

---

# Influencia de la dieta en el pronóstico de los pacientes con linfedema. Abordaje nutricional

---

*Trabajo Fin de Máster Nutrición y Salud*

---

Autor/a: Montserrat Conde Fernández Director/a: Roser Martí

---

Marzo-Julio 2018



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

**Llicències alternatives (triar alguna de les següents substituir la de la pàgina anterior, tot eliminant després aquesta pàgina)**



Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)



Reconeixement-NoComercial-CompartirIgual  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/deed.ca>)



Reconeixement-NoComercial  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/es/deed.ca>)



Reconeixement-SenseObraDerivada  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/es/deed.ca>)



Reconeixement-CompartirIgual  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/es/deed.ca>)



Reconeixement  
(<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/es/deed.ca>)

**©**opyright Reservats tots els drets. Està prohibit la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la impressió, la reprografia, el microfilm, el tractament informàtic o qualsevol altre sistema, així com la distribució d'exemplars mitjançant lloguer i préstec, sense l'autorització escrita de l'autor o dels límits que autoritzi la Llei de Propietat Intel·lectual.

## ÍNDICE

Resumen, palabras clave.....	4
Abstract, key words.....	5
Abreviaturas.....	6
Índice de Figuras.....	7
Índice de Tablas.....	8
1. Introducción .....	9
2. Objetivos .....	16
3. Metodología .....	17
3.1. Estrategia de búsqueda .....	17
3.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	18
3.3. Búsqueda y resultados en Pubmed .....	18
3.4. Búsqueda y resultados en Cochrane Plus .....	18
3.5. Búsqueda y resultados en Scopus .....	19
4. Resultados .....	20
4.1. Guías nutricionales .....	20
4.2. Resultados bibliométricos .....	21
4.3. Resultados del tema de estudio .....	24
4.3.1. Linfedema y obesidad .....	25
4.3.2. Linfedema y lípidos .....	31
4.3.3. Linfedema y inflamación .....	33
5. Discusión y conclusiones .....	35
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de búsqueda .....	39
7. Bibliografía .....	40

## **Resumen**

El Linfedema es una enfermedad causada por la interrupción del sistema linfático, por causas genéticas, traumáticas o cáncer, que produce edema y acúmulo de tejido fibroso y adiposo conforme evoluciona su sintomatología.

Durante muchos años ha sido una enfermedad poco estudiada debido a la dificultad para su disección anatómica y el desconocimiento de su trascendencia a nivel inmunológico. Pero actualmente, debido al aumento de la incidencia del cáncer de mama y la presentación del linfedema como efecto secundario de su tratamiento, se le está dando más relevancia e importancia a llegar a un consenso en su manejo y se están abriendo nuevas vías de investigación en su tratamiento.

El enfoque nutricional para disminuir los síntomas también es importante, y por ello se cree primordial realizar una revisión bibliográfica de los estudios que hasta ahora existen y a partir de ellos realizar unas pautas dietéticas.

Debido a la escasez de bibliografía que evidencia la influencia nutricional en el linfedema se decide utilizar los estudios que describen la fisiopatología de la enfermedad para realizar una propuesta nutricional que consistirá en una dieta anti-inflamatoria baja en grasas.

## **Palabras clave**

Linfedema, lípidos, dieta, inflamación, obesidad

## **Abstract**

Lymphedema is a disease caused by the interruption of the lymphatic system, due to genetic, traumatic or cancer causes, which produces edema and accumulation of fibrous and adipose tissue as its symptoms evolve.

For many years it has been a little studied disease due to the difficulty for its anatomical dissection and the ignorance of its importance at the immunological level. But now, due to the increase in the incidence of breast cancer and the presentation of lymphedema as a side effect of its treatment, it is becoming more relevant and important to reach a consensus on its management and new avenues of investigation are being opened in your treatment

The nutritional approach to reduce symptoms is also important, and for this reason it is essential to carry out a bibliographic review of the studies that up to now exist and to make some dietary guidelines from them.

Due to the scarcity of literature that shows the nutritional influence in lymphedema, it is decided to use studies that describe the pathophysiology of the disease to make a nutritional proposal that will consist of a low-fat anti-inflammatory diet.

## **Key words**

Lymphedema, lipids, diet, inflammation, obesity

### **Abreviaturas**

<b>LE</b>	Linfedema
<b>LEC</b>	Células Endoteliales Linfáticas
<b>VEGFR</b>	Receptor del Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VEGF-C</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular C
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>TCL</b>	Triglicéridos de cadena larga
<b>CM</b>	Cáncer de mama
<b>AGPI</b>	Ácidos grasos poliinsaturados
<b>AA</b>	Ácido araquidónico
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentanoico
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Estadiaje de los linfedemas de la International Society of Lymphology

**Tabla 2.** Artículos de revisión bibliográfica

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Sistema Linfático

**Figura 2.** Representación esquemática de la secuencia patogénica del LE.



## 1. INTRODUCCIÓN

El linfedema (LE) es la acumulación en el espacio intersticial de líquido rico en proteínas provocando edema y aumento de tamaño de la extremidad o la parte corporal afectada. Está causado por la interrupción de la circulación del sistema linfático, secundaria al tratamiento del cáncer, traumatismos, infecciones parasitarias o mutaciones genéticas (1).

Actualmente se sabe que el sistema linfático es un componente esencial del sistema circulatorio y tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, el transporte de células y la respuesta inmune del organismo. Pero la historia que nos precede muestra que no se ha conocido siempre así. Se ha evidenciado un mayor interés por el conocimiento del sistema cardiovascular y el funcionamiento de sus venas y arterias, quizá por la dificultad de estudiar los vasos linfáticos debido a su microscópico tamaño y la limitación para diseccionarlos que ha retrasado su análisis y descubrimiento (2).

A pesar de ello, el sistema linfático fue descubierto en la antigüedad por Hipócrates (460-377 a.C.) que ya describía la linfa como “sangre blanca”, pero no es hasta el siglo XVII cuando se hacen los progresos mayores en su conocimiento, de la mano de Gaspare Aselli (1581-1626) que redescubrió el sistema linfático del mesenterio cuando diseccionaba un perro. A mediados del siglo XX, cuando la investigación en anatomía del cuerpo humano ya está muy avanzada, el sistema linfático está todavía casi por descubrir, destacan las investigaciones de Florence Rena (1871-1953) que se centró en el descubrimiento de su origen histogenético y afirmó que las células endoteliales linfáticas (LEC) proceden de los linfangioblastos, derivados de células mesenquimales, y no tienen su origen a partir del sistema vascular. Pero es en la década de los 90 cuando se abre una nueva puerta a la investigación linfática con el hallazgo del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular específico (VEGFR) -3 para el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C) de las LEC por Kaipainen y sus colaboradores y también se inician las primeras investigaciones sobre LE (3).

Para entender mejor como se desarrolla el LE se cree necesaria una pequeña descripción anatómica y fisiológica.

El sistema linfático es un sistema unidireccional que se extiende a lo largo de todo el organismo en forma de red, paralelo al sistema cardiovascular. Está compuesto por los vasos y órganos linfáticos por los que circula la linfa desde los diferentes órganos y

tejidos hasta desembocar en el torrente sanguíneo a nivel de los troncos venosos del cuello (4).

El sistema linfático está compuesto por:

- Vasos linfáticos: Se inician en los capilares linfáticos que están formados por LEC, que dejan un espacio entre ellas por donde la luz del capilar y el líquido intersticial están en contacto, dándoles gran permeabilidad para la entrada de líquido intersticial y macromoléculas. Los capilares linfáticos están conectados con los colectores linfáticos que llevan la linfa de los capilares a los ganglios y de estos a otros colectores para finalizar en los troncos linfáticos, su membrana basal está más desarrollada y contienen válvulas, que permiten el flujo unidireccional de la linfa e impiden su retroceso. A nivel de las extremidades se diferencian dos ramas la superficial y la profunda (5).
- Conductos linfáticos: tenemos dos, el derecho que recoge la linfa de la extremidad superior derecha, la mitad derecha de la cabeza, cuello y tórax y el torácico que recoge la del resto del organismo. Ambos desembocan en el ángulo yugulo-subclavio derecho e izquierdo, respectivamente (5).
- Órganos linfáticos: Su principal función es la inmunológica, son el timo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a mucosas (6).
- Linfa: Líquido similar a la sangre pero sin hematíes. Está compuesto por proteínas de alto peso molecular, células inmunológicas, bacterias y lípidos procedentes del intestino. Diariamente el organismo produce entre 2 y 4 litros. La linfa que proviene del intestino delgado se denomina quilo (5).

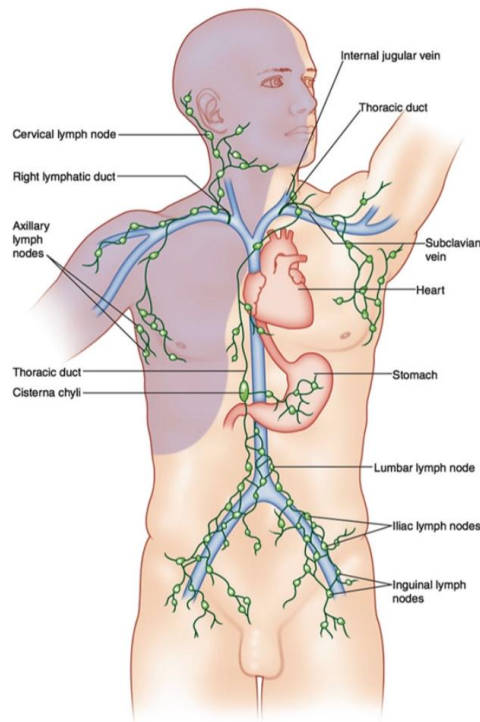


Ilustración 1: Sistema Linfático

Las funciones (4) del sistema linfático son:

- Circulatoria y homeostática del tejido intersticial: el fluido intersticial que sale de los capilares arteriales es drenado en un 90% por los capilares venosos y en un 10% por los linfáticos. Los capilares linfáticos facilitan la entrada, por gradiente de presiones hidrostática y osmótica, de células y moléculas, que por su tamaño no pueden pasar a la circulación sanguínea, desechos celulares y líquido.
- Metabólica: Los lípidos procedentes de la digestión se transportan en quilomicrones y lipoproteínas desde el intestino delgado al conducto torácico y de ahí al torrente sanguíneo.
- Sistema de defensa física e inmunológica: activan la respuesta inflamatoria e inmune mediante los linfocitos y los anticuerpos, para impedir la propagación de infecciones y tumores.

Una disfuncionalidad del sistema linfático se traducirá en una situación patológica, si es debida a la interrupción de los vasos, bien por un agente externo o por una malformación, estaremos delante de un LE.

En la actualidad, el LE afecta a 140-250 millones de personas en todo el mundo (7). Según un estudio realizado en Londres (8) 1,33 personas por cada 1000 habitantes padecen LE. Földi (9) consideró que 4,5 millones de alemanes lo padecían. Otro estudio llevado a cabo por Petlund (10) en Europa Occidental mostraron una prevalencia de 1,44 por 1000 habitantes.

A pesar de los datos mostrados, el LE es, a día de hoy, una enfermedad poco conocida, y los recursos utilizados para su tratamiento son insuficientes o inadecuados.

El LE se caracteriza por los siguientes signos y síntomas en la zona afectada: pesadez, entumecimiento, hinchazón, piel tensa y debilitada, limitación del movimiento, hormigueo y pérdida de sensibilidad, sensación de calor con o sin enrojecimiento, sensación de cansancio, debilidad y/o dolor (11) .

La sintomatología varía y va en aumento dependiendo el grado o estadio en el cual se encuentre el desarrollo del LE. En el año 2013 The International Society of Lymphology (12) realizó un consenso para determinar el estadio y grado de severidad en los pacientes con LE:

Estadio	Descripción Clínica
0	Estado de inflamación latente o subclínica no evidente a pesar del transporte linfático deteriorado. Puede existir durante meses o años.
I	Edema con fovea que disminuye o desaparece con la elevación de la zona afecta, no existe fibrosis.
II precoz	La elevación del miembro no reduce el edema, la fovea es manifiesta.
II tardío	No deja fovea ya que la fibrosis del tejido es cada vez más evidente.
III	Elefantiasis, edema irreversible con fibrosis, esclerosis en la piel y tejido celular subcutáneo.

Tabla 1. Estadaje de los linfedemas de la International Society of Lymphology

Según su etiología (13), el LE se clasifica en primario y secundario:

- El linfedema primario está causado por una alteración genética del sistema linfático, que puede manifestarse desde el nacimiento o en edades más tardías, en algunos casos relacionada con el VEGFR-3. Afecta a los vasos linfáticos o los ganglios, provocando una hipoplasia, aplasia o incompetencia funcional. Se estima que mundialmente hay una prevalencia baja, de 1/10.000 a 1/33.000, dependiendo del estudio. Entre las patologías que desencadenan linfedema primario destacan el Síndrome de Turner, el Síndrome de Noonan, la alteración de Proteus, la Enfermedad de Milroy y la Enfermedad de Meige.
- El linfedema secundario se desencadena por una lesión, obstrucción o infiltración de los vasos o nódulos linfáticos por tratamientos del cáncer (cirugías de vaciamiento ganglionar, radioterapia y quimioterapia), obesidad, traumatismos, infección venosa crónica, cirugía ortopédica, picadura de mosquito portador de la Filaria, etc. La prevalencia del linfedema secundario es mucho mayor que la del primario, siendo la filariasis la causa más frecuente que desencadena el linfedema en el mundo, afectando a unos 120 millones de personas, mayoritariamente en países tropicales. Por esta razón la OMS (14) ha elaborado guías de erradicación, prevención y tratamiento. En cambio, en los países desarrollados la causa principal son las neoplasias, siendo uno de los más frecuentes, el secundario a cáncer de mama (15).

Para evitar el progreso del LE es importante conocer y prevenir los factores de riesgo principales implicados en su desarrollo, que pronosticaran su evolución y severidad por un agravamiento de los signos y síntomas, son: la resección de un elevado número de ganglios, el uso de tratamientos quirúrgicos o radioterápicos invasivos y la obesidad. Sobre ellos es necesario actuar para prevenir y realizar un diagnóstico precoz para minimizar el desarrollo y la evolución del LE (11).

Otros factores de riesgo secundarios son: la predisposición genética, la edad, la raza africana-americana, la disminución de la movilidad en la zona afectada, el sedentarismo, los traumas en la extremidad afectada, la inflamación y afecciones crónicas en la piel, la compresión externa de los linfáticos por tumores, los viajes en avión y los viajes a zonas endémicas de filariasis (11).

A día de hoy, el tratamiento del LE se centra en dos pilares, el conservador y el quirúrgico.

El tratamiento conservador (16)(17), que se centra en disminuir o retrasar el edema y evitar las infecciones, consiste en:

- Medidas higiénicas: comprenden unas recomendaciones para el cuidado de la piel y la disminución del riesgo de sufrir lesiones en la zona afectada.
- Medidas dietéticas: es importante el mantenimiento de un peso saludable y una dieta baja en grasas, con un aporte normal de proteínas, carbohidratos, fibra y vitaminas y minerales.
- Terapia descongestiva del linfedema: está constituida por drenaje linfático manual, vendaje multicapa, prendas de contención, cinesiterapia, ejercicios respiratorios y compresión neumática intermitente.
- Tratamiento médico: Se centra en la reducción del volumen y el tratamiento de complicaciones. Los fármacos utilizados son los antibióticos, antifúngicos y antiparasitarios para el tratamiento y profilaxis de infecciones y corticoides para tratamiento de eczema cutáneo de forma tópica. Otros fármacos usados para la reducción de volumen son los diuréticos, las benzopironas o el selenio. Todos ellos deben ser pautados por un facultativo teniendo en cuenta sus efectos secundarios y las complicaciones que pueden causar.

El tratamiento quirúrgico (18)(19), que por el requerimiento de un alto nivel de especialización no se realiza en todo el mundo, engloba:

- Cirugía reductora: liposucción vibratoria para reducir el tejido adiposo hipertrófico.
- Derivaciones linfático venosas: supermicrocirugía que consiste en la anastomosis de un vaso linfático funcionante con una vénula con el objetivo de redirigir la linfa al torrente sanguíneo sin pasar por el conducto torácico.
- Transferencia ganglionar: Autotransplante de ganglios funcionantes a la zona donde han sido resecaados por la cirugía o la radioterapia.

Al igual que el LE es todavía una patología desconocido en la rama de la medicina y sin un consenso claro respecto a su abordaje, ocurre lo mismo para la nutrición y la dietética. Hasta la fecha, podemos decir que está suficientemente probado que el control de peso y la dieta equilibrada influyen favorablemente en el desarrollo del LE (17).

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los estudios existentes sobre distintos abordajes nutricionales que favorezcan la reducción de los signos y síntomas, con la finalidad de llegar a un consenso y establecer unas pautas dietéticas específicas para el LE. La investigación se centrará en tres puntos básicos para la disminución del edema: 1) Influencia de la nutrición sobre la obesidad, factor de riesgo que favorece el LE, 2) Influencia de la nutrición en el volumen de linfa circulante y 3) Influencia de la nutrición en los cambios histológicos que se producen en la zona o el miembro afectado por LE.

## 2. OBJETIVOS

### a) Objetivo general

Elaborar unas pautas dietéticas que puedan influir en el pronóstico de pacientes con LE

### b) Objetivos específicos

- Revisar guías nutricionales sobre LE.
- Realizar búsqueda bibliográfica sobre la influencia de la nutrición en la obesidad como factor de riesgo que favorecen el LE.
- Realizar búsqueda bibliográfica sobre la influencia de la nutrición en el volumen de linfa circulante.
- Realizar búsqueda bibliográfica Influencia de la nutrición en los cambios histológicos que se producen en la zona o el miembro afectado por LE.
- Proponer instauración de dieta en grupo de pacientes con linfedema para comprobar efectividad.



### 3. METODOLOGÍA

Inicialmente, se realizó revisión de las guías nutricionales sobre LE publicadas para la población general mediante búsqueda en google.

A continuación, para alcanzar los objetivos de investigación propuestos se ha creído conveniente la búsqueda bibliográfica siguiente:

#### 3.1. Estrategia de búsqueda:

La estrategia utilizada en este trabajo ha consistido en una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Cochrane plus Y Scopus. Se ha recurrido a estas bases de datos por estar en el listado del Instituto de ciencias de la Salud como las más fiables. Esta búsqueda se ha basado en la localización de artículos que incluyeran en el título o en el "Abstract" diferentes palabras clave combinadas con los operadores booleanos AND y OR.

La investigación se realizará en tres bloques:

a) Linfedema y obesidad. Estrategia de búsqueda:

**(lymphedema[Title/Abstract]) AND (BMI[Title/Abstract] OR obes\*[Title/Abstract])**

Se realizó una revisión de la literatura sobre la asociación clínica de obesidad y LE. Se buscaron artículos que identifican la obesidad o el índice de masa corporal (IMC) como factor de riesgo de desarrollar LE en general y artículos que analizan los efectos de intervenciones, como la pérdida de peso o modificaciones de la dieta, en el LE. También se buscaron estudios clínicos que analizaran los efectos de la obesidad en la función del sistema linfático.

b) Linfedema y linfa. Estrategia de búsqueda:

**(lymphedema[Title/Abstract]) AND (LCT[Title/Abstract] OR lipid[Title/Abstract] OR fat[Title/Abstract] OR chylomicron\*[Title/Abstract])**

Después de analizar la composición y factores que modifican la linfa, se decidió realizar revisión de la literatura sobre la asociación entre lípidos y LE. Se buscaron artículos que relacionaran la ingesta de lípidos con el aumento de la linfa y de la incidencia del LE y artículos que analizaran los efectos de la dieta baja en grasas sobre el LE. También se buscaron estudios que analizaran la fisiología de transporte de lípidos de la digestión por el sistema linfático.

c) Linfedema y cambios histológicos. Estrategia de búsqueda:

**(lymphedema**[Title/Abstract]) AND **(inflammatory**[Title/Abstract] OR **antioxidant**[Title/Abstract]) AND **(diet**[Title/Abstract] OR **nutrient\***[Title/Abstract] OR **food**[Title/Abstract])

Se realiza búsqueda de la fisiopatología de los cambios que se producen a causa del estancamiento del líquido intersticial en los tejidos y miembros afectados, que causarán una inflamación crónica. Después de los estudios encontrados se decide realizar revisión de la literatura sobre la asociación de dieta y nutrientes anti-inflamatorios y LE.

### 3.2. Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos con el texto completo.
- Artículos relacionados con nutrición.
- Artículos en inglés o castellano.

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos relacionados únicamente con medicina.
- Artículos de estudio de un caso concreto.

### 3.3. Búsqueda y resultados en Pubmed

- a) Linfedema y la obesidad: después de aplicar los criterios de inclusión, se obtienen 270 artículos. Tras analizar los títulos y "Abstract" se seleccionaron 23 artículos.
- b) Linfedema y lípidos: se obtuvieron 192 artículos de los cuales se seleccionaron 6.
- c) Linfedema e inflamación: se obtuvieron 4 artículos, de los cuales solo 1 cumplía con los criterios de inclusión.

### 3.4. Búsqueda y resultados en Cochrane plus:

- a) Linfedema y obesidad: Se consiguen 10 resultados de los que se selecciona 1 artículo que coincide con Pubmed.

b) Linfedema y lípidos: Se obtienen 7 artículos de los cuales se selecciona 1 que coincide con Pubmed.

c) Linfedema y inflamación: No se obtiene ningún resultado.

### **3.5. Búsqueda y resultados en Scopus:**

a) Linfedema y obesidad: Se consiguen 701 resultados de los que se selecciona 24 artículos y 19 de ellos coinciden con Pubmed.

b) Linfedema y lípidos: Se obtienen 419 artículos de los cuales se selecciona 1 que coincide con Pubmed.

c) Linfedema y inflamación: Se obtienen 24 artículos de los cuales no se selecciona ninguno.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Guías nutricionales

En primer lugar, se inicia la búsqueda por las guías nutricionales ya publicadas. Se revisan las siguientes:

- Ehrlich, C. et al., *Lymphedema and Lipedema Nutritional Guide (20)*: Esta guía explica por qué la nutrición es una parte esencial del tratamiento y el autocuidado para el LE y el lipedema, qué comer y cómo cambiar el patrón de alimentación. También cubre vitaminas, minerales y suplementos que pueden ser beneficiosos. Contiene formas de aumentar la motivación y apoyo para cambiar hábitos de alimentación, planes de comidas y recetas de alimentos recomendados, una guía de compras, consejos de cocina y sugerencias para comer fuera de casa. Los autores incluyen expertos en tratamiento de linfedema y lipedema, investigación nutricional y cambio de comportamiento. Las recomendaciones se basan en la última investigación médica combinada con la experiencia clínica de los autores. Ehrlich centra su guía en la regulación de la linfa intestinal o quilo, para ello indica dieta baja en alimentos que tengan triglicéridos de cadena larga (TGL) y en conservar la integridad de la mucosa intestinal previniendo la inflamación, proponiendo la ingesta de alimentos que mejoren la microbiota intestinal y evitando tomar alimentos con gluten. Además, del intestino, presenta al hígado como un importante regulador de la linfa circulante, ya que la enfermedad del hígado graso, frecuente en la sociedad norteamericana, a causa de la dieta alta en grasas y azúcares, favorece el aumento del edema linfático. Y por último, indica dieta antiinflamatoria para el cáncer al considerar que el proceso inflamatorio con proliferación celular fibrosa y adiposa tiene similitud con el desarrollo del cáncer.
- 6º Consenso latinoamericano para el tratamiento del linfedema (21): Indican reducción en la ingesta de grasas saturadas y de grasas trans contenidas en los alimentos procesados, ya que, la composición de la linfa varía de acuerdo a la grasa que se ingiere debido a que el 80% de la linfa de todo el organismo deriva del intestino delgado y del hígado. Encuentran evidencia, a partir de trabajos científicos, que las grasas libres y saturadas aumentan notablemente en el linfedema. Además las grasas saturadas están íntimamente ligadas a procesos inflamatorios que influirán en la remodelación del tejido graso. Se indican que los productos metabólicos del EPA (ácido eicosapentaenoico, ácido graso poli insaturado esencial de la serie omega 3) tienen efectos antiinflamatorios que

serían eficaces para el tratamiento del Linfedema, además de la reducción de la ingesta de sodio, evitar la retención hídrica, dieta diurética. La restricción fundamental se limita al agregado de sal a los alimentos y evitar productos concentrados, conservas o precocinados.

- ADPLA. Guía de Nutrición. Hábitos alimenticios saludables en el cuidado del linfedema (22): La alimentación puede ayudar al mantenimiento del peso saludable y a la prevención de la inflamación en exceso de los miembros tanto superiores como inferiores. La alimentación se basará en una dieta variada rica en frutas, verduras, cereales integrales, legumbres y frutos secos, sin olvidar beber agua de forma abundante, en cambio, el consumo de alimentos ricos en proteína de origen animal, alimentos refinados, ricos en azúcar, ricos en grasa saturada y trans, o ricos en sodio, pueden colaborar en el empeoramiento del linfedema.
- SERMEF y Capítulo Español de Flebología y Linfología. Orientación Diagnóstica y Terapéutica del Linfedema (16): Se incide en la importancia que los pacientes con linfedema mantengan un peso saludable. La necesidad de proteínas es la misma que para la población general, entre 0,8-1g/kg/día para un adulto, al igual que el aporte energético de carbohidratos, que debe ser entre 50-60% y de fibra entre 20-30 g al día. Se recomienda una dieta baja en grasa mejora el linfedema teniendo especial atención en cubrir las dosis de las vitaminas liposolubles: a, d, e y K. El consumo de agua debe estar alrededor de los 1.000-1.500 ml/día.

## 4.2 Resultados bibliométricos

Estudio	País/Base de datos	Elemento nutricional	Resultados
Yoon, J. et al., 2018, <i>Lymphat Res Biol</i>	EEUU/Pubmed	IMC	La obesidad abdominal se ha de considerar un factor agravante del LE en el CM al igual el IMC elevado
Zou, L., 2018, <i>Breast Cancer</i>	Japón/Pubmed/Scopus	IMC	El IMC junto con la disección ganglionar axilar, la cantidad de ganglios positivos, el tipo de cirugía y la mastectomía son factores de riesgo del desarrollo de LE relacionado con el CM.
Ribeiro, A., 2017, <i>The Breast</i>	Brasil/Pubmed/Scopus	Obesidad	Las mujeres diagnosticadas de CM y sometidas a radioterapia axilar, obesas, que desarrollaron seroma, se trataron con quimioterapia en la extremidad afectada y con enfermedad avanzada tienen mayor riesgo de LE.
Nguyen, T., 2017, <i>Ann Surg Oncol</i>	EEUU/Pubmed/Scopus	IMC	La tasa de LE relacionada con CM es más alta en pacientes que reciben quimioterapia, radiación, con

				disección ganglionar axilar, enfermedad avanzada y IMC mayor.
<b>Kuroda, K., 2017, BMC Womens Health</b>	Japón/Pubmed/Scopus	IMC		En las neoplasias ginecológicas son factores de riesgo de desarrollar LE el IMC>25 kg/m <sup>2</sup> , la linfadenectomía pélvica o paraaórtica, la formación de linfoquistes y la radioterapia.
<b>Gencay, A., 2016, J Breast Heal</b>	Turquía/Pubmed	Obesidad		La edad avanzada, el bajo nivel educativo, la obesidad, el tamaño del tumor, el número de ganglios positivos y la radioterapia son factores de riesgo de desarrollar LE en el CM.
<b>Fu, M., 2015, J Pers Med</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	Obesidad Sobrepeso		La obesidad y el sobrepeso tiene influencia sobre el nivel del líquido linfático y el volumen de las extremidades en LE de pacientes con CM.
<b>Das, N., 2015, J Cancer Surviv</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	IMC		Las supervivientes de CM con un IMC>25 que toman Tamoxifeno tienen mayor riesgo de LE.
<b>Greene. A., 2015, Plast Reconstr Surg</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	Obesidad		En los obesos con IMC>60 se desarrolla LE en extremidades inferiores ya que el sistema linfático se vuelve disfuncional.
<b>Togawa, K., 2014, Breast Cancer Res</b>	EEUU/Pubmed/Scopus/Cochrane plus	IMC		Los pacientes con CM que se han sometido a una cirugía extensa o una disección extensa de los ganglios linfáticos, o que tienen un IMC elevado, deben controlarse de cerca para detectar y tratar el LE.
<b>Mehrara, B., 2014, Plast Reconstr Surg</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	Obesidad		La obesidad afecta la capacidad de transporte linfático y la función linfática deteriorada promueve la deposición adiposa. Esta asociación proporciona un mecanismo para el desarrollo del linfedema primario en individuos superobesos y un mayor riesgo de linfedema en pacientes obesos.
<b>Boughey, J., 2014, Ann Surg Oncol</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	IMC		El riesgo de desarrollar LE de mama se relaciona con la cirugía axilar, el aumento de IMC, la ubicación de la incisión y la biopsia quirúrgica.
<b>Jammallo, L., 2013, Breast Cancer Res Treat</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	IMC		El IMC>30 preoperatorio y la grandes fluctuaciones de peso postoperatorias durante el tratamiento del CM tienen mayor riesgo de LE.
<b>Ugur, S., 2013, Lymphat Res Biol</b>	Turquía/Pubmed/Scopus	Obesidad		La obesidad, la disección de los ganglios linfáticos axilares, la radioterapia posoperatoria, la infección de la herida, la historia de linfangitis y la duración del drenaje axilar son factores de riesgo de LE en el CM.
<b>Huang, H., 2012, Breast Care</b>	China/Pubmed/Scopus	IMC		El IMC, el estado de los ganglios linfáticos y la radioterapia fueron los factores de riesgo del LE entre las pacientes posmenopáusicas chinas

				con CM que se sometieron a una mastectomía radical.
<b>Ben Salah, H., 2012, Cancer/Radiotherapy</b>	Túnez/Pubmed/Scopus	Obesidad		El riesgo de LE se correlaciono con obesidad, infección y un número de ganglios linfáticos extirpados por encima de 10 en pacientes tratadas de CM.
<b>Ahmed, R., 2011, Breast Cancer Res</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	Obesidad		En el Iowa Women's Health Study, la obesidad, la mala salud general y los marcadores de cáncer más avanzado fueron factores de riesgo para el LE.
<b>Ridner, S., 2011, Support Care Cancer</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	IMC		El IMC>30 previo al tratamiento de CM puede ser un factor de riesgo para el LE. Se desconoce si la reducción del IMC a <30 después del tratamiento proporcionaría una reducción del riesgo.
<b>García, A., 2011, Am J Phys Med Rehabil</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	Obesidad, HTA		Se ha documentado una alta incidencia de hipertensión arterial (HTA) y obesidad en pacientes con espina bífida que desarrollan LE.
<b>Soran, A., 2011</b>	EEUU/Pubmed	IMC		Los pacientes con baja incidencia de LE son más propensos a desarrollar LE si los factores predisponentes, como el IMC, están controlados deficientemente.
<b>Kwan, M., 2010, Arch Surg</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	Obesidad		El aumento del riesgo de LE en el CM se produce con la extirpación de los ganglios linfáticos y la obesidad, pero el estudio también apunta a un riesgo diferencial según la raza o la etnia.
<b>Meeske, K., 2009, Breast Cancer Res Treat</b>	EEUU/Pubmed/Scopus	Obesidad HTA		Se asocio el LE de brazo a edad joven, HTA, obesidad y extirpación de ganglios
<b>Shaw, C., 2007, Cancer</b>	Reino Unido/Pubmed	Disminución de peso		La pérdida de peso lograda mediante el asesoramiento dietético para reducir el consumo de energía puede reducir significativamente el LE relacionado con el CM.
<b>Kibar, S., 2015, Turk J Phys Med Rehab</b>	Turquía/Scopus	IMC		Este estudio demostró que hubo una mayor proporción de prevalencia de LE en pacientes con CM que se sometieron a disección axilar nivel 3 y encontró que los factores de riesgo para el desarrollo de LE fueron la radioterapia axilar, la quimioterapia, el número de ganglios linfáticos metastásicos, edad e IMC.
<b>Savetsky, I., 2014, Am J Physiol Circ</b>	EEUU/Scopus	Obesidad		Los ratones obesos tienen una función linfática alterada al inicio del estudio que se amplifica por una lesión linfática.
<b>DiSipio, T., 2013, Lancet Oncol</b>	Australia/Scopus	Obesidad Sobrepeso		29 estudios cumplieron los criterios de inclusión para la evaluación de los factores de riesgo. Los factores de riesgo con un alto nivel de evidencia fueron cirugía extensa y sobrepeso u obesidad.

<b>Paskett, E., 2012, J Clin Oncol</b>	EEUU/Scopus	Obesidad Sobrepeso	El ejercicio y la actividad física y la biopsia del ganglio centinela reducen el riesgo, y el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de LE en pacientes con cáncer.
<b>Helyer, L., 2010, Breast</b>	Canada/Scopus	IMC	El desarrollo de LE dentro de los 2 años de la cirugía de CM se asocia con el IMC del paciente y esto debe considerarse en el asesoramiento preoperatorio.
<b>Gousopoulos, E., 2017, Eur Surg Res</b>	Suiza/Pubmed	Dieta alta en grasas	Los resultados indican que el aumento de la adiposidad en lugar de las influencias dietéticas determina la predisposición o severidad del LE en ratones con LE en cola.
<b>Ryu, E., 2016, Support Care Cancer</b>	Corea/Pubmed	IMC Perfiles lipídicos Fosfolípidos séricos	Las supervivientes de CM con LE tenían niveles elevados de AGPI totales, de índices de actividad de desaturación de ácidos grasos y de AA / EPA en los fosfolípidos séricos.
<b>Blum, K., 2014, PloS ONE</b>	Suiza/Pubmed	Dieta alta en grasas	La dieta alta en grasas se asoció con un deterioro de la función de los vasos linfáticos, como lo demuestra la reducción de la frecuencia de contracciones y la disminución de la respuesta a la estimulación mecánica.
<b>Vuorio, T., 2014, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology</b>	Filandia/Pubmed	Lipoproteínas	Se muestra una nueva asociación entre los vasos linfáticos dañados, el metabolismo de las lipoproteínas y el aumento de la aterogénesis.
<b>Shaw, C., 2007</b>	Reino Unido/ Pubmed/Cochrane plus	Dieta reducida en energía Dieta baja en grasas	La pérdida de peso, ya sea por la ingesta de energía reducida o la dieta baja en grasas, parece ser útil en el tratamiento del linfedema relacionado con el cáncer de mama
<b>Soria, P., 1994, Angiology</b>	España/Pubmed /Scopus	Dieta baja en triglicéridos de cadena larga.	Dos pacientes que padecían LE unilateral idiopático de miembro inferior fueron tratados con una dieta en la que los triglicéridos de cadena larga se restringieron drásticamente y disminuyeron el perímetro de sus extremidades.
<b>Ayaz, M.,</b>	Turquía/Pubmed	Selenio	El selenito de sodio actúa como un antioxidante y antiinflamatorio que ha demostrado tener efectos beneficiosos en varias condiciones patológicas como el LE.

Tabla 2. Artículos de revisión bibliográfica

### 4.3 Resultados del tema de estudio

Con el fin de llegar a una mejor interpretación de los resultados y para facilitar la comprensión, la presentación de los resultados se ha organizado en función de los objetivos establecidos para este estudio.



#### 4.3.1 Linfedema y obesidad

La influencia de la obesidad en el LE está descrita en numerosos artículos en los últimos 10 años. La mayor parte de los estudios que encontramos están relacionados con el LE secundario al CM. La razón por la que esto sucede es la incidencia de CM tan elevada.

En la búsqueda bibliográfica, se encuentran 18 artículos que demuestran que la obesidad es un factor de riesgo del desarrollo LE en las pacientes con CM. En ellos también se indican otros factores que pueden influir, siendo la obesidad siempre uno de los factores desencadenantes principales. Otros factores en orden de importancia son: el número de ganglios extirpados, la disección ganglionar axilar, la radioterapia, la quimioterapia, el tipo de cirugía, la enfermedad avanzada, la edad, la infección y seroma postoperatorios, el tiempo que se llevo el drenaje, la raza, la hipertensión arterial, el estado de salud general, el tratamiento con tamoxifeno y el tipo de incisión.

Los estudios que relacionaron la obesidad como factor de riesgo de desarrollar LE en pacientes con CM por orden de publicación son:

- Zou et al. (23), estudio prospectivo durante 2 años en el que analizan 387 mujeres intervenidas por CM. Se estudia la incidencia de LE en 1,3, 6, 12, 18 y 24 meses después de la cirugía, siendo a los 24 meses 32,5% de las mujeres diagnosticadas. Se analizan diferentes factores de riesgo que pueden favorecer su desarrollo: IMC, tipo de patología, tipo de disección ganglionar axilar, nº de ganglios linfáticos positivos, estadificación postoperatoria N y TNM, abordaje quirúrgico, radioterapia y quimioterapia. De todos ellos se concluye que el tipo de disección ganglionar axilar, la radioterapia, la mastectomía radical modificada, el nº elevado de ganglios axilares positivos y el IMC son los factores de riesgo más relevantes. Es un estudio limitado por el tamaño de la muestra.
- Ribeiro et al. (24), estudio de cohortes en 946 mujeres que fueron sometidas a disección ganglionar axilar durante 10 años de seguimiento. Se evalúa la incidencia de LE, y se analizan características sociodemográficas y clínicas. La incidencia acumulada de LE fue de 41,1%. Las mujeres que tuvieron mayor afectación fueron las sometidas a radioterapia axilar y quimioterapia, obesas, que hicieron seroma postoperatorio y con enfermedad avanzada.

- Nguyen et al. (25), estudio de cohortes en 1794 mujeres con CM seguidas durante 10 años. 36.5 % desarrollaron LE, de ellas el 75% fue durante el primer año y el 90% durante los 3 años. Se analizaron varias variables, presentando un mayor riesgo de favorecer LE: IMC elevado, disección ganglionar axilar, radioterapia, quimioterapia y estadio avanzado de la enfermedad.
- Gencay et al. (26), estudio de 84 mujeres sometidas a cirugía por CM, de ellas un 40,5% presentaron LE. Se evaluaron diferentes variables, de todas ellas las que presentaron mayor influencia en el desarrollo de LE fueron la edad, IMC, el período amplio entre la fecha de la cirugía y el estudio, el nº de ganglios metastásicos y la radioterapia. En cambio, la ocupación, nivel de educación bajo, el estado civil, el brazo dominante, tipo y estadio de CM, cirugía, quimioterapia o terapia hormonal no tuvieron una relevancia importante.
- Fu et al. (27), estudio prospectivo de 140 mujeres 12 meses después de ser sometidas a cirugía por CM. Se investiga la relación entre obesidad y nivel de líquido linfático. Se concluye que la obesidad, IMC>30, influye significativamente en el LE. No se puede afirmar si la pérdida de peso después de la cirugía disminuirá la incidencia de LE o mejorará el diagnóstico, por lo que se dan unas pautas para el mantenimiento del peso.
- Das et al. (28), estudio de 199 mujeres con LE, se asocian diferentes factores de riesgo (IMC, ejercicio físico) y tratamiento (cirugía, extirpación de ganglio centinela, disección ganglionar axilar, quimioterapia). La incidencia de LE fue mayor en la mujeres tratadas con Tamoxifeno y con IMC>25.
- Kibar et al. (29), estudio transversal en el que participan 190 mujeres tratadas de CM con disección ganglionar axilar nivel 3. Se registraron las características sociodemográficas y clínicas de todos los pacientes y se evaluó la presencia de LE. El estudio demostró que hubo un mayor incidencia de LE, 41.5%, en las pacientes que fueron sometidas a radioterapia axilar, quimioterapia, tuvieron un elevado nº de ganglios metastásicos, edad e IMC elevados.
- Togawa et al. (30), estudio de cohortes de 666 mujeres diagnosticadas de CM. Se evaluaron factores relacionados con el CM y el tratamiento, sociodemográficos, comorbilidades, IMC, factores hormonales y factores de estilo de vida. Se concluye que se han de controlar más de cerca, para detectar y tratar precozmente el LE, las mujeres sometidas a cirugía o disección

ganglionar axilar extensa y con IMC alto. Faltarán más estudios para incluir también la quimioterapia y la hipertensión arterial.

- Boughey et al. (31), estudio prospectivo de 144 mujeres que se sometieron a cirugía conservadora de la mama y la incidencia de LE en la mama. De ellas 58 desarrolló LE y este se asoció con la cirugía axilar, el aumento de IMC, la ubicación de la incisión y la biopsia quirúrgica previa.
- Ugur et al. (32), estudio de 455 mujeres operadas de CM, de las que el 27% fueron diagnosticadas de LE durante los 53 meses que duró. Los factores de riesgo más importantes relacionados fueron la obesidad, la disección ganglionar, la radioterapia, la infección de la herida, la linfangitis y el tiempo de llevar el drenaje.
- DiSipio et al. (33), revisión y metaanálisis sobre la incidencia de LE después del CM, se analizaron 72 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y se concluyó que 1 de cada 5 mujeres que sobrevive al CM desarrolla LE, también se analizaron estudios sobre los factores de riesgo, 29 fueron seleccionados, los factores de riesgo que tuvieron un mayor nivel de evidencia fueron la cirugía extensa y el sobrepeso u obesidad.
- Huang et al. (34), estudio de 126 mujeres postmenopáusicas con CM y con mastectomía radical. De ellas 42,9% tenían LE. Fueron factores de riesgo el IMC, el nº de ganglios linfáticos extirpados y la radioterapia.
- Ben Salah et al. (35), estudio retrospectivo de 222 mujeres tratadas de CM en un período de 10 años. Se investiga la frecuencia y los factores que promueven el LE. El LE apareció en el 23% de los casos en un promedio de 14 meses. Los factores de riesgo significativos fueron obesidad, infección y más de 10 ganglios linfáticos extirpados.
- Paskett et al. (36), revisión bibliográfica de CM y LE, se incluyeron 60 estudios sobre las causas, la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida. Concluye que la actividad física y la biopsia del ganglio centinela reducen el riesgo, en cambio, el sobrepeso y la obesidad lo aumentan. Para tener datos más concluyentes se necesita más investigación sobre las causas, la prevención y el efecto en la calidad de vida, además de la necesidad de un consenso sobre las definiciones, las medidas y un tratamiento adecuado y de acceso rápido.

- Ahmed et al. (37), estudio de 1287 mujeres con CM con o sin LE, se recogen datos mediante encuesta de diferentes variables relacionadas con el tratamiento, el CM, la salud, el estilo de vida (raza, ocupación, educación, estado civil, salud general, fumadoras, ingesta de alcohol, ejercicio, HTA, diabetes, IMC, circunferencia de cintura y cadera) y características del LE. La obesidad, la mala salud general y los marcadores de cáncer más avanzados fueron los factores de riesgo de desarrollar LE.
- Soran et al. (38), estudio de casos y controles, se analizan 51 pacientes con LE y 126 controles. Se les dividió en grupos según los factores de riesgo coincidentes, IMC, nivel de uso de la mano e infección, siendo el grupo con mayor incidencia de LE el que tenía IMC>25, uso elevado de la mano afectada e infección.
- Kwan et al. (39), estudio prospectivo de cohortes en el que participan 133 mujeres supervivientes de CM con duración de 20,9 meses. Se investiga la incidencia de LE, los factores demográficos, estilos de vida y clínica asociada. Concluye que el riesgo de padecer LE aumenta con la extirpación de ganglios linfáticos y la obesidad, existiendo un riesgo diferencial según la raza.
- Helyer et al. (40), estudio prospectivo de los predictores de LE de brazo en 137 pacientes con biopsia de ganglio centinela con o sin disección ganglionar axilar. Se realizaron controles de la extremidad durante 24 meses. Al concluir el estudio solo 11.6 % tenían LE. Se recogieron las siguientes variables: edad, tamaño del tumor, nº de ganglios afectados, quimioterapia e IMC. El LE se relacionó con IMC elevado principalmente. Por tanto, se aconseja asesoramiento preoperatorio.
- Meeske et al. (41), estudio que diferencia el riesgo de LE según la raza, participan 271 mujeres blancas y 223 negras. Concluye que el riesgo no varía según la raza, en cambio si varía según el IMC, la TA o el uso de la biopsia del ganglio centinela.

También se encontraron tres estudios que analizaron la relación entre LE en el CM y el IMC a partir del cual se desarrolla con mayor incidencia y la influencia del volumen de la circunferencia abdominal. En el primero, Jammallo et al. (42) analizan el IMC y el volumen de la extremidad superior en 787 mujeres, deduciendo que el IMC preoperatorio  $\geq 30$  influye en el desarrollo postquirúrgico del LE, en cambio, si el IMC

está entre 25-30 no. Al igual que un IMC elevado también influyen las grandes fluctuaciones de peso postoperatorias, por lo cual se cree importante el control e intervención temprana en las pacientes con mayor riesgo para poder garantizar un tratamiento óptimo.

En el segundo estudio, Ridner et al. (43) examinaron 138 pacientes con CM durante 30 meses, realizando mediciones sucesivas del brazo, al igual que en el estudio anterior se observa una mayor incidencia de LE en las paciente con  $IMC \geq 30$ . Los autores instan a la realización de investigaciones futuras para demostrar la hipótesis que la disminución del  $IMC < 30$  reduce el riesgo de LE.

En el tercer estudio, Yoon et al. (44) realizan un estudio de 33 mujeres con LE relacionado con CM, en el cual se valora la incidencia de IMC y la grasa abdominal elevados en las pacientes con LE. Como resultado se observa que tanto el  $IMC > 25$   $kg/m^2$  como la grasa visceral abdominal de más 70  $cm^2$  en pacientes con normopeso se correlaciona con circunferencia del brazo aumentada. Los autores indican que las causas por las que la obesidad puede aumentar la incidencia de LE secundario podrían ser la dificultad para curar las heridas después de la cirugía, debido al retraso de la cicatrización debido a la necrosis grasa, la infección secundaria, la linfagitis regional o la obstrucción linfática.

Únicamente se encontró un artículo en el que se estudia la hipótesis de si la dieta para reducir el peso puede disminuir el LE en pacientes con CM. Shaw et al. (45) propusieron a 21 mujeres con LE relacionado con CM una dieta para reducir el peso que se monitorizó durante 12 semanas. Los resultados que se obtuvieron fueron reducción significativa del volumen del brazo edematoso junto con reducción de peso corporal e IMC. Dichos resultados se vincularon con la idea de que la obesidad aumenta el riesgo de infección y reduce el bombeo muscular aumentando la sintomatología del LE, mientras que una disminución de la grasa del brazo gracias a la dieta favorece la eliminación de la linfa y aumenta la efectividad de las terapias de compresión.

Además del CM existen otras patologías que pueden desencadenar secundariamente LE, como son otros tipos de cáncer que en su tratamiento quirúrgico precisan disección ganglionar, traumatismos u otras patologías.

Kuroda et al. (46) realizó estudio de cohortes en el que participan 264 mujeres diagnosticadas de cáncer ginecológico, que comprende el útero cervical, el cuerpo uterino y los ovarios, y cuyo tratamiento principal es la cirugía con linfadenectomía

pélvica y/o paraaórtica, la quimioterapia y la radioterapia. El LE de la extremidad inferior es una complicación frecuente en el postoperatorio tiene una incidencia en los 10 años siguientes de 47,7%. De los factores de riesgo estudiados se concluye que las mujeres que tenían un IMC>25, se les había practicado disección ganglionar, radioterapia y tenían formación de linfoquistes eran más propensas a presentar LE. Kuroda también estudio el efecto de unas hierbas medicinales chinas, gorisan, saireito y goshajinkigan, por sus propiedades diuréticas y antiinflamatorias, sobre el LE, sin llegar a poder demostrar su eficacia.

Garcia et al. (47) realizó estudio de 240 pacientes con espina bífida que sufren LE secundario a la parálisis muscular. Se estudiaron diferentes causas que se pudieran asociar y la obesidad y la HTA tuvieron una alta incidencia.

En la búsqueda bibliográfica también se encontró la relación que tiene la obesidad con el desarrollo de LE no como factor de riesgo sino como complicación secundaria al exceso de peso.

Greene et al. (48) realizaron estudio de 51 pacientes con un IMC>30 que no tenían ninguna causa potencial de desarrollar LE, a los que se les practicó linfoescintigrafía para valorar la función linfática normal o anormal, y se comparó con las variables de sexo, edad, IMC, historial de pérdida de peso y comorbilidades. Al final del estudio concluyeron que puede existir un umbral entre IMC 50 y 60 en el que la función linfática de las extremidades inferiores se vuelve anormal. En cuanto a si la pérdida de peso después de aparecer LE puede cambiar esta condición, no se pudo aclarar ya que, normalmente no se diagnostica LE antes de la disminución de peso y en algunas ocasiones el LE puede ser secundario a la cirugía bariátrica de reconstrucción y no a la obesidad. Se plantean diferentes hipótesis para explicar el desarrollo del LE: se produce un aumento de linfa en las piernas al mismo tiempo que la deambulación y contracción muscular para transportar líquido disminuye, la vasculatura linfática se vuelve disfuncional cuando el tamaño de la extremidad aumenta y/o la inflamación por exceso de tejido subcutáneo adiposo puede destruir los vasos linfáticos.

Mehrara et al. (49), realizaron una revisión de los estudios que relacionan obesidad y LE y los mecanismos celulares que puede ser responsables de esta relación. En ella se evidencia la relación recíproca, ya que la obesidad afecta al transporte linfático y la función linfática deteriorada produce acumulación de líquido intersticial, que producirá inflamación y promoverá la deposición fibroadiposa. En esta revisión también se describe como la deposición de grasa producirá la proliferación e hipertrofia de los

adipocitos locales que estarán crónicamente inflamados e infiltrados por macrófagos y linfocitos, que conllevará a la producción de citoquinas inflamatorias que aumentarán el riesgo de tumores malignos. Al igual que el estudio se plantea la hipótesis para una futura investigación encaminada a evidenciar que la pérdida de peso puede prevenir el LE.

#### 4.3.2. Linfedema y lípidos

La linfa se forma en su mayor parte en el tracto gastrointestinal, más del 50%, una dieta alta en grasas puede hacer multiplicar por 10 el volumen normal de linfa circulante con la consecuente contribución al edema en otras partes del cuerpo que pueden estar afectadas por LE (50).

La importancia de los lípidos ingeridos en la dieta para el LE se debe a que el sistema linfático es el medio de transporte de los quilomicrones, compuestos por triglicéridos de cadena larga, fosfolípidos y colesterol, que pasan de la luz intestinal al sistema linfático, ya que por su tamaño no pueden ser absorbidos por los capilares sanguíneos (51).

La búsqueda en las diferentes bases de datos aportó un gran número de artículos, pero la gran mayoría estaban relacionados con tratamientos médicos. De los estudios seleccionados la evidencia científica es baja ya que son muestras de población pequeñas o están hechos en animales.

Gousopoulos et al. (52) realizaron estudio en ratones a los que se les alimentó con dieta alta en grasas durante 6 semanas, posteriormente se indujo LE en cola y se comparó la evolución con un grupo control al que también se indujo LE. Ambos grupos presentaron igual nivel de deposición de tejido fibro-adiposo, aunque el grupo sometido a dieta alta en grasas mostró una mayor infiltración de macrófagos. Por tanto, este estudio indica que el aumento de la adiposidad causada por el LE es lo que aumenta su severidad y la dieta no influye.

Ryu et al. (53) analizaron y compararon la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos séricos entre los grupos de pacientes con diversos grados de LE. Partieron de la base que el LE tanto en humanos como en ratones parecía tener un metabolismo de lípidos alterado y podría tener cambios en la composición de ácidos grasos. Se examinaron los niveles de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), ácido araquidónico (AA)-omega 6/ ácido eicosapentaenoico (EPA)-omega 3 y el índice de actividad desaturasa, todos relacionados con afecciones inflamatorias, junto con los ácidos

grasos fosfolípidos individuales. Los pacientes con LE habían aumentado el porcentaje de AGPI, la relación AA / EPA y la actividad de la desaturasa de ácidos grasos de cadena larga en comparación con los pacientes sin LE. Por ello, creen que se debería investigar si la modificación de las dietas en supervivientes de CM con riesgo de LE en un intento de modular la composición de ácidos grasos de fosfolípidos podría reducir el incidencia.

Blum et al. (54) investigan cómo la dieta alta en grasas administrada a ratones influye en la función linfática. La dieta se asoció con un deterioro de la función de los vasos linfáticos debido al aumento del peso corporal y a la dilatación de los vasos linfáticos colectores. Por tanto no queda demostrado que la dieta alta en grasas por si sola influya en el LE al igual que la obesidad.

Vuorio et al. (55) estudian los efectos de la alimentación con alto contenido de grasa en los lípidos séricos y la formación de ateroma en modelos de ratón con LE. Los vasos linfáticos no solo son necesarios para la absorción de lípidos del intestino, sino que pueden tener efectos sistémicos sobre los niveles circulantes de lipoproteínas, reacciones inflamatorias en tejidos periféricos y aterosclerosis. Los ratones a los que se les ha provocado un LE desarrollaron colesterol plasmático más alto con una dieta alta en grasas de tipo occidental en comparación con los controles. La creciente evidencia sugiere que los vasos linfáticos juegan un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas. En el estudio se muestra que la deficiencia de vasos linfáticos afecta los niveles de colesterol y triglicéridos y acelera el desarrollo de la aterosclerosis en ratones. La comprensión adicional de las funciones linfáticas en el metabolismo de las lipoproteínas podría revelar nuevas vías para el tratamiento de enfermedades vasculares.

Shaw et al. (56) realizaron un estudio con 64 mujeres con LE relacionado con CM. Se dividieron en 3 grupos y se les administró una dieta diferente durante 24 semanas: dieta para reducir peso mediante ingesta de energía reducida, dieta baja en grasas sin cambios en la ingesta de energía y grupo control. Se realizaron medidas del brazo antes y después del tratamiento dietético. Los resultados fueron pérdida de peso en los dos grupos a dieta y reducción del edema del brazo. No se pudo saber si la reducción de volumen se debió solo a la reducción de peso o si también influyó la dieta baja en grasas. Escasez de evidencia por pocas participantes y no poder constatar seguimiento correcto de la dieta.



Soria et al. (57) realizaron una comparativa entre dos pacientes con LE de extremidad inferior, a las dos se les administro una dieta baja en triglicéridos de cadena larga. Una de ellas perdió peso y volumen de la extremidad afectada. La otra no perdió peso pero sí volumen de la extremidad afectada. La dieta se considera difícil de aplicar por diversas dificultades: incumplimiento debido a la disminución de sabores, inconveniente de compensar con triglicéridos de cadena media ya que hay un límite de ingesta y la reducción drástica de las grasas puede traer deficiencias nutricionales especialmente en las vitaminas liposolubles. El estudio abría grandes expectativas para investigaciones futuras.

#### 4.3.3. Linfedema e inflamación

La estasis del líquido linfático producirá una inflamación crónica en el miembro afectado por LE, con la que coexisten el daño tisular y los intentos de reparación en los que se formará la fibrosis y el acúmulo de tejido adiposo. Esta inflamación causará infiltración de macrófagos y linfocitos, destrucción de tejidos y intentos de reconstrucción del tejido dañado con tejido conectivo, con proliferación de vasos y sobre todo con fibrosis.

Una vez producido el daño en el sistema linfático, el inicio del proceso inflamatorio no está del todo claro, puede tener un inicio temprano o tardío, depende probablemente de la predisposición genética del individuo, por esta razón a veces pequeñas lesiones pueden causar las mismas manifestaciones que disecciones ganglionares masivas (58).

El proceso inflamatorio partirá del estancamiento del líquido intersticial que producirá la activación de los macrófagos, que iniciaran el proceso de eliminación de microbios y reparación tisular. Los macrófagos producirán especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, citoquinas y factores de crecimiento como VEGF-C. A continuación, algunos de estos productos inducirán a la producción de colágeno por parte de los fibroblastos o la angiogénesis, que contribuirán a la formación de fibrosis (59).

Los linfocitos T (1) también darán una respuesta inmune a esta inflamación, es característicos que en su superficie se exprese el receptor CD4 que dará un factor colaborador o helper, estas células T helper se clasifican en 2 tipos:

- Células T helper Tipo 1: participan en las reacciones de respuesta a la inflamación aguda y ayudan a defenderse contra los patógenos bacterianos produciendo citoquinas como el interferon gamma.
- Células T helper Tipo 2: dan respuesta inmunitaria a los parásitos y promueven la fibrosis tisular en otros sistemas orgánicos produciendo citoquinas profibróticas como interleucina 4, interleucina 3 y factor de crecimiento transformante beta 1.

Los mecanismos que regula la deposición adiposa son poco conocidos, aunque en estudios recientes se define por una anomalía en el gen Prox-1 (60) y por la secreción de la interleucina 6 (61) que es un importante regulador de las células adiposas.

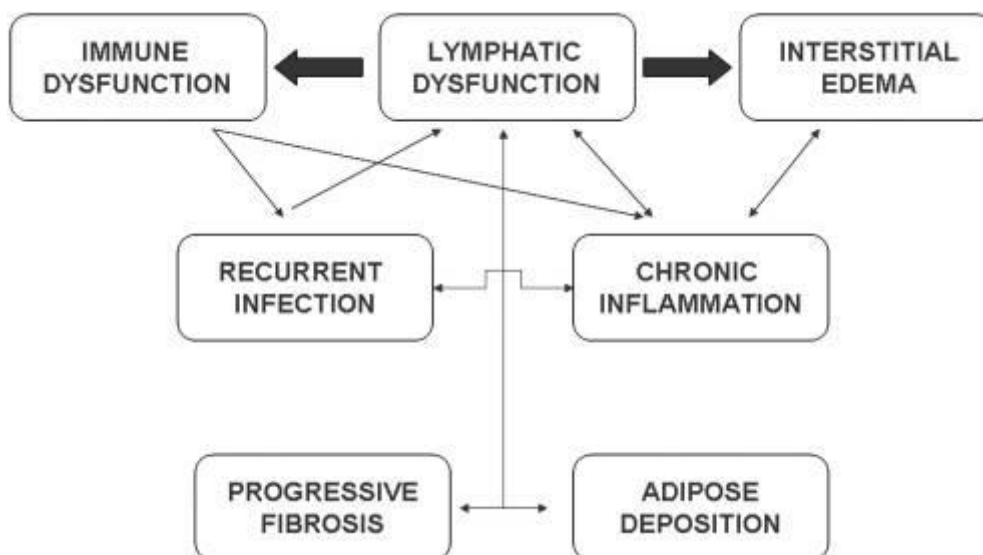


Figura 2. Representación esquemática de la secuencia patogénica del LE.

Para intentar atenuar los efectos de la inflamación crónica se puede intervenir a través de la dieta, con la finalidad de controlar los factores desencadenantes y reguladores de la inflamación, que en este caso serán la fibrosis y deposición adiposa. Una dieta anti-inflamatoria podría beneficiar la mejora de la sintomatología.

Al realizar búsqueda no se encuentra ningún estudio que relacione los dos conceptos. Únicamente se recoge el estudio de Ayaz et al. (62), que relaciona el efecto antiinflamatorio del Selenio con el LE, como ya se indica en la pauta farmacológica del tratamiento médico.

## 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El sistema linfático ha sido poco estudiado históricamente y durante mucho tiempo se ha considerado una extensión del sistema cardiovascular. Aún en la actualidad quedan dudas sobre su funcionamiento y el origen genético que están por investigar. Por tanto, con su patología ocurre lo mismo. Además de ser el gran desconocido, nos encontramos con la dificultad de que no existe una especialidad médica que lo englobe, ya que, según su funcionalidad tiene un componente vascular, otro digestivo y otro inmunológico, y en los últimos años también es tratado por la cirugía plástica (2).

Pero en las últimas décadas debido al aumento de incidencia del CM en la mujer, se le ha empezado a prestar más atención, ya que efecto secundario del tratamiento es el LE en el brazo de la mama afectada. Al mismo tiempo que la esperanza de vida aumenta en este tipo de cáncer también ha ido en aumento los casos de LE que traen consigo unas consecuencias físicas, psicológicas y emocionales crónicas que hacen que disminuya la calidad de vida de la mujer (24).

Actualmente, 1 de cada 8 mujeres desarrollarán CM a lo largo de la vida. La detección precoz gracias a los programas de cribaje población, instaurados por las políticas sanitarias actuales, han favorecido el aumento del índice de supervivencia a un 80% durante los primeros 5 años en países desarrollados y del 60% en países en desarrollo. La detección precoz ha beneficiado en que los tratamientos sean menos agresivos y que conlleven menos complicaciones y comorbilidades posteriores (24).

Por tanto, la incidencia de LE relacionado con CM también ha disminuido a un 29% (24), pero continúa existiendo un número de pacientes afectadas muy elevado. Es por ello que los profesionales sanitarios han dirigido muchos esfuerzos a averiguar qué factores de riesgo favorecen su desarrollo, y se plasma en el gran número de estudios que hay al respecto.

Parece probada la influencia de la obesidad y el IMC elevado como factor de riesgo del LE en el CM (36). Pero sorprende la falta de estudios que evidencien el efecto que tiene la reducción de peso en la incidencia o disminución de los síntomas del LE una vez instaurado, cuando también hemos podido ver que las terapias compresivas son poco efectivas cuando hay exceso de grasa.

Al igual, que es destacable la falta de estudios que relacionen obesidad con el LE primario o con otro tipo de LE secundario que no sea el CM.

Interesante el estudio (44) que relaciona LE y grasa abdominal, ya que el volumen del abdomen está relacionado con el síndrome metabólico (obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y proinflamación), que consiste en varias patologías que presentan una inflamación crónica, aunque la muestra incluyó poco participantes, abre una puerta a la investigación de la influencia del LE en el desarrollo de otras patologías inflamatorias, como ya se ha trabajado en algunos estudios (63).

Destacable el estudio (48) que indica que el umbral de IMC para desarrollar LE es entre 50-60 kg/m<sup>2</sup>. Cuando vemos que en la sociedad actual el índice de obesidad va en aumento. Quedaría pendiente saber si el sistema linfático se puede restablecer con la disminución de peso.

En cuanto al LE y los lípidos no se ha encontrado evidencia de que exista influencia debido a la escasez de estudios y a la poca demostración irrefutable. Entre los encontrados se podría decir, pero sin asegurar científicamente, que la disfunción linfática dificulta la absorción de lípidos, que pasan al sistema linfático en los quilomicrones, en los estudios (53) (55) se produce aumento de los niveles de colesterol, AGPI y fosfolípidos.

De los estudios que aplican la dieta baja en grasas en grupos con LE (52) (54) (56) (57), no resulta evidente que la reducción del volumen de la extremidad sea por la dieta debido a la escasez de la muestra y a las dudas sobre el correcto seguimiento en la dieta en algunos casos.

En cuanto a LE e inflamación, tampoco se encuentra evidencia que la dieta antiinflamatoria pueda influir en el desarrollo del LE. Únicamente se obtiene como resultado relacionado un estudio que indica que el Selenio (62), por su efecto antiinflamatorio, disminuye el LE. Ello se correlaciona con las pautas de tratamiento médico farmacológico (16) que indican administración de Selenio en algunos casos de LE.

Debido a la inexistencia de bibliografía que evidencie la influencia de nutrientes y alimentos en el LE, se decide realizar pautas dietéticas en base a los estudios de fisiopatología publicados en los que se describe el desarrollo del LE y los factores que influyen en su evolución.

Se concluye que la dieta adecuada para disminuir los signos y síntomas de LE ha de ser:

- Restrictiva en lípidos: Aportarán un 20% del total de la energía necesaria, teniendo en cuenta el aporte de vitaminas liposolubles, por si es necesaria suplementación. El % de ácidos grasos según el tipo:
  - Ácidos grasos saturados: 4%, en el aceite de coco, carnes, leche y derivados lácteos.
  - Ácidos grasos monoinsaturados: 12%, en el aceite de oliva y frutos secos.
  - Ácidos grasos poliinsaturados: 4%, en frutos secos, pescado azul y soja. La relación omega6:omega3 será 5:1.
  - Ácidos grasos trans: 0, se restringirá totalmente los alimentos envasados y precocinados.
- Dieta anti-inflamatoria: El LE es una inflamación crónica que progresa hacia la fibrosis y la deposición adiposa por tanto se puede beneficiar de la dieta antiinflamatoria. Las características de este tipo de dietas se corresponden con la dieta mediterránea y la de Okinawa. Existen investigaciones (64) que comparan la ingesta dietética de carbohidratos con bajo índice glucémico, dieta rica en fibra y grasas provenientes de ácidos grasos monoinsaturados y AGPI, magnesio, carotenoides y flavonoides con análisis de marcadores de inflamación como proteína C reactiva, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, e indican una disminución modesta en dichos marcadores. La influencia de los patrones dietéticos mediterráneos y de Okinawa como dietas antiinflamatoria (65) ha surgido pues del conocimiento cada vez mayor sobre los efectos proinflamatorios y antiinflamatorios de los alimentos.

Por proximidad, nos acogeremos a los beneficios de la dieta Mediterránea, que ha demostrado sobrados efectos en la disminución de la adiposidad, de la resistencia a la insulina, de la dislipemia aterogénica, de la HTA, de la inflamación y oxidación y del síndrome metabólico (66).

Como características generales de la dieta Mediterránea (65):

- ✓ Elevado consumo de verduras y frutas.

- ✓ Proteína proveniente del pescado y legumbres.
- ✓ Cereales integrales.
- ✓ Lácteos bajos en grasa.
- ✓ Grasas: aceite de oliva virgen extra y frutos secos.

### **Pautas dietéticas para el Linfedema**

- Tipo de dieta: dieta anti-inflamatoria con restricción de lípidos.
- Necesidades energéticas: Se adecuarán a la edad, actividad física e IMC de la paciente, teniendo en cuenta la reducción de energía si requiere normalizar su peso.
- Necesidades de nutrientes:
  - Lípidos: 20 %, que procedan del pescado azul por su alto contenido en omega 3, aceite de oliva y semillas de lino, chía y nueces.
  - Proteínas: 15% que provengan de pescado y de vegetales como legumbres o quinoa. Se restringirá la procedencia de origen animal.
  - Hidratos de Carbono: 65%: que vengan de cereales de grano entero.
- Alimentos:
  - Frutas y verduras de temporada, se tomarán en todas las comidas en variedad de colores.
  - Lácteos: se restringirá su consumo y si se toman serán desnatados.
  - Otros: té, hierbas y especias.

## 6. APLICABILIDAD Y NUEVAS LÍNEAS DE BÚSQUEDA

La intervención a través de la dieta en los factores desencadenantes o reguladores de la inflamación constituye una importante vía de investigación para poder comprender y atenuar los efectos del LE. Por tanto, se cree conveniente realizar una propuesta de intervención en la población que iría dirigida a Unidades de Linfedema de diferentes hospitales, por tal de valorar la eficacia de las pautas propuestas y así poder dar respuesta a los interrogantes surgidos.

### Propuesta de planificación:

- 1) Búsqueda de grupo de población con LE
- 2) Aplicabilidad en población con LE.
  - a. Se realizará valoración nutricional, historia clínica, ponderal y dietética, y del nivel de actividad para adecuar pautas dietéticas a patologías subyacentes.
  - b. Se entregará planificación dietética semanal
  - c. Se realizará seguimiento semanal durante 3 meses, en caso de buen seguimiento dietético cada 2 semanas, donde se entregará menú semanal, se comprobará seguimiento de la dieta y se realizará control del peso.
  - d. Se realizará medición del diámetro de miembros afectados en diferentes puntos al inicio y cada 2 semanas.
- 3) Análisis de datos.
- 4) Se contará con la dificultad de analizar la dieta por la influencia que pueden tener los estilos de vida en el desarrollo de la sintomatología y la necesidad de cumplimiento de las medidas higiénicas de cuidados y conservación del miembro afectado por LE además de unas pautas de actividad física.
- 5) Conclusiones

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hespe G, Nitti M, Mehrara B. Pathophysiology of Lymphedema. In: Brorson H, Greene A, Slavin S, editors. *Lymphedema : presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer; 2015. p. 9–18.
2. Ferrandez J-C. *El sistema linfático : historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas*. Editorial Médica Panamericana; 2006.
3. Choi I, Lee S, Hong Y-K. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012 Apr 1;2(4):a006445.
4. Galindo A, Serrano F. Anatomía y Fisiología del Sistema Linfático. In: Ibáñez V, editor. *Libro Blanco sobre la Patología Venosa y Linfática. Capítulo Español de Flebología y Linfología*; 2017. p. 251–4.
5. Maclellan RA. The Lymphatic System. In: Greene A, Slavin S, Brorson H, editors. *Lymphedema : presentation, diagnosis, and treatment*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 3–7.
6. Palomo I, Pereira J, Koenig C. Células y Órganos del Sistema Inmune. In: Palomo I, Ferreira A, Sepúlveda C, Roseblatt M, Vergara U, editors. *Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica*. Talca- Chile: Editorial Universidad de Talca; 2009. p. 53–86.
7. Greene A. Epidemiology and Morbidity of Lymphedema. In: Greene A, Slavin S, Brorson H, editors. *Lymphedema : presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer; 2015. p. 33–44.
8. Moffatt C, Franks P, Doherty D et al. Linfedema: Un Problema de Salud Subestimado. *QJM*. 2003;96:731–8.
9. Földi M. The neglected vascular system--4,5 million Germans suffer from lymphedema. *MMW Fortschr Med*. 2004 Jan 22;146(3–4):23–4.
10. Petlund C. Prevalence and incidence of chronic lymphedema in a western European country. *Prog Lymphology*. 1990;12:391–4.
11. Puigdemívol C, Sánchez M, Amurrio L. Linfedema. In: Ibáñez V, editor. *Libro Blanco sobre la Patología Venosa y Linfática. Capítulo Español de Flebología y Linfología*; 2017. p. 271–82.
12. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013 Mar;46(1):1–11.
13. Crespo P, Puigdemívol C. Clasificación. In: *Guía de Orientación Diagnóstica y*



- Terapéutica del Linfedema. Capítulo Español de Flebología y Linfología; 2017. p. 15–9.
14. OMS | Filariasis linfática [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/es/>
  15. Cormier J, Askew R, Mungovan K, Xing Y, Ross M, Armer J. Lymphedema beyond breast cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5138–49.
  16. Alonso B, Puigdellivol C, Forner I, Ruiz R, Miguel C, Anguera M. Tratamiento Conservador. In: Guía de Orientación Diagnóstica y Terapéutica del Linfedema. Capítulo Español de Flebología y Linfología; 2017. p. 67–96.
  17. Anguera M, Ruiz R, Garcia-Madrid C, Puigdellivol C. Tratamiento Conservador. In: Ibáñez V, editor. Libro Blanco sobre la Patología Venosa y Linfática. Capítulo Español de Flebología y Linfología; 2017. p. 307–13.
  18. Masià J, Pons G, Nardulli M, Rodríguez E. Tratamiento Quirúrgico. In: Ibáñez V, editor. Libro Blanco sobre la Patología Venosa y Linfática. Capítulo Español de Flebología y Linfología; 2017. p. 315–9.
  19. Pons G, Crespo P. Tratamiento quirúrgico. In: Guía de Orientación Diagnóstica y Terapéutica del Linfedema. Capítulo Español de Flebología y Linfología; 2017. p. 97–106.
  20. Ehrlich C, Iker E, Herbst K, Kahn L, Sears D, Kenyon M, et al. Lymphedema and Lipedema Nutrition guide. San Francisco: Lymph Notes; 2015. 333 p.
  21. Ciucci JL. Linfología. 6º Consenso latinoamericano para el tratamiento del linfedema. In Buenos Aires; 2017.
  22. Lorente E. Guía de Nutrición: Hábitos alimenticios saludables en el cuidado del linfedema. ADPLA Asociación de personas con linfedema en Aragón, editor.
  23. Zou L, Liu F, Shen P, Hu Y, Liu X, Xu Y, et al. The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer*. 2018 May 3;25(3):309–14.
  24. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *The Breast*. 2017 Dec;36:67–73.
  25. Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Chevillat AL, Boughey JC. Breast Cancer-Related Lymphedema Risk is Related to Multidisciplinary Treatment and Not Surgery Alone: Results from a Large Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct 1;24(10):2972–80.
  26. Gencay Can A, Eksioğlu E, Bahtiyarca ZT, Aytul Cakci F. Assessment of Risk Factors in Patients who presented to the Outpatient Clinic for Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Breast Heal*. 2016 Jan 7;12(1):31–6.

27. Fu M, Axelrod D, Guth A, Fletcher J, Qiu J, Scagliola J, et al. Patterns of Obesity and Lymph Fluid Level during the First Year of Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *J Pers Med*. 2015 Sep 3;5(3):326–40.
28. Das N, Baumgartner RN, Riley EC, Pinkston CM, Yang D, Baumgartner KB. Treatment-related risk factors for arm lymphedema among long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2015 Sep 26;9(3):422–30.
29. Kibar S, Dalyan Aras M, Ünsal Delialioğlu S, Füsün KÖSEOĞLU B, Kibar S. A Cross-sectional Study Examining the Risk Factors Associated with Lymphedema and its Prevalence in Breast Cancer Patients after Level 3 Axillary Lymph Node Dissection. *Turk J Phys Med Rehab*. 2015;6161:36–4436.
30. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J, Neuhouser ML, Imayama I, Baumgartner KB, et al. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2014 Aug 22;16(4):414.
31. Boughey JC, Hoskin TL, Cheville AL, Miller J, Loprinzi MD, Thomsen KM, et al. Risk Factors Associated with Breast Lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr 12;21(4):1202–8.
32. Ugur S, Arıcı C, Yaprak M, Mesci A, Arıcı GA, Dolay K, et al. Risk Factors of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2013 Jun;11(2):72–5.
33. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):500–15.
34. Huang H-P, Zhou J-R, Zeng Q. Risk Factors Associated with Lymphedema among Postmenopausal Breast Cancer Survivors after Radical Mastectomy and Axillary Dissection in China. *Breast Care*. 2012 Dec;7(6):461–4.
35. Ben Salah H, Bahri M, Jbali B, Guermazi M, Frikha M, Daoud J. Lymphœdème du membre supérieur après traitement du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Apr;16(2):123–7.
36. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2012 Oct 20;30(30):3726–33.
37. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, Folsom AR. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. NIH Public Access; 2011 Dec;130(3):981–91.
38. Soran A, Wu W-C, Dirican A, Johnson R, Andacoglu O, Wilson J. Estimating the Probability of Lymphedema After Breast Cancer Surgery. *Am J Clin Oncol*. 2010 Nov;34(5):1.

39. Kwan ML, Darbinian J, Schmitz KH, Citron R, Partee P, Kutner SE, et al. Risk Factors for Lymphedema in a Prospective Breast Cancer Survivorship Study. *Arch Surg*. 2010 Nov 15;145(11):1055.
40. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCreedy D. Obesity is a Risk Factor for Developing Postoperative Lymphedema in Breast Cancer Patients. *Breast J*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2010 Jan;16(1):48–54.
41. Meeske KA, Sullivan-Halley J, Smith AW, McTiernan A, Baumgartner KB, Harlan LC, et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat*. Springer US; 2009 Jan 24;113(2):383–91.
42. Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC, et al. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(1):59–67.
43. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011 Jun 16;19(6):853–7.
44. Yoon JA, Shin YB, Shin MJ, Yun RY, Kim KY, Song YS, et al. An Assessment of the Relationship Between Abdominal Obesity and the Severity of Upper Extremity Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2018 Jun 5;1–6.
45. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1868–74.
46. Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K, et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2017 Dec 25;17(1):50.
47. Garcia AM, Dicianno BE. The Frequency of Lymphedema in an Adult Spina Bifida Population. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011 Feb;90(2):89–96.
48. Greene AK, Grant FD, Slavin SA, Maclellan RA. Obesity-Induced Lymphedema: Clinical and Lymphoscintigraphic Features. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Jun;135(6):1715–9.
49. Mehrara BJ, Greene AK. Lymphedema and obesity: is there a link? *Plast Reconstr Surg*. NIH Public Access; 2014 Jul;134(1):154e–160e.
50. Alexander JS, Ganta VC, Jordan PA, Witte MH. Gastrointestinal lymphatics in health and disease. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol*. NIH Public Access; 2010 Sep;17(4):315–35.

51. Biesalski H, Grimm P. Lípidos. In: *Nutrición Texto y Atlas*. Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 84–115.
52. Gousopoulos E, Karaman S, Proulx ST, Leu K, Buschle D, Detmar M. High-Fat Diet in the Absence of Obesity Does Not Aggravate Surgically Induced Lymphoedema in Mice. *Eur Surg Res*. 2017;58(3–4):180–92.
53. Ryu E, Yim SY, Do HJ, Lim J-Y, Yang EJ, Shin M-J, et al. Risk of secondary lymphedema in breast cancer survivors is related to serum phospholipid fatty acid desaturation. *Support Care Cancer* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Sep 4 [cited 2018 Jun 15];24(9):3767–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-016-3197-z>
54. Blum KS, Karaman S, Proulx ST, Ochsenbein AM, Luciani P, Leroux J-C, et al. Chronic High-Fat Diet Impairs Collecting Lymphatic Vessel Function in Mice. Hogan B, editor. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e94713.
55. Vuorio T, Nurmi H, Moulton K, Kurkipuro J, Robciuc MR, Ohman M, et al. Lymphatic Vessel Insufficiency in Hypercholesterolemic Mice Alters Lipoprotein Levels and Promotes Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jun 1;34(6):1162–70.
56. Shaw C, Mortimer P, Judd P. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007 May 15;109(10):1949–56.
57. Soria P, Cuesta A, Romero H, Martínez FJ, Sastre A. Dietary Treatment of Lymphedema by Restriction of Long-Chain Triglycerides.
58. Rockson SG. Secondary Lymphedema: Is it a Primary Disease? *Lymphat Res Biol*. 2008 Jun;6(2):63–4.
59. Ghanta S, Cuzzzone DA, Torrisi JS, Albano NJ, Joseph WJ, Savetsky IL, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. American Physiological Society; 2015 May 1;308(9):H1065-77.
60. Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, Johnson NC, Witte MH, Boyd K, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nat Genet*. 2005 Oct 18;37(10):1072–81.
61. Cuzzzone DA, Weitman ES, Albano NJ, Ghanta S, Savetsky IL, Gardenier JC, et al. IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2014 May 15;306(10):H1426–34.
62. Ayaz M, Dalkilic N, Bariskaner H, Tuncer S, Demirel I. Gender-dependent effects of selenite on the perfused rat heart. *Biol Trace Elem Res*. 2007 Jun;116(3):301–9.

63. Jones D, Min W. An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Dis Res*. Elsevier; 2011 Jul;2(3):141–52.
64. Galland L. Diet and Inflammation. *Nutr Clin Pract*. 2010 Dec 7;25(6):634–40.
65. Ricker MA, Haas WC. Anti-Inflammatory Diet in Clinical Practice: A Review. *Nutr Clin Pract*. Wiley-Blackwell; 2017 Jun 28;32(3):318–25.
66. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutr*. 2009 Sep 18;12(9A):1607.