATGL) reportaron una mejora clínica subjetiva.</p>	2b
	Grupo A		Grupo B																																																																
	Pre	Pos	Pre	Pos																																																															
Vol. %	36,61	15,72	37,5	30,72																																																															
Dif. relativa	57%		19%	0,000																																																															
T. Infecc. %	1,94	0,28	1,61	1,16																																																															
Dif. relativa	85,6%		27,3%	0,001																																																															
Dolor	5,38	0,61	5,22	4,61																																																															
Dif. relativa	88,7%		11,7%	0,000																																																															
Pesadez	6,33	0,94	6,22	5,11																																																															
Dif. relativa	88%		17,8%	0,000																																																															
Funcion	5,5	1,22	5,11	4,61																																																															
Dif. relativa	77,6%		9,7%	0,000																																																															

ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; IRAS: infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descongestiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).
 ** Diferencia de volumen: exceso de volumen del miembro afectado con linfedema mediante la fórmula del cono truncado basada en medidas del perímetro del brazo en intervalos de 4 cm.
 †El estudio sólo ofrece las diferencias absolutas (en puntos). Las diferencias relativas han sido calculadas para la elaboración de este informe.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																		
Nguyen et al (2015) (66) (Estados Unidos)	Serie de casos prospectiva Seguimiento 12 meses Seguimiento medio 11 meses (3-33 meses) Reclutamiento Entre 2011 y 2013)	Evaluar la seguridad y eficacia del ATGL realizado en el momento de la reconstrucción vascular mamaria (RVM)	29 mujeres (27 con linfadenectomía completa previa, 2 con técnica del ganglio centinela; 27 mujeres habían recibido radioterapia previa). Edad media 52 años (31-69)	Linfedema secundario a cáncer de mama refractario a TDC, en las que se va a realizar reconstrucción mamaria. Linfadenectomía completa previa en 27 pac. 2 con ganglio centinela. 27 habían recibido radioterapia. Tipo de colgajo: TRAM: 17 pacientes / DIEP: 12 pacientes. Duración del linfedema 3-3 años (1-14). Estado No consta	ATGL en el momento de la reconstrucción mamaria con colgajos TRAM o DIEP, con nodos linfáticos obtenidos en bloque del territorio de la arteria ilíaca circumfleja o vasos epigástricos superficiales inferiores según un algoritmo descrito en el estudio. Variables de estudio - Mejoría sintomática tras la cirugía: sí o no. - Diferencia de volumen entre los miembros**	- Mejora sintomática al final del seguimiento (11 meses; rango: 3-33); 23 pacientes (79%). - Diferencia media de volumen entre el miembro afectado y el contralateral en los pacientes que mejoraron los síntomas: <table border="1" data-bbox="511 669 661 806"> <thead> <tr> <th></th> <th>Diferencia</th> <th>Reducción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>21 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 m</td> <td>20 %</td> <td>4,7 %</td> </tr> <tr> <td>3 m</td> <td>19 %</td> <td>9,5 %</td> </tr> <tr> <td>6 m</td> <td>14 %</td> <td>33,3 %</td> </tr> <tr> <td>12 m</td> <td>10 %</td> <td>52,4 %</td> </tr> </tbody> </table> Seguridad Complicaciones en el lugar del trasplante: 24% de los pac. Necrosis del colgajo: 3,4% Retraso en la curación de la herida: 10,3%		Diferencia	Reducción	Pre	21 %		1 m	20 %	4,7 %	3 m	19 %	9,5 %	6 m	14 %	33,3 %	12 m	10 %	52,4 %	La reconstrucción mamaria simultánea con el ATGL para el tratamiento del linfedema está todavía en fase de investigación. Sus resultados son prometedores, pero se necesitan estudios con un seguimiento más amplio para evaluar su efectividad.	4
	Diferencia	Reducción																								
Pre	21 %																									
1 m	20 %	4,7 %																								
3 m	19 %	9,5 %																								
6 m	14 %	33,3 %																								
12 m	10 %	52,4 %																								

ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descompresiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

** Medida del volumen mediante perimetría infrarroja. Pero-System, Wuppertal, Alemania)

† Colgajos utilizados: TRAM: tejido de la parte inferior del abdomen, que incluye musculatura recto-abdominal. DIEP: tejidos de la parte inferior del abdomen que sólo incluyen piel y grasa.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																																				
Saaristo et al (2012) (41) (Finlandia)	Serie de casos prospectiva Seguimiento 6 meses Reclutamiento Entre 2008 y 2010	Evaluar la seguridad y eficacia del ATGL realizado en el momento de la reconstrucción mamaria. Comparar esta técnica con la técnica estándar de reconstrucción mamaria.	9 mujeres Edad media 49 años (25-64)	Linfedema de MMSS secundario a linfadenectomía y mastectomía tras cáncer de mama en mujeres en las que se va a realizar reconstrucción mamaria Se excluyen pacientes con linfedema de larga evolución (>10 años) Estadio: Duración del linfedema 42,55 meses (5-120) Estadio:	ATGL en el momento de la reconstrucción mamaria con colgajos TRAM o DIEP, con vasos linfáticos ilíacos circunflejos superficiales identificados con marcador Pantent Blue (Guerbet, Roissy CdC Cedex, Francia) Variables técnicas DIEP: 26 pac. (ATGL-DIEP:4) TRAM: 52 pac. (ATGL-TRAM:5) - Duración reconstrucción mamaria: sin ATGL: 391 min (220-675) con ATGL: 426 min (385-495) Variables de estudio - Diferencia del perímetro del brazo afectado con el contralateral** - Flujo linfático medido por linfoscintigrafía (RVI) - Duración de la cirugía (minutos)	<p>- Porcentaje de pacientes en los que disminuyó la circunferencia: 78%.</p> <p>- Diferencia de las circunferencias del miembro afectado con el contralateral:</p> <table border="1" data-bbox="406 669 507 806"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pre</th> <th>3 mes</th> <th>6 mes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antebrazo</td> <td>3,77</td> <td>2,38</td> <td>2,65</td> </tr> <tr> <td>Brazo</td> <td>3,38</td> <td>1,77</td> <td>2,68</td> </tr> <tr> <td>Media MS</td> <td>3,58</td> <td>2,08</td> <td>2,62</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Reducción de las diferencias de la circunferencia del miembro afectado con el contralateral:</p> <table border="1" data-bbox="577 669 677 806"> <thead> <tr> <th></th> <th>3 mes</th> <th>%</th> <th>6 mes</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antebrazo</td> <td>1,39</td> <td>36,9%</td> <td>1,22</td> <td>32,4%</td> </tr> <tr> <td>Brazo</td> <td>1,61</td> <td>47,6%</td> <td>0,70</td> <td>39,5%</td> </tr> <tr> <td>Media MS</td> <td>1,49</td> <td>41,6%</td> <td>0,96</td> <td>46,2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Pacientes que no necesitaron más la TDC: 33%.</p> <p>- Mejora clínica subjetiva: no cifra.</p> <p>- Mejora del drenaje linfático: 5 de 6 en los que se hizo linfoscintigrafía.</p> <p>Seguridad</p> <p>- Retraso en el cierre de la herida abdominal: 22,2%.</p> <p>- Acumulación de seroma en el área donante: algunos pacientes: 22,2%.</p> <p>- Recidiva tumoral: 11,1% (1 pac. A los dos meses)</p> <p>- Ninguno presentó dolor, hernia o linfedema dominante.</p>		Pre	3 mes	6 mes	Antebrazo	3,77	2,38	2,65	Brazo	3,38	1,77	2,68	Media MS	3,58	2,08	2,62		3 mes	%	6 mes	%	Antebrazo	1,39	36,9%	1,22	32,4%	Brazo	1,61	47,6%	0,70	39,5%	Media MS	1,49	41,6%	0,96	46,2%	<p>La reconstrucción mamaria simultánea con el ATGL es una opción factible para el tratamiento de las pacientes con linfedema que se vayan a someter a reconstrucción. Recomendando el uso de este método en todas las pacientes en las que se va a realizar mastectomía.</p>	4
	Pre	3 mes	6 mes																																									
Antebrazo	3,77	2,38	2,65																																									
Brazo	3,38	1,77	2,68																																									
Media MS	3,58	2,08	2,62																																									
	3 mes	%	6 mes	%																																								
Antebrazo	1,39	36,9%	1,22	32,4%																																								
Brazo	1,61	47,6%	0,70	39,5%																																								
Media MS	1,49	41,6%	0,96	46,2%																																								

ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descongestiva completa;

TRAM: tejido de la parte inferior del abdomen, que incluye musculatura recto-abdominal; DIEP: tejidos de la parte inferior del abdomen que sólo incluyen piel y grasa.

*Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).

**Diferencia en la circunferencia del miembro afectado con el contralateral, medida 10 cm por encima y por debajo del codo y calculada la media de las dos medidas. El resultado se ha calculado con los datos de las tablas del estudio.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparación y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																																																														
Gharb et al (2010) (63) (Taiwan)	Serie de casos comparadas. Seguimiento Tec. Estándar: 46 meses (26-120) Tec. Modificada: 40 meses (38-50) Reclutamiento Septiembre de 1997 a abril de 2008; la técnica con vasos perforantes se realizó desde 2004.	Comparar la efectividad de la técnica de ATGL estándar con la de vasos perforantes (técnica modificada). Valorar la eficacia y seguridad de ambas técnicas.	25 mujeres; 4 mujeres no completaron el registro por lo que fueron excluidas (así como se analiza como si fuera n=21) Edad media Técnica estándar: 54,4 años (45-79) Técnica vasos perforantes: 55,6 años (47-76)	Linfedema de MMSS secundario al tratamiento del cáncer de mama, en estadio precoz (según la ISL), en los que el volumen del MMSS seguía aumentado después de 6 meses de TDC. Todas las pacientes presentaban obstrucción completa al drenaje linfático según la linfoscintigrafía (RM). Duración linfedema No consta Estadio (ILS) II inicial	Técnica estándar (n: 11) ATGL con colgajo proveniente de ingle con los ganglios linfáticos del tejido subcutáneo medio obtenidos en bloque, con el sector profundo de la arteria iliaca circunfleja pero no con el superficial; transferidos a la muñeca. Técnica con vasos perforantes (n: 10) Se identifican las arterias y venas perforantes de los ganglios linfáticos y la arteria iliaca circunfleja superficial (en 7 casos) y epigástrica inferior (en 3 casos), que se incluyen en el colgajo a trasplantar; transferidos a la muñeca/ antebrazo. Variables de estudio - Diferencia de la circunferencia entre el miembro afectado con linfedema y el contralateral**. - Síntomas subjetivos: elasticidad de la piel, pesadez del miembro afectado, dolor (escala visual). - Complicaciones: necrosis, seroma, celulitis.	- Diferencia de las circunferencias del miembro afectado con el contralateral y reducción (%) al final del seguimiento: <table border="1" data-bbox="321 400 478 655"> <thead> <tr> <th colspan="4">Técnica estándar (n=11):</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pre</th> <th>Final</th> <th>Cambio %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brazo</td> <td>5,18</td> <td>4,73</td> <td>0,45</td> <td>8,7%</td> </tr> <tr> <td>Anteb.</td> <td>7,07</td> <td>4,86</td> <td>2,21</td> <td>31,2%</td> </tr> <tr> <td>Muñeca</td> <td>3,59</td> <td>3,55</td> <td>0,05</td> <td>1,3%</td> </tr> <tr> <td>Palma</td> <td>2,5</td> <td>2,09</td> <td>0,41</td> <td>16,4%</td> </tr> <tr> <td>Media</td> <td>4,59</td> <td>3,81</td> <td>0,78</td> <td>17%</td> </tr> </tbody> </table> Diferencia con T. Estándar (p) <table border="1" data-bbox="491 327 693 655"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pre</th> <th>Final</th> <th>Cambio %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brazo</td> <td>4,1</td> <td>2,5</td> <td>2,08</td> <td>38,5%</td> </tr> <tr> <td>Anteb.</td> <td>5,6</td> <td>3,9</td> <td>1,55</td> <td>41,1%</td> </tr> <tr> <td>Muñeca</td> <td>4</td> <td>1,65</td> <td>2,35</td> <td>58,7%</td> </tr> <tr> <td>Palma</td> <td>2,2</td> <td>0,85</td> <td>1,35</td> <td>61,3%</td> </tr> <tr> <td>Media</td> <td>3,9</td> <td>2,08</td> <td>1,89</td> <td>47,6%</td> </tr> </tbody> </table> Complicaciones Técnica estándar - Necrosis parcial de la piel del colgajo: 18%. - Seroma en el sitio donante: 18%. - Multiples episodios de celulitis en el antebrazo: 18%. - Necesidad de liposucción para mejorar el resultado: 72%. Complicaciones Técnica de vasos perforantes - Celulitis antebrazo: 10%. - Necesidad de liposucción y desbridamiento: 20%. Menor necesidad de nuevos procedimientos secundarios - Linfedema en M. donante: 0%	Técnica estándar (n=11):					Pre	Final	Cambio %	Brazo	5,18	4,73	0,45	8,7%	Anteb.	7,07	4,86	2,21	31,2%	Muñeca	3,59	3,55	0,05	1,3%	Palma	2,5	2,09	0,41	16,4%	Media	4,59	3,81	0,78	17%		Pre	Final	Cambio %	Brazo	4,1	2,5	2,08	38,5%	Anteb.	5,6	3,9	1,55	41,1%	Muñeca	4	1,65	2,35	58,7%	Palma	2,2	0,85	1,35	61,3%	Media	3,9	2,08	1,89	47,6%	El ATGL: inguinales con los vasos sanguíneos perforantes es un método versátil, que permite modificaciones intraoperatorias en función de los hallazgos, como la selección directa del pedículo vascular principal o el número de nodos linfáticos a trasplantar. Todos estos factores contribuyen a mejorar los resultados de la técnica.	4
Técnica estándar (n=11):																																																																						
	Pre	Final	Cambio %																																																																			
Brazo	5,18	4,73	0,45	8,7%																																																																		
Anteb.	7,07	4,86	2,21	31,2%																																																																		
Muñeca	3,59	3,55	0,05	1,3%																																																																		
Palma	2,5	2,09	0,41	16,4%																																																																		
Media	4,59	3,81	0,78	17%																																																																		
	Pre	Final	Cambio %																																																																			
Brazo	4,1	2,5	2,08	38,5%																																																																		
Anteb.	5,6	3,9	1,55	41,1%																																																																		
Muñeca	4	1,65	2,35	58,7%																																																																		
Palma	2,2	0,85	1,35	61,3%																																																																		
Media	3,9	2,08	1,89	47,6%																																																																		

ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; MMll: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores. TDC: terapia descongectiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).
**Sitios anatómicos de medida de las circunferencias: 10 cm por encima y por debajo del codo, en la muñeca y en la palma de la mano.
†Los resultados han sido calculados con los datos del estudio para elaborar el presente informe.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*
Lin et al (2008) (39) (Taiwan)	Serie de casos prospectiva Seguimiento 56,31 meses (±27,12). Rango: 6-96 meses. Linfoescintigrafía a los 3 y 6 meses. Reclutamiento Entre enero de 1997 y junio de 2005.	Evaluar el resultado y seguridad del ATGL para el tratamiento del linfedema secundario de MMSS usando la muñeca como sitio receptor.	13 mujeres Edad media 50,69 ± 11,2 años	Linfedema de MMSS secundario a linfedematomía para el tratamiento del cáncer de mama, en 11 pacientes se realizó mastectomía radical. 12 pacientes habían recibido radioterapia y 1 quimioterapia. Ninguna intervención previa, no TDC previa. Duración del linfedema No consta Estado No consta	ATGL Colgajo donante: vasos ilíacos circunflejos superficiales. Recipiente: cara dorsal de la muñeca. Los 2 pacientes con estado más avanzado requirieron además medidas de desbridamiento y liposucción. 2 semanas con MMSS elevados tras ATGL. No consta si hubo TDC posoperatoria. Variables técnicas - Tiempo medio de operación: 5h 31min. - Tiempo de reposo con el brazo en alto: 2 semanas. Variables de estudio - Circunferencia de los MMSS antes y después de la cirugía, diferencia entre estas y tasa de reducción*. - Mejora clínica subjetiva: dolor y sensación de pesadez en el miembro afectado. - Comorbilidad de la cirugía: infección y necesidad de reintervención.	- Reducción de la diferencia de circunferencia entre el miembro afectado y el contralateral: 50,55 % (±19,26); p: 0,01. - Porcentaje de pacientes en los que se redujo la circunferencia del brazo: 92,3%. - Reducción media de la circunferencia: 3,6 cm. - Mejoría clínica subjetiva: 100%. Excelente: 75%. Buena: 25%. - Linfoescintigrafía demuestra un movimiento linfático más rápido. Morbilidad - Congestión venosa que precisó reintervención: 7,6 %. - Pacientes que requirieron procedimientos adicionales: 15,4%. - Infección posoperatoria: 7,6%. - Supervivencia del colgajo: 100%	El ATGL usando la muñeca como sitio receptor es una técnica novedosa y realizable que mejora significativamente el linfedema de MMSS posmastectomía.	4

ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descomgestiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).
 *-Medida de la circunferencia del miembro: 10 cm proximal al codo. La tasa de reducción de la circunferencia del miembro afectado se calcula: [(a - b) - (c - d)] / (a - b), siendo: a: circunferencia preoperatoria del brazo afectado; b: circunferencia preoperatoria del brazo sano; c: circunferencia posoperatoria del brazo afectado; d: circunferencia posoperatoria del brazo no afectado. Es decir, a la reducción de la diferencia de circunferencias entre el miembro con linfedema y el contralateral ajustada por la diferencia preoperatoria.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																											
Ciudad et al (2015) (64) (Taiwan)	Serie de casos prospectiva Seguimiento 1 año, Medio: 14,7 meses (9 – 19), Reclutamiento Enero de 2012 a enero de 2013	Evaluar la seguridad y resultados del ATGL gastroepiploicos por vía laparoscópica para el tratamiento de linfedema secundario a cáncer de mama.	10 mujeres. 5 con linfedema de MMSS 5 con linfedema de MMII secundario a cáncer ginecológico. Edad 54,8 años	Linfedema secundario al tratamiento a mastectomía (5) e histerectomía (5) por cáncer; refractario a TDC (6 o más meses). Todos los casos son unilaterales. Exclusión: pacientes con laparotomía previa, cirugía abdominal o trauma abdominal. Duración del linfedema 35,2 ± 11,8 meses Estadio ISL II: 2 pac. III: 8 pac.	ATGL con colgajo gastroepiploico por vía laparoscópica, sitio receptor: muñeca y tobillo. Variables técnicas <table border="1" data-bbox="492 1146 577 1352"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMSS</th> <th>MMII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tiempo m.</td> <td>166</td> <td>162</td> </tr> <tr> <td>Estancia d.</td> <td>5,4</td> <td>5,8</td> </tr> </tbody> </table> Variables de estudio - Ratio de reducción de la circunferencia del miembro afectado respecto del contralateral sano**. - Tiempo medio de la cirugía y estancia hospitalaria. - Calidad de vida relacionada con el linfedema (LYMQOL). - Morbilidad en el sitio donante. - Morbilidad en el injerto.		MMSS	MMII	Tiempo m.	166	162	Estancia d.	5,4	5,8	- Resultados a los 12 meses: Reducción de las circunferencias (%) de los miembros en diferentes sectores†. <table border="1" data-bbox="451 1352 627 1557"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMSS</th> <th>MMII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Red. B/M</td> <td>24,6%</td> <td>24,8%</td> </tr> <tr> <td>Red. A/P</td> <td>33,4%</td> <td>30,4%</td> </tr> <tr> <td>Red. M/T</td> <td>48,4%</td> <td>49,8%</td> </tr> <tr> <td>Red. M/P</td> <td>48,8%</td> <td>51,6%</td> </tr> <tr> <td>Red. Media</td> <td>39,05%</td> <td>39,55%</td> </tr> </tbody> </table> Mejora LYMQOL†† + 2,6 buntos Seguridad - Supervivencia del colgajo: 100% - Tasa de supervivencia del colgajo: 100% - Morbilidad en el sitio donante: 0% - Morbilidad en el injerto: 20% en MMII (pérdida parcial del injerto) - Ninguno de los pacientes mostró signos de obstrucción gástrica, gastroparesis, isquemia colónica o discomort.		MMSS	MMII	Red. B/M	24,6%	24,8%	Red. A/P	33,4%	30,4%	Red. M/T	48,4%	49,8%	Red. M/P	48,8%	51,6%	Red. Media	39,05%	39,55%	La obtención de colgajo de ganglios linfáticos epiploicos para el ATGL por vía laparoscópica es una técnica segura que mejora la calidad de vida y la circunferencia de los miembros afectados en los pacientes con linfedema. Este es el primer y único estudio que se describe esta técnica.	4
	MMSS	MMII																																	
Tiempo m.	166	162																																	
Estancia d.	5,4	5,8																																	
	MMSS	MMII																																	
Red. B/M	24,6%	24,8%																																	
Red. A/P	33,4%	30,4%																																	
Red. M/T	48,4%	49,8%																																	
Red. M/P	48,8%	51,6%																																	
Red. Media	39,05%	39,55%																																	

ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; d: días; m: minutos; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descongestiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).
 ** Ratio de Reducción de circunferencia: [1-(circunferencia del miembro afectado-circunferencia del miembro sano al año de seguimiento) / (circunferencia preoperatoria del miembro afectado - circunferencia preoperatoria del miembro no afectado)] x 100. Toma de medidas: 10 cm por encima del codo/rodilla (brazo/muslo); 10 cm por encima del codo/rodilla (antebrazo/pierna), 10 cm por encima de la muñeca/tobillo; en la mano/pie.
 † Estos resultados fueron calculados a partir de los datos que ofrece el estudio.
 †† YMQOL: índice de calidad de vida relacionado con el linfedema. Reducción significativa en los ítems estado funcional, aspecto, síntomas y humor.

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																																																						
Patel et al (2014) (62) (Taiwan)	Serie de casos prospectiva. Seguimiento MMSS: 25,4 ± 84 meses. MMII: 16,1 ± 4 meses. Reclutamiento Enero 2005 a julio 2013.	Evaluar los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante un instrumento validado tras el ATGL para el tratamiento del linfedema.	25 pacientes: 15 con linfedema avanzado de MMSS. 10 con linfedema de MMII. Edad media MMSS: 53,1 ± 9,7 años. MMII: 55,9 ± 8,9 años.	Linfedema sintomático, en estadios avanzados, de MMSS y MMII. 93,1% linfedema secundario al tratamiento del cáncer. 6,9% linfedema congénito o idiopático. Duración del linfedema: MMSS: 37,1 ± 30,5 meses MMII: 95,7 ± 135,5 meses Estadio Capispi (%)	ATGL Sitios receptores: en MMSS: muñeca o codo. En MMII, tobillo o rodilla. Localización con fluorescencia con ICG intraoperatoria. Donantes: ganglios submentonianos o inguinales. Receptores: muñeca/codo; tobillo/rodilla Excluyen pacientes que reciben tratamientos combinados (cx ablativa, etc) Variables técnicas - Estancia media hospitalaria: 2 semanas. Variables de estudio - Exceso de circunferencia del miembro afectado con linfedema. - Tasa de cambio en la circunferencia del miembro afectado. - Calidad de vida, basada en un cuestionario específico relacionado con el linfedema [†] .	Resultados a los 12 meses de seguimiento: <table border="1" data-bbox="333 323 705 706"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">MMSS</th> <th colspan="2">MMII</th> </tr> <tr> <th>Pre</th> <th>Pos</th> <th>Pre</th> <th>Pos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dif. Circunf.</td> <td>18,1± 4,2</td> <td>12,1± 5,3</td> <td>26,2± 13,2</td> <td>16,1± 14,1</td> </tr> <tr> <td>Reducción</td> <td colspan="4">33,14%</td> </tr> <tr> <td>Celulitis (veces/año)</td> <td>3,5 ± 3,3</td> <td>0,7± 0,9</td> <td>6,4 ± 5,8</td> <td>0,5 ± 0,7</td> </tr> <tr> <td>Reducción</td> <td colspan="4">80%</td> </tr> <tr> <td>LYMOOL[†]</td> <td>2,1 ± 0,5</td> <td>5,8 ± 0,7</td> <td>3,0 ± 0,1</td> <td>7,1 ± 0,3</td> </tr> <tr> <td>Mejora</td> <td colspan="4">+3,7 puntos</td> </tr> <tr> <td>Domnio Función</td> <td>37,9 ± 0,5</td> <td>19,3 ± 4,4</td> <td>30,0 ± 0,2</td> <td>16,8 ± 5,3</td> </tr> <tr> <td>Domnio Apariencia</td> <td>19,9 ± 0,5</td> <td>12,1 ± 2,9</td> <td>27,6 ± 0,8</td> <td>17,1 ± 4,1</td> </tr> <tr> <td>Domnio Síntomas</td> <td>23,9 ± 0,5</td> <td>15,3 ± 2,8</td> <td>23,6 ± 0,8</td> <td>12,4 ± 2,9</td> </tr> </tbody> </table> - Éxito implante: 100% Reducción de la circunferencia al final del seguimiento (25,4 ± 8,4 meses): MMSS: 24,4% (± 14,7) MMII: 35,2% (± 23,9) Diferencia significativa entre MMSS y MMII Seguridad No menciona resultados de efectos indeseados ni reacciones adversas.		MMSS		MMII		Pre	Pos	Pre	Pos	Dif. Circunf.	18,1± 4,2	12,1± 5,3	26,2± 13,2	16,1± 14,1	Reducción	33,14%				Celulitis (veces/año)	3,5 ± 3,3	0,7± 0,9	6,4 ± 5,8	0,5 ± 0,7	Reducción	80%				LYMOOL [†]	2,1 ± 0,5	5,8 ± 0,7	3,0 ± 0,1	7,1 ± 0,3	Mejora	+3,7 puntos				Domnio Función	37,9 ± 0,5	19,3 ± 4,4	30,0 ± 0,2	16,8 ± 5,3	Domnio Apariencia	19,9 ± 0,5	12,1 ± 2,9	27,6 ± 0,8	17,1 ± 4,1	Domnio Síntomas	23,9 ± 0,5	15,3 ± 2,8	23,6 ± 0,8	12,4 ± 2,9	La microcirugía del linfedema con ATGL disminuye de forma efectiva la circunferencia de los miembros afectados; esta mejora está seguida de mejoras en la calidad de vida de los pacientes. Los cambios se observan desde el posoperatorio y continúan después, sin necesidad de TDC ni vendas de compresión. La mejora en la funcionalidad se obtuvo antes que la percepción de mejora sintomática.	4
	MMSS		MMII																																																											
	Pre	Pos	Pre	Pos																																																										
Dif. Circunf.	18,1± 4,2	12,1± 5,3	26,2± 13,2	16,1± 14,1																																																										
Reducción	33,14%																																																													
Celulitis (veces/año)	3,5 ± 3,3	0,7± 0,9	6,4 ± 5,8	0,5 ± 0,7																																																										
Reducción	80%																																																													
LYMOOL [†]	2,1 ± 0,5	5,8 ± 0,7	3,0 ± 0,1	7,1 ± 0,3																																																										
Mejora	+3,7 puntos																																																													
Domnio Función	37,9 ± 0,5	19,3 ± 4,4	30,0 ± 0,2	16,8 ± 5,3																																																										
Domnio Apariencia	19,9 ± 0,5	12,1 ± 2,9	27,6 ± 0,8	17,1 ± 4,1																																																										
Domnio Síntomas	23,9 ± 0,5	15,3 ± 2,8	23,6 ± 0,8	12,4 ± 2,9																																																										

ATGL: auto trasplante de ganglios linfáticos; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; TDC: terapia descongestiva completa. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM).
MMSS: dos medidas, 10 cm por encima y por debajo del codo
MMII: tres medidas, 15 cm por encima y por debajo de la rodilla y 10 cm proximal al maléolo externo.
Diferencia de circunferencia: (circunferencia del miembro afectado – circunferencia del miembro sano) / circunferencia del miembro sano
†Evaluación de la calidad de vida relacionada con el linfedema mediante el LYMOOL, de Keeley et al., que valora el estado de ánimo, los síntomas, la apariencia y el estado funcional. (67)

Autor (año) (referencia)	Vignes et al (2013) (65) Francia	Tipo de estudio Serie de casos prospectiva Seguimiento Pre ATGL: 3 meses (1-6) Pos ATGL: 40 meses (14-72) Reclutamiento Enero de 2004 a junio de 2012	Objetivo del estudio Evaluar las complicaciones potenciales seguridad de la ATGL en pacientes con linfedema.	N.º y características de los pacientes 26 pacientes Edad media Primario: 18,5 años (13-30) Secundario: 47,4 años (35-58)	Indicación y características de la enfermedad Linfedema de miembros Linfedema <table border="1"> <thead> <tr> <th>MMSS</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primario</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sec.</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Primario</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Sec.</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> Etiología secundarios Ca. mama, con linfadenectomía; 14 (mastectomía; 7, tumorectomía; 7; quimioterapia; 12; radioterapia; 14) Ca. cervix; 3 Ca. endometrio; 1 Ca. testículo; 1 Hematoma; 1 Estadio No consta Duración del linfedema 37 meses (24-90)	MMSS	n	Primario	0	Sec.	14	Primario	5	Sec.	7	Características de la intervención / comparador y variables del estudio ATGL usando colgajo inguinal o axilar. El estudio es realizado por el servicio de rehabilitación que lleva a los pacientes intervenidos. Variables de estudio - Volumen del linfedema. [†] - Comorbilidades.	Resultados - Porcentaje de pacientes que sufrieron efectos adversos, al final del seguimiento: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMSS</th> <th>MMII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Porcentaje afectados</td> <td>35,7</td> <td>41,6</td> </tr> <tr> <td>Dolor donante</td> <td>21,4</td> <td>8,3</td> </tr> <tr> <td>Linfocela</td> <td>21,4</td> <td>8,3</td> </tr> <tr> <td>Linfedema donante en el primer año.**</td> <td>14,3</td> <td>33,3</td> </tr> <tr> <td>Infección</td> <td></td> <td>4,70%</td> </tr> </tbody> </table> - Volumen del linfedema: Pre: 1023 (633-1375) Pos: 1058 (666-1506) Reducción: - 0,03%		MMSS	MMII	Porcentaje afectados	35,7	41,6	Dolor donante	21,4	8,3	Linfocela	21,4	8,3	Linfedema donante en el primer año.**	14,3	33,3	Infección		4,70%	Conclusiones de los autores ATGL puede generar complicaciones crónicas y severas, especialmente linfedema persistente yatrogénico.	Clasificación de los estudios* 4
MMSS	n																																				
Primario	0																																				
Sec.	14																																				
Primario	5																																				
Sec.	7																																				
	MMSS	MMII																																			
Porcentaje afectados	35,7	41,6																																			
Dolor donante	21,4	8,3																																			
Linfocela	21,4	8,3																																			
Linfedema donante en el primer año.**	14,3	33,3																																			
Infección		4,70%																																			
<p>ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores. *Clasificación de los niveles de evidencia de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (OCEBM). **Definición de linfedema en miembro del colgajo donante: aumento 2 o más cm en la circunferencia del brazo, en comparación con el contralateral para los MMSS y aparición de engrosamiento de la piel del lado dorsal del pie (signo de Kaposi-Stemmer). Cálculo circunferencias con la fórmula del cono truncado para medir la circunferencia media del brazo: $H \times (C^2 + Cc + c^2) / 12n$. H: peso; C y c: circunferencias en lo alto y en la base del cono, respectivamente. †Volumen del linfedema: diferencia entre el miembro afectado y el contralateral no afectado</p>																																					

Autotrasplante de Ganglios linfáticos y Anastomosis Linfático Venosa

Autor (año) (referencia)	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	N.º y características de los pacientes	Indicación y características de la enfermedad	Características de la intervención / comparador y variables del estudio	Resultados	Conclusiones de los autores	Clasificación de los estudios*																																								
Akita et al (2015) (Japón)	Estudio comparativo no aleatorizado. Seguimiento ALV: 18,3 ± 8,8 meses ATGL: 15,1 ± 1,9 meses Reclutamiento: entre enero de 2012 y febrero de 2014.	Evaluar la efectividad del ATGL supraclavicular frente a la ALV para el tratamiento de linfedema en MMII en estadio avanzado.	46 pacientes. ATGL: 13 mujeres, 13 miembros. ALV: 40 mujeres, 43 miembros. Edad media ALV: 54,1 ± 14,8 años ATGL: 63,7 ± 7 años	Linfedema de MMII Etiología del linfedema Linfedema n LVA Primario 6 Sec. 34 ATGL Primario 2 Sec. 11 Duración del linfedema no consta. Estadio ILS I-II	- ALV lateroterminal en pacientes con linfedema en estadio II. - ATGL usando colgajo supraclavicular con nodos linfáticos cervicales profundos, transfiriendo a muslo o tobillo en pacientes con linfedema de MMII avanzado (estadio clínico II o superior de la ILS y estadio fisiológico III a V según resultado de linfografía con verde de indocarina o linfoscintigrafía), que previamente habían recibido 3 meses de TDC. Donante: supraclavicular. Receptor: tobillo o muslo. Variables de estudio - Índice LEL** y mejora del índice LEL - Mejora del flujo linfático por prueba de imagen. - Estancia hospitalaria. - Tiempo de hospitalización. - Duración de la cirugía. - Morbilidad.	- Resultados al menos tres meses después de la intervención: El p valor se refiere a la diferencia entre las dos técnicas. <table border="1" data-bbox="451 651 597 1130"> <thead> <tr> <th></th> <th>ALV</th> <th>ATGL</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n (MMII)</td> <td>40</td> <td>13</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anestesia general</td> <td>13</td> <td>8</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>Tiempo Cx (minutos)</td> <td>213 ± 68</td> <td>414 ± 65</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>Días hospital</td> <td>8,9 ± 2,9</td> <td>15,2 (±1,8)</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>LEL pre</td> <td>292,2 (±35,1)</td> <td>288,2 (±23,4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LEL pos</td> <td>271,0 (±33,1)</td> <td>261,7 (±26,3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Reducción†</td> <td>7,20%</td> <td>9,2%</td> <td>0,032</td> </tr> <tr> <td>Reducción</td> <td>21,2±2%</td> <td>26,5±4,4%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Función linf. (% MMII)</td> <td>23,25%</td> <td>53,8%</td> <td>0,046</td> </tr> </tbody> </table> - Número de anastomosis en la ALV: 5,1 ± 1,8. Ninguno pudo abandonar TOD. Seguridad - Morbilidad: ALV: 0%. ATGL: 23% presentaron congestión de la circulación del colgajo, uno de ellos con trombosis colgajo.		ALV	ATGL	p	n (MMII)	40	13		Anestesia general	13	8	<0,01	Tiempo Cx (minutos)	213 ± 68	414 ± 65	<0,01	Días hospital	8,9 ± 2,9	15,2 (±1,8)	<0,01	LEL pre	292,2 (±35,1)	288,2 (±23,4)		LEL pos	271,0 (±33,1)	261,7 (±26,3)		Reducción†	7,20%	9,2%	0,032	Reducción	21,2±2%	26,5±4,4%		Función linf. (% MMII)	23,25%	53,8%	0,046	La microcirugía reconstructiva del linfedema puede mejorar el volumen del linfedema y la función linfática. La disminución del volumen y la mejora del grado del linfedema puede ser mayor con el ATGL que con la ALV. Sin embargo, ningún paciente diagnosticado con linfedema avanzado consiguió recuperarse completamente. Dependiendo de la valoración individual, el ATGL y la ALV pueden estar recomendados; sin embargo, la ALV es menos invasiva y normalmente requiere menor estancia hospitalaria.	4
	ALV	ATGL	p																																													
n (MMII)	40	13																																														
Anestesia general	13	8	<0,01																																													
Tiempo Cx (minutos)	213 ± 68	414 ± 65	<0,01																																													
Días hospital	8,9 ± 2,9	15,2 (±1,8)	<0,01																																													
LEL pre	292,2 (±35,1)	288,2 (±23,4)																																														
LEL pos	271,0 (±33,1)	261,7 (±26,3)																																														
Reducción†	7,20%	9,2%	0,032																																													
Reducción	21,2±2%	26,5±4,4%																																														
Función linf. (% MMII)	23,25%	53,8%	0,046																																													

ALV: anastomosis linfático venosa; ATGL: autotrasplante de ganglios linfáticos; MMII: miembros inferiores; *Clasificación de los estudios según la escala de evidencia de Oxford (COCEBM).
****Índice LEL=** $(C_2 + C_3 + C_4 + C_5 + C_6 + C_7) / IMC$ (C_i: circunferencia 10 cm sobre el borde superior de la rótula. C₂: circunferencia 10 cm debajo del borde superior de la rótula. C₃: circunferencia a la altura del maleolo externo. C₄: circunferencia del dorso del pie).
 †Mejora: diferencia entre los índices LEL_pre y posoperatorio, porcentaje estimado con los datos del estudio.

Anexo E. Tablas de evaluación del riesgo de sesgos

Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgos del ensayo clínico de Dionyssiou et al., (2016) (61) mediante herramienta de valoración de riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane para ECAS (45)

Sesgo	Valoración del riesgo	Justificación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	Asignación aleatoria entre los pacientes con diferente grado de linfedema que son atendidos por una clínica, secuencia de aleatorización se genera un programa informático.
Enmascaramiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto	No se enmascara la intervención.
Doble ciego (sesgo del observador)	Alto	El investigador diseña el estudio, realiza la intervención y mide los resultados.
Simple ciego (sesgo de detección)	Alto*	El paciente conoce si pertenece al grupo de intervención o al grupo control. Al tratarse de una técnica quirúrgica, el enmascaramiento no sería ético.
Pérdidas durante el seguimiento (sesgo de desgate)	Nulo	Todos los pacientes completan el periodo de seguimiento, de 18 meses.
Información de resultados selectiva (sesgo de información)	Alto	Sólo presentan los resultados a los 12 meses de seguimiento, aunque el estudio se prolongue durante 18 meses.
Sesgo de no respuesta	Alto	Puede existir un mayor grado de interés y cumplimiento de la TDC por parte del grupo de intervención, lo que conduciría a unos mejores resultados de ésta.
Sesgo de procedimiento	Alto	La toma de medidas de resultado, realizada por los propios investigadores, puede resultar más interesada en el grupo de intervención.
Sesgo de confusión	Medio	Como los pacientes reciben la misma dosis de tratamiento conservador, el estudio asume que el exceso de mejora en el grupo de la intervención se debe a la intervención.
Sesgo en el diseño del estudio	Alto	Durante el seguimiento de 18 meses, sólo se realiza TDC en ambos grupos en los 6 primeros meses; cuando se debería ofrecer el tratamiento estándar (TCD) que es el comparador, a los pacientes del grupo control durante todo el periodo de seguimiento.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgos del estudio comparativo no aleatorizado de Akita et al., (2014) (50) mediante herramienta ROBINS-1 (46)

Dominio	Valoración del riesgo de sesgo	Justificación
Pre-intervención		
Sesgo de confusión	Crítico	Los pacientes fueron informados individualmente respecto a las ventajas e inconvenientes de cada alternativa y eligieron la opción terapéutica más favorable en función de esta información, sin que exista información respecto a posibles factores de confusión.
Sesgo de selección	Grave	La selección puede estar condicionada en gran medida por los resultados esperados, sin que se conozca en qué sentido se ha realizado esta selección
Intervención		
Sesgo de clasificación de la intervención	Bajo	El estado de intervención está bien definido
Post-intervención		
Sesgo debido a desviaciones de la intervención	Sin información	No existe información al respecto de desviaciones en las co-intervenciones
Sesgo originado por falta de información	Bajo	No existen datos perdidos
Sesgo en la medición de resultados	Grave	Los pacientes fueron tratados y seguidos por un único cirujano, que fue el encargado de evaluar la linfografía para establecer la mejora de la función linfática.
Sesgo en la selección de las medidas de resultado	Moderado	No existe información para establecer que las medidas de resultado proporcionadas se corresponden con las previstas.
Sesgo general	Crítico	

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgos del estudio comparativo no aleatorizado de Akita et al., (2015) (49) mediante la herramienta ROBINS-1 (46)

Dominio	Valoración del riesgo de sesgo	Justificación
Pre-intervención		
Sesgo de confusión	Crítico	Los pacientes fueron informados individualmente respecto a las ventajas e inconvenientes de cada alternativa y eligieron la opción terapéutica más apropiada en función de esta información, sin que exista información respecto a posibles factores de confusión.
Sesgo de selección	Grave	La selección puede estar condicionada en gran medida por los resultados esperados, sin que se conozca en qué sentido se ha realizado esta selección
Intervención		
Sesgo de clasificación de la intervención	Bajo	El estado de intervención está bien definido
Post-intervención		
Sesgo debido a desviaciones de la intervención	Sin información	No existe información al respecto de desviaciones en las co-intervenciones
Sesgo originado por falta de información	Bajo	No existen datos perdidos
Sesgo en la medición de resultados	Grave	Los pacientes fueron tratados y seguidos por un único cirujano, que fue el encargado de evaluar la linfografía para establecer la mejora de la función linfática.
Sesgo en la selección de las medidas de resultado	Moderado	No existe información para establecer que las medidas de resultado proporcionadas se corresponden con las previstas.
Sesgo general	Crítico	

Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgos de las series de casos de LVA mediante la herramienta del Institute of Health Economics de Alberta

Criterios	Torrissi et al., (2015) (51)	Chang et al., (2013) (52)	Ayestaray et al., (2013) (38)	Chang et al., (2010) (53)	Damstra et al., (2009) (55)	Mihara et al., (2012) (57)	Yamamoto et al., (2011) (58)	Yamamoto et al., (2003) (54)	Yamamoto et al., (2015) (56)
1. ¿La hipótesis/objetivo del estudio está especificado en las secciones resumen, métodos o introducción?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2. ¿Las características de los pacientes incluidos están descritas en el estudio?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3. ¿Los casos fueron seleccionados en más de un centro?	S	N	N	N	N	N	N	N	N
4. ¿Los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio están especificados y son apropiados?	N	N	N	N	S	N	N	N	N
5. ¿Los participantes son reclutados de forma consecutiva?	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6. ¿Los participantes son incluidos en un punto similar de la enfermedad (estado y gravedad)?	N	N	N	N	S	N	N	N	N
7. ¿La intervención está claramente descrita en el estudio?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8. ¿Las intervenciones adicionales y co-intervenciones están claramente detalladas?	N	N	S	N	N	N	S	N	N
9. ¿Las medidas de resultado están definidas de forma clara en la introducción o en la sección de métodos?	S	N	S	N	S	S	N	S	N
10. ¿Los resultados relevantes están medidos apropiadamente con métodos objetivos o subjetivos?	N	S	S	S	S	N	S	S	S
11. ¿Los resultados son medidos antes y después de la intervención?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
12. ¿Los test estadísticos usados para evaluar los resultados relevantes son apropiados?	S	S	S	S	S	N	S	S	S
13. ¿El periodo de seguimiento está especificado?	S	S	S	S	S	S	N	S	S
14. ¿Las pérdidas durante el periodo de seguimiento están especificadas?	S	N	S	N	S	S	N	N	S
15. ¿El estudio aporta una estimación de la variabilidad aleatoria en el análisis de los datos de los resultados relevantes?	S	N	S	N	S	N	N	N	S
16. ¿Los efectos adversos son reportados?	N	S	S	S	N	N	N	S	S
17. ¿Las conclusiones del estudio están apoyadas por los resultados?	N	S	S	S	S	N	S	N	S
18. ¿El conflicto de intereses y la fuente de financiación están especificados en el estudio?	S	N	S	N	N	S	N	N	S

S: Sí; N: No; NA: no aplicable. Si el estudio tiene más de 14 respuestas afirmativas (S), la calidad es aceptable.

Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgos de las series de casos de LVA mediante la herramienta del Institute of Health Economics de Alberta

Criterios	Nguyen et al., (2015) (66)	Saaristo et al., (2012) (41)	Gharb et al., (2011) (63)	Lin et al., (2009) (39)	Ciudad et al., (2015) (64)	Patel et al., (2015) (62)	Vignes et al., (2013) (65)
1. ¿La hipótesis/objetivo del estudio está especificado en las secciones resumen, métodos o introducción?	S	S	S	S	S	S	S
2. ¿Las características de los pacientes incluidos están descritas en el estudio?	N	S	N	N	S	S	S
3. ¿Los casos fueron seleccionados en más de un centro?	N	N	N	S	S	N	N
4. ¿Los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio están especificados y son apropiados?	S	S	S	N	N	N	N
5. ¿Los participantes son reclutados de forma consecutiva?	S	S	N	S	S	N	N
6. ¿Los participantes son incluidos en un punto similar de la enfermedad (estado y gravedad)?	N	N	S	N	N	N	N
7. ¿La intervención está claramente descrita en el estudio?	S	S	S	S	S	S	N
8. ¿Las intervenciones adicionales y co-intervenciones están claramente detalladas?	N	S	S	N	N	N	N
9. ¿Las medidas de resultado están definidas de forma clara en la introducción o en la sección de métodos?	S	S	S	N	S	S	N
10. ¿Los resultados relevantes están medidos apropiadamente con métodos objetivos o subjetivos?	S	S	S	S	S	S	N
11. ¿Los resultados son medidos antes y después de la intervención?	S	S	S	S	S	S	S
12. ¿Los test estadísticos usados para evaluar los resultados relevantes son apropiados?	N	N	S	N	N	S	N
13. ¿El periodo de seguimiento está especificado?	S	S	S	S	S	S	S
14. ¿Las pérdidas durante el periodo de seguimiento están especificadas?	N	S	S	N	S	N	N
15. ¿El estudio aporta una estimación de la variabilidad aleatoria en el análisis de los datos de los resultados relevantes?	N	N	N	N	N	N	N
16. ¿Los efectos adversos son reportados?	S	S	S	S	S	N	S
17. ¿Las conclusiones del estudio están apoyadas por los resultados?	S	S	N	N	N	N	S
18. ¿El conflicto de intereses y la fuente de financiación están especificados en el estudio?	S	N	N	N	N	S	S

S: Sí; N: No; NA: no aplicable. Si el estudio tiene más de 14 respuestas afirmativas (S), la calidad es aceptable.

