

Determinación de Frecuencia de Resonancia de Linfa como fundamento para posible tratamiento no invasivo del Linfedema

**Sara Daniela Galeano Galeano
Miguel Esteban Mora Gonzalez**

**Universidad ECCI
Facultad de Ingenierías
Coordinación de Ingeniería Biomédica
Bogotá, D.C.
2021**

**Determinación de Frecuencia de Resonancia de Linfa como fundamento
para posible tratamiento no invasivo del Linfedema**

**Sara Daniela Galeano Galeano
Miguel Esteban Mora Gonzalez**

Trabajo de grado para optar al título de Ingeniero Biomédico

**Ricardo Jaramillo Diaz
Ing. Biomédico**

**Universidad ECCI
Facultad de Ingenierías
Coordinación de Ingeniería Biomédica
Bogotá, D.C.
2021**

Contenido

1.	Introducción.....	7
2.	Planteamiento del Problema.....	9
2.1.	Descripción del Problema.....	9
2.2.	Formulación del Problema.....	10
3.	Justificación.....	11
4.	Hipótesis.....	13
5.	Alcance.....	14
6.	Objetivos.....	15
6.1.	Objetivo General.....	15
6.2.	Objetivos Específicos.....	15
7.	Marco de Referencia.....	16
7.1.	Antecedentes.....	16
7.1.1.	Modelos Computacionales del Sistema Linfático y/o Linfedema.....	16
7.1.2.	Antecedentes de Efectos de las Vibraciones en el Cuerpo Humano.....	18
7.1.3.	Otras Tecnologías.....	19
7.1.4.	Investigaciones Basadas en Vibraciones en Frecuencia de Resonancia.....	19
7.2.	Marco Conceptual.....	22
7.2.1.	El Sistema Linfático.....	22
7.2.2.	Funciones del sistema linfático.....	26
7.2.3.	Linfedema.....	27
7.2.4.	Tratamientos.....	36
8.	Metodología.....	44
8.1.	Geometría para Acumulación de Linfa.....	44
8.2.	Caracterización Propiedades Físicas de Linfa.....	45
8.3.	Estudio Determinación Frecuencia de Resonancia de la Linfa.....	46
8.4.	Respuestas a la Frecuencia en Acústica Termo Viscosa.....	47
9.	Resultados.....	48
10.	Discusión.....	52
11.	Conclusiones.....	54
12.	Referencias Bibliográficas.....	55

Lista de Figuras

Figura 1. Modelo 3D de ganglio linfático modelado por (Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013).....	17
Figura 2. Gráfico base de la red del sistema linfático generado por (Tretyakova, Savinkov, Lobov, & Bocharov, 2018). El color rojo señala los vértices del gráfico; el negro se refiere a las aristas del gráfico. Escala de los ejes es en (cm).....	17
Figura 3. Modelo computacional de linfedema secundario presentado en (Eymard, y otros, 2017).	18
Figura 4. Estructuras para el estudio de frecuencia propia de glóbulo rojo. A. Estructura glóbulo rojo en Comsol. B. Estructura glóbulo rojo sumergido en liquido citosólico en Comsol. Tomado de (Venslauskas, 2015).	20
Figura 5. Resultados de los estudios de frecuencia propia en un glóbulo rojo por (Venslauskas, 2015). (A) Solido que contiene citosol. (B) Solido inmerso que contiene citosol.	21
Figura 6. Prototipo de brazalete vibratorio presentado por (Venslauskas, 2015)..	21
Figura 7. Estructura de vaso y capilar linfático. Unión de células endoteliales. Tomado de (Mukherjee, Hooks, & Dixon, 2018).	23
Figura 8. Estructura del ganglio linfático. Tomado de (Suami & Kato, 2018).	24
Figura 9. Ilustración de un linfagión. Tomado de (Margaris & Black, 2012).	25
Figura 10. Formación de linfa. Tomado de (Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T., 2016).....	26
Figura 11. Circulación de linfa en el sistema linfático paralelo al sistema cardiovascular. Tomado de (Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T., 2016).	27
Figura 12. Manifestaciones del linfedema primario. Tomado de (Greene A. , 2015)	28
Figura 13. Edema con fóvea. Tomado de (Greene A. K., History and Physical Examination, 2015).	30
Figura 14. Medidor de volumen. Tomado de (Brorson, Svensson, & Ohlin, Volume Measurements and Follow-Up, 2015)	31
Figura 15. MR de extremidad inferior con linfedema. T2-W saturadas de grasa (a) y T1-W saturadas de grasa, con realce de contraste (b). Imágenes coronales T1-W (c) y T2-W saturadas de grasa (d). Tomado de (Goyal, Chaudry, & Alomari, 2015).....	33
Figura 16. ICG de la extremidad inferior derecha muestra una captación y un drenaje normales del sistema linfático. La extremidad inferior izquierda muestra canales linfáticos funcionales por debajo de la rodilla bajo luz verde. Tomado de (Allen Jr. & Cheng, 2016).....	35
Figura 17. Linfogammagrafía de extremidades inferiores con Tc99. no muestra captación ni transporte en el sistema linfático y reflujo dérmico; mientras que la extremidad inferior izquierda muestra captación y flujo dinámicos con recogida de Tc99 radiomarcado en la cuenca del ganglio linfático inguinal izquierdo. Tomado de (Allen Jr. & Cheng, 2016).	36

Figura 18. Anastomosis linfático-venosa. (a) Anastomosis de ganglios linfáticos a venas. (b) Anastomosis de vasos linfáticos a venas. Tomada de (Gloviczki & Huang, 2018).	39
Figura 19. Anastomosis de vaso linfático a vena. (a) Anastomosis de vaso linfático a vena. (b) Injerto de vena autóloga entre los linfáticos. Tomado de (Gloviczki & Huang, 2018).	40
Figura 20. Derivaciones microquirúrgicas de los ganglios linfáticos a venas.	41
Figura 21. Posibles derivaciones de anastomosis de los ganglios linfáticos inguinales (ILN) a vena femoral (FV), extremo a extremo o extremo a lado. ...	41
Figura 22. Sitios donantes para VNLT. Tomado de (Hassani, Tran, Palmer, & Patel, 2020).	42
Figura 23. Proceso creación geometría para estudio de frecuencia de resonancia. Elaboración propia realizado en Comsol.	44
Figura 24. Comparación geometría creada (izquierda) con imagen de acumulación de linfa (derecha).	45
Figura 25. Malla para geometría creada. Elaboración propia en Comsol.	47
Figura 26. Presión acústica generada para 5029.6Hz. Elaboración propia en Comsol.	48
Figura 27. Respuestas físicas de la acumulación de linfa a 5027.6Hz. Superior: Forma del sólido. Inferior: Cambios de temperatura.	49
Figura 28. Respuestas físicas de la acumulación de linfa a 5031.5Hz. Superior: Forma del sólido. Inferior: Cambios de temperatura.	50
Figura 29. Respuestas físicas de la acumulación de linfa a 5027.7Hz. Superior: Forma del sólido. Inferior: Cambios de temperatura.	51

Lista de Tablas

Tabla 1. Mutaciones genéticas que pueden causar linfedema primario. Tomado de (Geoffrey E, Matthew D, & Babak J, 2015)	28
Tabla 2. Propiedades físicas de la linfa. Elaboración propia	46

Determinación de Frecuencia de Resonancia de Linfa como fundamento para posible tratamiento no invasivo del Linfedema

Resumen

El linfedema es una patología que genera la hinchazón progresiva por acumulación de linfa, afecta aproximadamente entre 140-250 millones de personas. Puede ser el resultado de trastornos congénitos (Linfedema primario) o adquiridos (Linfedema secundario). Una de sus causas es el estado avanzado de la filariasis linfática, generada por parásitos nematodos transmitidos por mosquitos que impacta a 40 millones de personas. Se ha reportado que genera complicaciones psicológicas, económicas y físicas, afectando la calidad de vida de la población mencionada. Los tratamientos son invasivos, presentan problemas de adaptación fisiológica, tienen un proceso complejo de selección de paciente y generan complicaciones físicas. La determinación de la frecuencia de resonancia de la linfa puede generar resultados que evidencien e impliquen el desdoblamiento y reducción del edema de linfa en zonas afectadas; puede ser el soporte de un posible nuevo tratamiento no invasivo para el linfedema basada en la exposición a ondas electromagnéticas.

En Comsol Multiphysics se diseñó una geometría de acumulación de linfa con las características físicas necesarias para la determinación de frecuencia de resonancia, con la frecuencia encontrada se evaluó respuestas en cambios de forma y temperatura. Se encontró una frecuencia de resonancia de linfa de 5029.6Hz; para la identificación de la respuesta en cuanto a forma y cambios de temperatura, se fijó esta frecuencia y el programa encontró respuestas para el rango de 5027.6-5031.5Hz. Los cambios de temperatura encontrados fueron mínimos y los cambios en la forma implican desplazamiento de linfa.

Se identificó que es necesario implementar o estudiar la respuesta a esta frecuencia en geometrías no idealizadas del sistema linfático o de una región anatómica en específico. Este trabajo encontró los primeros valores registrados de frecuencia de resonancia de la linfa, sugiere y puede ser fundamento para nuevas investigaciones en el tratamiento del linfedema basado en la irradiación, en el rango de frecuencias encontradas.

1. Introducción.

El linfedema es una patología que se caracteriza por un déficit entre la demanda de flujo linfático y la capacidad de la circulación linfática, que genera la hinchazón progresiva de las regiones afectadas del cuerpo y la inflamación crónica de los tejidos. Esta enfermedad afecta aproximadamente entre 140-250 millones de personas en todo el mundo.

Existen dos tipos de linfedema: el linfedema primario es congénito se da principalmente en niños y afecta aproximadamente a uno entre cien mil niños; el linfedema secundario, es principalmente el resultado del tratamiento del cáncer (cirugía o radioterapia) en el que los componentes funcionales del sistema linfático se eliminan parcialmente o se dañan, el riesgo global de linfedema después del tratamiento de cáncer tiene una malignidad del 15%.

Esta enfermedad a la fecha no tiene una cura definitiva, los tratamientos que existen reducen el edema, sin embargo, a largo plazo reaparece la enfermedad o nuevas complicaciones. Estos tratamientos son invasivos, presentan problemas de adaptación fisiológica (permeabilidad), tienen un proceso complejo de selección de paciente y generan complicaciones físicas.

Se establecieron dos tipos de tratamientos: quirúrgicos y no quirúrgicos. Entre los quirúrgicos los más comunes son el trasplante vascularizado de ganglio linfático (VLNT) que genera linfedema en extremidad donante; por otro lado, la anastomosis linfático-venosa (LVA) con problemas de permeabilidad. Los no quirúrgicos son masajes realizados por fisioterapeutas para aumentar el flujo linfático en algunos casos con segunda fase de terapia de compresión; se caracterizan por dolores fuertes debido a la compresión requerida para mejorar la circulación del paciente, también presenta limitaciones físicas debido al uso de prendas de compresión bajo medida. Es necesario identificar nuevas alternativas de tratamientos que reduzcan las implicaciones negativas mencionadas para el paciente con linfedema, por esto se plantea la determinación de la frecuencia de resonancia de la linfa como sustento para un tratamiento enfocado en irradiación electromagnética que disminuya específicamente invasividad y complicaciones físicas de los tratamientos actuales.

La determinación de la frecuencia de resonancia de un glóbulo rojo modelado en COMSOL Multiphysics permitió el diseño de un dispositivo vibratorio que genere el aumento de flujo sanguíneo en personas con déficit circulatorio en extremidad superior. También diferentes estudios han mencionado los beneficios de la terapia vibratoria de cuerpo completo en el aumento de flujo sanguíneo. Los modelos computacionales y matemáticos del sistema linfático y/o linfedema buscan comprender el flujo linfático en las diferentes estructuras del sistema, pero no se ha documentado modelos o simulaciones de interacción con algún tipo de radiación. Por lo anterior, este trabajo tiene como objetivo determinar mediante simulación en COMSOL Multiphysics el valor de frecuencia de resonancia de la linfa y su

respuesta a esta frecuencia en el mismo software, esto puede generar resultados que evidencien e impliquen el desdoblamiento y reducción del edema de linfa en zonas afectadas como soporte para nuevas investigaciones de un posible nuevo tratamiento no invasivo para el linfedema basado en la exposición a ondas electromagnéticas.

2. Planteamiento del Problema.

2.1. Descripción del Problema.

El linfedema es una patología que se caracteriza por la acumulación regional de cantidades excesivas de líquido intersticial. Se produce déficit entre la demanda de flujo linfático y la capacidad de la circulación linfática, caracterizado por la hinchazón progresiva de las regiones afectadas del cuerpo y la inflamación crónica de los tejidos. Puede ser el resultado de trastornos congénitos (Linfedema primario) o adquiridos (Linfedema secundario) (Rockson S. G., Lymphedema, 2001) (Jiang, Nicolls, Tian, & Rockson, 2017). Es una patología que afecta aproximadamente a 140-250 millones de personas en todo el mundo (Greene A. K., Epidemiology and Morbidity of Lymphedema, 2015). Una de sus causas es el estado avanzado de la filariasis linfática, generada por parásitos nematodos transmitidos por mosquitos que afecta a 40 millones de personas, en su mayoría mujeres (Joshi, 2018).

El linfedema primario, afecta aproximadamente a uno entre cien mil niños. En la población pediátrica su aparición se produce en la infancia (49,2%), la niñez (9,5%), la adolescencia (41,3%) y la edad adulta en el (19%) de los pacientes. Las extremidades inferiores están afectadas en el (91,7%) de los pacientes; el (50%) tiene linfedema unilateral y el (50%) tiene enfermedad bilateral (Greene A. , 2015).

El linfedema secundario, en su mayoría es resultado del tratamiento del cáncer (cirugía o radioterapia), en el que los componentes funcionales del sistema linfático se eliminan parcialmente o se dañan, lo que da lugar a un linfedema (Rockson, Keeley, Kilbreath, Szuba, & Towers, 2019). El riesgo global de linfedema después del tratamiento de cáncer tiene una malignidad del 15%. Se estima que el riesgo de linfedema después del tratamiento para los siguientes cánceres es: cabeza/cuello (4%), genitourinario (10%), melanoma 16 % (brazo 5 %, pierna 28%), ginecológico (20%), sarcoma (30%), mama (20-60%, dependiendo del tipo de estudio realizado) (Cormier, y otros, 2010) (Rockson, Keeley, Kilbreath, Szuba, & Towers, 2019).

Los tratamientos que existen no dan una cura definitiva; son invasivos y/o generan molestias psicológicas, económicas y físicas, que afectan la calidad de vida de la población descrita. Se han documentado diferentes impactos psicológicos negativos relacionados con esta patología, entre ellos se encuentran: angustia, ira, tristeza, síntomas depresivos, sensación de no ser escuchado, cambios indeseables en el estilo de vida, auto identidad negativa y perturbación emocional; además, impactos sociales negativos como: ámbitos de la marginación, ansiedad social y evasión, mala imagen corporal, preocupaciones sobre la sexualidad, falta de confianza en sí mismo, aislamiento social, percepción de abandono social, insensibilidad pública y falta de apoyo en el ambiente laboral (Ridner, 2009), (Fu, y otros, 2013) (Morgan, Franks, & Moffatt, 2005), (Cemal, Jewell, Albornoz, Pusic, & Mehrara, 2013), (McWayne & Heiney, 2005).

Económicamente, los pacientes se ven afectados ya que el tratamiento es costoso (Tina Shih, y otros, 2009), debido a que el número de profesionales que ofrecen específicamente servicios de salud en linfología es globalmente muy limitado (Schulze, Nacke, Gutenbrunner, & Hadamitzky, 2018). Los ingresos pueden disminuir y se hace necesario cambiar de trabajo debido a la atención y el tiempo que requiere el tratamiento. El manejo del tiempo es un problema, los pacientes deben hacer tiempo para las actividades de autocuidado de la salud. Físicamente, se señala que el dolor es una característica más común y dominante de lo que se cree. Los hallazgos indican que el dolor, el mal estado de la piel, el linfedema en la mano dominante y la reducción de la movilidad de las extremidades son factores que pueden provocar déficits en la calidad de vida humana (Cemal, Jewell, Albornoz, Pusic, & Mehrara, 2013).

2.2. Formulación del Problema.

¿Cómo hallar la frecuencia de resonancia de la linfa como fundamento teórico de un tratamiento alternativo para el linfedema que reduzca principalmente la invasividad y otras de las implicaciones negativas de los tratamientos actuales?

3. Justificación.

El linfedema es una enfermedad que la fecha no tiene una cura definitiva, los tratamientos que existen reducen el edema, sin embargo, a largo plazo reaparece la enfermedad o nuevas complicaciones. Se establecieron dos tipos de tratamientos: quirúrgicos y no quirúrgicos. Entre los quirúrgicos los más comunes son el trasplante vascularizado de ganglio linfático (VLNT) y la anastomosis linfático-venosa (LVA).

El VLNT, tiene como objetivo llevar tejido vascularizado y ganglios linfáticos sanos a los sitios afectados por linfedema. Estudios realizados sobre este procedimiento destacan la alta posibilidad que la extracción de los ganglios linfáticos de la ingle o la axila cause un linfedema en el sitio de extracción; las complicaciones en el sitio donante incluyen: linforrea, linfocele, seroma, dolor en el lugar, retraso en la curación de la herida, e infección. Una de las complicaciones más temidas es el linfedema iatrogénico en la extremidad ipsilateral al sitio del donante, puede ocurrir lesión de las estructuras aledañas de cada sitio donante. Las complicaciones en el lugar receptor incluyen la infección de la herida, el retraso en el cierre de la herida, el cierre parcial, pérdida de injerto de piel (cuando corresponda), y un prolongado edema de colgajo. En un procedimiento microquirúrgico de colgajo, los colgajos de los ganglios linfáticos están en riesgo de complicaciones trombóticas y total pérdida de la cobertura (Tourani, Taylor, & Ashton, 2016) (Raju & Chang, 2015) (Gould, Mehrara, Neligan, Cheng, & Patel, 2018).

La adecuada selección del paciente es importante para obtener mejores resultados, entre los criterios de selección se encuentra, haber cumplido con los tratamientos conservadores (no quirúrgicos). Los candidatos deben optimizar la pérdida de peso antes de la operación, poseer un sistema venoso competente en la extremidad de interés, y estar libre de infección activa en el momento de la cirugía (Paek, Baylan, Becker, & Nguyen, 2018), lo anterior limita el número de personas que pueden acceder a este procedimiento.

LVA, se define como derivación del líquido linfático hacia el sistema venoso a través de una o más anastomosis de los canales linfáticos de una extremidad afectada hacia el sistema de drenaje venoso, permitiendo la creación de un desvío fisiológico del líquido linfático antes de llegar a la zona de obstrucción. Se han planteado preocupaciones de que el LVA puede fallar después de dos o tres años debido al reflujo venoso y/o no ser concluyente por problemas de permeabilidad, dado que. Aún hacen falta directrices claras de consenso sobre el enfoque óptimo, la técnica quirúrgica y las mediciones uniformes de los resultados de la LVA en la cirugía del linfedema (Olszewski, 2013).

No todos los pacientes pueden clasificar para una anastomosis linfático-venosa, por ejemplo, aquellos que padecen dermatolinfagioadenitis DLA (celulitis infecciosa); en este caso el tejido graso alrededor de los vasos linfáticos se adhiere a estos

haciéndolos difíciles de encontrar, por lo tanto, sólo debe realizarse este procedimiento más de 3 meses después de la DLA. Los pacientes con hipoplasia linfática tampoco deben someterse a una anastomosis linfático-venosa porque los linfáticos adecuados rara vez pueden ser detectados. Los pacientes con enfermedades venosas, como la trombosis venosa profunda o las varices graves, no están indicados para la anastomosis (Olszewski, 2013) (Scaglioni, Fontein, Arvanitakis, & Giovanoli, 2017).

El más común en procedimientos no quirúrgicos es el drenaje linfático manual, técnica terapéutica de compresión con una sucesión de masajes fuertes sobre el edema. Si al drenaje linfático manual se le agrega una segunda etapa de compresión a través de vía elástica con estiramiento o manga, recibe el nombre de terapia descongestiva compleja (CDT) también conocida como terapia física combinada (CPT) o fisioterapia descongestiva compleja (CDP). Esta terapia se caracteriza por dolores fuertes debido a la compresión requerida para mejorar la circulación del paciente, también presenta limitaciones físicas debido al uso de prendas de compresión a la medida (Thompson, Gaitatzis, Janse de Jonge, Blackwell, & Koelmeyer, 2020), (Kim, Yi, & Kwon, 2007). Es necesario que el fisioterapeuta conozca adecuadamente la técnica para disminuir estas complicaciones y según estudios, con profesionales de la salud, se llegó a la conclusión de que existe una falta de conocimiento en la mayoría de ellos en la aplicación de prendas de compresión precisas, evidenciando que hay eficiencias en la provisión de terapia de compresión (Protz, y otros, 2014) (Heyer, Protz, & Augustin, 2017).

En general, los tratamientos actuales son invasivos, presentan problemas de adaptación fisiológica, tienen un proceso complejo de selección de paciente y generan complicaciones físicas. Es necesario identificar nuevas alternativas de tratamientos que reduzcan las implicaciones mencionadas para el paciente con linfedema, por esto se plantea la determinación de la frecuencia de resonancia de la linfa como sustento para un tratamiento enfocado en irradiación electromagnética que reduzca específicamente invasividad y complicaciones físicas de los tratamientos actuales.

4. Hipótesis.

La determinación de la frecuencia de resonancia de la linfa mediante simulación en software de análisis de elementos finitos (Comsol Multiphysics), puede generar resultados que evidencien e impliquen el desdoblamiento y reducción del edema de linfa en zonas afectadas como soporte de un posible nuevo tratamiento no invasivo para el linfedema, basado en la exposición a ondas electromagnéticas.

5. Alcance.

Esta investigación tiene un alcance de tipo explorativo en la que se busca analizar un tema o problema de investigación poco estudiado, en este caso un nuevo tratamiento alternativo para el linfedema menos invasivo en comparación a los existentes en la actualidad. Se involucra el fenómeno de frecuencia de resonancia como concepto o variable promisoría. Con esto se pretende obtener información sobre la posibilidad de llevar a cabo una investigación más completa de este nuevo tratamiento del linfedema.

6. Objetivos.

6.1. Objetivo General.

Determinar mediante simulación en COMSOL Multiphysics el valor de frecuencia de resonancia de la linfa y su respuesta a esta frecuencia en el mismo software.

6.2. Objetivos Específicos.

- Diseñar una geometría de acumulación de linfa según el comportamiento fisiopatológico del linfedema.
- Identificar características físicas de la linfa necesarias para el estudio de frecuencia propia.
- Encontrar frecuencia de resonancia en la geometría definida.
- Valorar la respuesta a la frecuencia encontrada mediante un tipo de estudio específico.

7. Marco de Referencia.

7.1. Antecedentes.

7.1.1. Modelos Computacionales del Sistema Linfático y/o Linfedema.

Por sus características fisiológicas el sistema linfático presenta complicaciones para realizar mediciones '*in vivo*' de parámetros físicos como el flujo y la presión, con el fin de estudiar su comportamiento, tanto en condiciones óptimas como en su patología (linfedema). Se han registrado modelos computacionales y/o matemáticos para estimar estos valores y entender su comportamiento.

El objetivo principal de los modelos del sistema linfático es estudiar el flujo linfático para comprender los mecanismos subyacentes sobre los que la fecha no hay certezas y proponer técnicas terapéuticas eficaces. Con lo anterior los modelos del sistema linfático se centran principalmente en (Mozokhina & Savinkov, 2020): Flujo en los linfangiones, flujo linfático sistémico y gráficos del sistema, estructura y función de los ganglios linfáticos y, drenaje linfático y flujo en los linfáticos iniciales. A continuación, se describen los más destacados para el contexto de esta investigación:

(Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013) buscaron proporcionar una visión cuantitativa del flujo linfático y de las distribuciones de presión en los ganglios linfáticos. Construyeron un modelo computacional 3D, con una geometría basada en los datos experimentales disponibles de un ganglio linfático poplíteo de ratón (Figura 1), con lo que realizaron estudio de dinámica de fluidos computacional. Encontraron que normalmente alrededor del 90% del flujo linfático aferente se dirige alrededor de la periferia a través del seno subcapsular (SCS) y el seno medular (MS), porque es la vía de menor resistencia. También que el flujo a través de la región de las células depende de la entrada gradual de linfa tanto desde el SCS (directamente o a través de los folículos de células B) como desde el MS.

Realizaron un análisis de sensibilidad de los parámetros e identificaron que la superficie de los vasos sanguíneos en el ganglio es un parámetro importante del sistema que debe ser medido con precisión. El modelo apoya el concepto de que la dirección del flujo de intercambio con los vasos sanguíneos puede cambiar dependiendo de las condiciones hidrodinámicas en el ganglio, particularmente la presión sanguínea y las presiones oncóticas, que pueden desempeñar un papel en la función del ganglio durante la infección y la inflamación crónica.

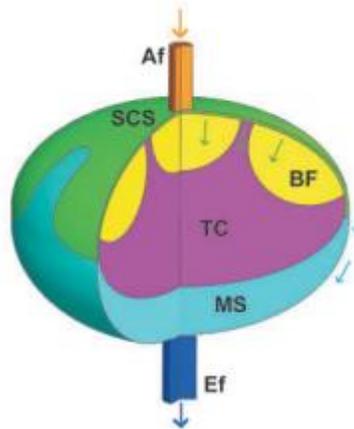


Figura 1. Modelo 3D de ganglio linfático modelado por (Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013).

(Tretyakova, Savinkov, Lobov, & Bocharov, 2018) utilizan el modelo anatómico disponible del sistema linfático humano de una base de datos (proyecto PlasticBoy) para identificar algunas características básicas de la topología de la red linfática, teniendo en cuenta que es una estimación de la estructura del sistema linfático. Desarrollaron algoritmos para transformar el modelo anatómico de referencia por medio de un marco de superficie poligonal en varios modelos geométricos, para posteriormente poder ser utilizados en entornos espaciales 3D. Además, realizan comparaciones del modelo poligonal 3D del sistema linfático de la base de datos CGTrader con la de PlasticBoy observando que ambos poseen número similar de polígonos y la principal diferencia es que CGTrader requiere un procesamiento adicional para especificar la estructura de red relacionada con la anatomía del sistema y el gráfico de red del sistema. El gráfico base que desarrollaron tiene las siguientes propiedades: cada nodo linfático cada ganglio linfático está representado por un único nodo, y cada vaso linfático está representado por una cadena de vértices y aristas (Figura 2).

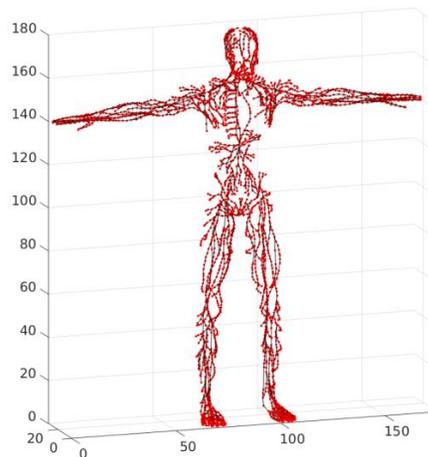


Figura 2. Gráfico base de la red del sistema linfático generado por (Tretyakova, Savinkov, Lobov, & Bocharov, 2018). El color rojo señala los vértices del gráfico; el negro se refiere a las aristas del gráfico. Escala de los ejes (cm).

(Eymard, y otros, 2017) construyeron un modelo matemático del linfedema que simuló las características clínicas de la enfermedad y su evolución con o sin cuidados con el objetivo mejorar y personalizar los dispositivos compresivos mediante un enfoque de modelado "in silico". Presentaron una simulación sobre el comportamiento de la linfa que interviene en el proceso de formación del edema: su acumulación provocando un edema o su drenaje debido al dispositivo de compresión con un modelo de poro elasticidad basado en la teoría de la mezcla; consiste en una matriz elástica que contiene poros saturados de líquido interconectados que actúan como vasos, conexión de poros que permite la circulación de la linfa. Consideraron el miembro superior como una matriz porosa que rodea los músculos y los huesos ya que drena el 90% de linfa. Utilizaron las ecuaciones de Darcy para modelar el flujo linfático y las ecuaciones de elasticidad para determinar la deformación del medio (Eymard, y otros, 2017). La Figura 3 muestra la solución del modelo matemático propuesto.

Analizaron la presión de compresión y el gradiente de presión, esto permitió comprobar la eficacia del tratamiento en función de la intensidad de la compresión y de la zona de aplicación de la fuerza. Demostraron que la fuerza creciente desde la muñeca hasta el hombro es más eficaz que una fuerza constante o decreciente.

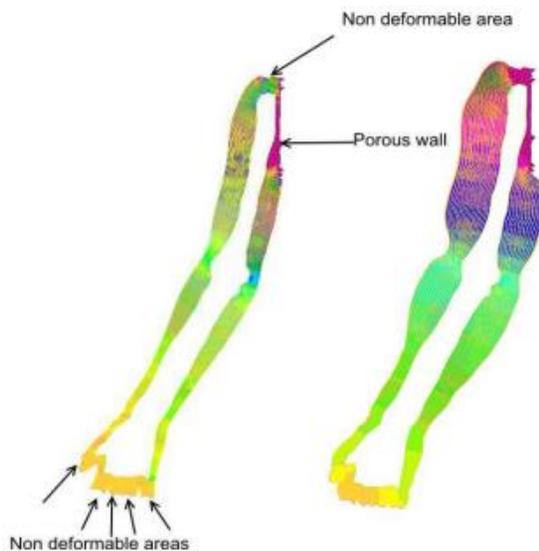


Figura 3. Modelo computacional de linfedema secundario presentado en (Eymard, y otros, 2017).

7.1.2. Antecedentes de Efectos de las Vibraciones en el Cuerpo Humano.

Las vibraciones en el cuerpo humano se han estudiado principalmente en el sistema cardiovascular y con enfoque a la fisioterapia. La terapia de vibración ha demostrado ser adecuada para la prevención de lesiones articulares, musculares, de ligamentos y de tendones. Investigaciones sobre el entrenamiento con vibraciones en el sistema cardiovascular mostraron que los capilares sanguíneos se abren para mantener el nivel necesario de gasto cardíaco. También estudios han identificado

que la terapia de vibración de todo el cuerpo influye en el aumento del flujo sanguíneo arterial y otros parámetros cardiovasculares (Venslauskas, 2015).

Un estudio investigó la influencia de la vibración de cuerpo entero en la velocidad del flujo sanguíneo y la actividad muscular tras diferentes protocolos de vibración en pacientes con ataxia de Friedreich (perdida de sensibilidad progresiva que impide el movimiento). Registraron la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria femoral, electromiografía del vasto lateral y del vasto medial, y el índice de esfuerzo percibido. Los resultados sugieren que la vibración de todo el cuerpo es un método eficaz para aumentar el flujo sanguíneo en pacientes con ataxia de Friedreich (Herrero, y otros, 2011).

Un estudio indico el aumento significativo del flujo sanguíneo de la piel al realizar vibraciones de cinco minutos de 30Hz o 50Hz. Otra investigación demostró el aumento del flujo sanguíneo cutáneo tras el ejercicio de vibración de cuerpo entero en los intervalos de tiempo posteriores a la intervención. En ambos se menciona la posibilidad de adoptar el método para los diabéticos mellitus con baja circulación (Maloney-Hinds, Petrofsky, & Zimmerman, 2008).

7.1.3. Otras Tecnologías.

Existen otros tipos de terapias físicas con ondas, basados en conceptos físicos como los campos electromagnéticos de radiofrecuencia (onda corta y microondas), los ultrasonidos, el láser y la estimulación eléctrica que se utilizan en los departamentos de fisioterapia. Se utilizan principalmente para tratar una amplia gama de lesiones musculoesqueléticas (Sarwar Shah, Farrow, & Esnouf, 2007).

Entre estas tecnologías utilizadas se encuentran, con su frecuencia de operación: terapia de calor de alta frecuencia, diatermia de onda corta (27.12 MHz), diatermia por microondas(300-30000MHz), unidad de terapia ultrasónica(800KHz-1MHz.), aparatos de electro diagnóstico/terapéuticos (2000-5000 Hz), alivio del dolor mediante estimulación eléctrica (20-200Hz o 10-1500 Hz), entre otros. Hay pocas investigaciones que validen el uso de cualquiera de estas terapias para el aumento de flujo sanguíneo (Khandpur, Physiotherapy and Electrotherapy Equipment , 2003).

7.1.4. Investigaciones Basadas en Vibraciones en Frecuencia de Resonancia.

(Venslauskas, 2015) buscó desarrollar e investigar la influencia de las vibraciones mecánicas en la circulación sanguínea con prototipos de exposición vibratoria de baja frecuencia para las extremidades humanas. Para esto como primer paso realizó simulaciones numéricas que agruparon en tres grupos de estudio: evaluación de la mejora del flujo de fluido en el micro canal debido a la excitación vibratoria, evaluación de las frecuencias naturales (propia) de los glóbulos rojos en función de los cambios de las propiedades materiales de la rigidez, evaluación de

la mejora de la deformabilidad de los eritrocitos mediante el uso de oscilaciones vibratorias externas.

En COMSOL Multiphysics, se investigaron los cambios de velocidad transversales después de exponer el flujo sanguíneo a diferentes valores de frecuencia. Para esto se usó el modelo de un micro canal de $8\mu\text{m}$ de diámetro. La velocidad máxima del fluido del modelo oscilante en vibraciones de 4,3 Hz fue de 2,74 mm/s, mientras que el valor máximo de todos los datos recogidos alcanzó los 3,23 mm/s. La velocidad media del flujo sanguíneo durante las oscilaciones de 4,3 Hz de frecuencia fue de 0,98 mm/s. La velocidad inicial aumentó en un 66,3%. Los resultados muestran el aumento de los valores de la velocidad media y máxima en cada media de las frecuencias dadas. Concluye que vibraciones adecuadas mejoran la circulación sanguínea en los vasos separados de las extremidades humanas y podrían utilizarse como método para mejorar el flujo sanguíneo.

Para el estudio de frecuencia propia del glóbulo rojo se creó una estructura en Solid Works basada en evidencias anteriores de la estructura de los eritrocitos y si importó a COMSOL. Se estudio su estructura sola y sumergida en líquido citosólico (Figura 4. A y B). Con esto realizaron tres tipos de análisis de frecuencias naturales para la membrana del eritrocito: como modelo sólido sin interacción con el líquido, como sólido que contiene citosol y como sólido inmerso que contiene citosol.

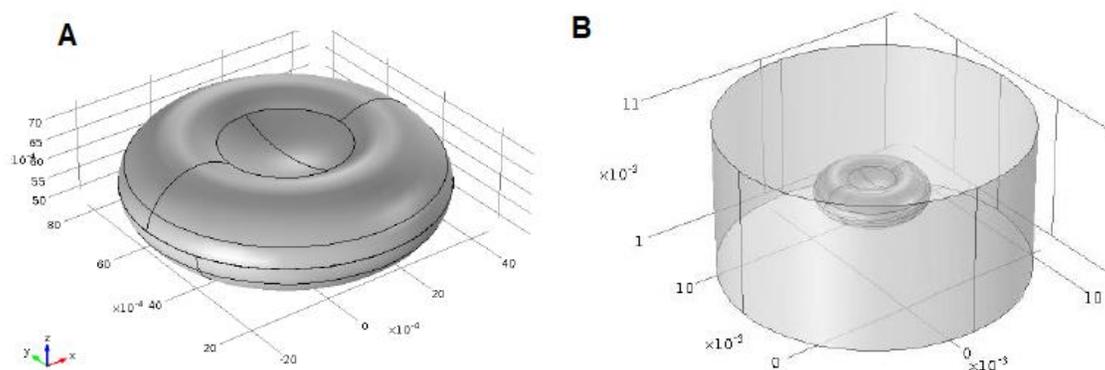


Figura 4. Estructuras para el estudio de frecuencia propia de glóbulo rojo. A. Estructura glóbulo rojo en Comsol. B. Estructura glóbulo rojo sumergido en liquido citosólico en Comsol. Tomado de (Venlauskas, 2015).

Sobre la estructura presentada en la Figura 4. A, se realizó el análisis de frecuencias propias de la membrana del glóbulo rojo, excluyendo el líquido citosólico y los parámetros ambientales buscando identificar la deformabilidad de la membrana, en función de las frecuencias naturales; para este caso se identificaron deformaciones desde 50Hz hasta valores mucho más alto. A esta misma estructura se realizó otro estudio sumergida en líquido citosólico (Figura 4. B), por lo que los resultados obtenidos de las frecuencias y las deformaciones de la membrana fueron diferentes. Se obtuvieron valores cercanos a 1,47Hz (Figura 5. A). Para el modelo sumergido en líquido citosólico (Figura 4. B), se encontraron frecuencias naturales de 2,34Hz

(Figura 5. B) para lo que se definió como un eritrocito de un paciente sano como las más adecuadas, deformando el glóbulo rojo para una entrada más fluida en el capilar. Se obtuvo la frecuencia propia de 4,02Hz del eritrocito dañado con un material de membrana de un módulo de Young tres veces superior.

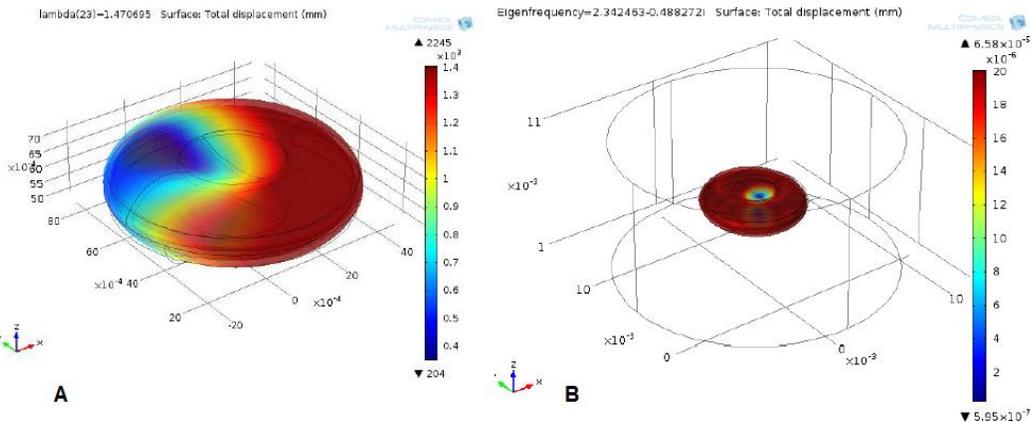


Figura 5. Resultados de los estudios de frecuencia propia en un glóbulo rojo por (Venslauskas, 2015). (A) Solido que contiene citosol. (B) Solido inmerso que contiene citosol.

A partir de estos resultados, como segundo paso en esta investigación, se buscó desarrollar un brazalete vibratorio para experimentos en la mano de un ser humano, centrándose en los trastornos del flujo sanguíneo y en las posibilidades de mejora. Como herramienta experimental implementaron un prototipo vibratorio para investigar la mejora del flujo sanguíneo mediante el uso de diferentes frecuencias vibratorias, fue destinado principalmente a pacientes con artritis (Figura 6).

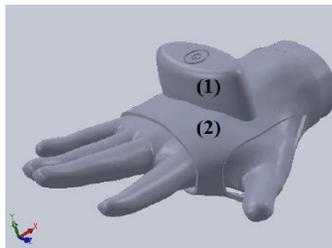


Figura 6. Prototipo de brazalete vibratorio presentado por (Venslauskas, 2015).

(Venslauskas, 2015) realizó un análisis de los procesos en el fluido durante los episodios de vibración investigados utilizando el método de velocimetría de imágenes de micropartículas, realizando análisis de los vectores de velocidad del fluido y la abstracción de las líneas de flujo de diferentes velocidades dentro del canal. También, analizaron parámetros cardiovasculares ante el efecto de la exposición vibratoria por el dispositivo diseñado, esto para validar los prototipos desarrollados y definir los regímenes de trabajo adecuados para las investigaciones posteriores en pacientes afectados enfermedades con trastornos circulatorios.

Los experimentos mostraron que la excitación vibratoria de 2,4 Hz de frecuencia muestra cambios en los vectores de velocidad y un aumento del flujo sanguíneo medio. Los cambios en la presión del flujo sanguíneo durante la exposición vibracional mostraron que mayores aumentos de presión se obtuvieron con valores de frecuencia más bajos. Según los resultados, las frecuencias de 2 a 5 Hz se han considerado las más influyentes en la exposición vibratoria. También se encontró que las vibraciones externas de baja frecuencia de 4 a 8Hz podrían aumentar significativamente el flujo sanguíneo. Se registró que el modelo de COMSOL Multiphysics y los resultados experimentales fueron muy congruentes, esto permite el uso fiable de un modelo informático para estudios posteriores.

7.2. Marco Conceptual.

7.2.1. El Sistema Linfático.

Estructura Anatómica. Compuesto por tres estructuras: el vaso linfático 'lymphatic vessel', el ganglio linfático 'lymph node' y el líquido linfático 'lymph fluid' o linfa (Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T., 2016).

Los Vasos Linfáticos. Formados por capilares linfáticos que a la vez se componen por células endoteliales que se unen discontinuamente, las células endoteliales linfáticas (LEC) están conectadas a tejidos conectivos circundantes con filamentos de anclaje, varios capilares forman vasos precolectores y estos los vasos recolectores de linfa. Los vasos recolectores de linfa ubicados en las extremidades generan un gran drenaje linfático, se ubican longitudinalmente en el tejido graso hacia los ganglios linfáticos, se clasifican como "superficiales" o "profundos" dependiendo de su ubicación anatómica (Mukherjee, Hooks, & Dixon, 2018). La Figura 7 muestra la estructura de un vaso linfático y la unión en detalle de las células endoteliales.

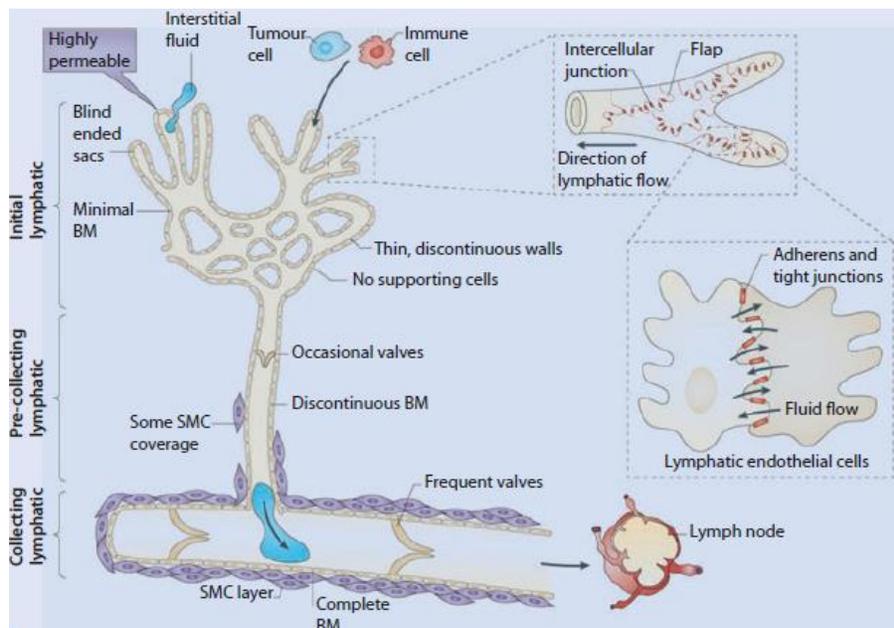


Figura 7. Estructura de vaso y capilar linfático. Unión de células endoteliales. Tomado de (Mukherjee, Hooks, & Dixon, 2018).

Los Ganglios Linfáticos (lymph node (LN)). Los ganglios linfáticos están cubiertos por una cápsula de tejido conectivo denso. Las extensiones capsulares (trabéculas), dividen el nodo en compartimentos, dan soporte, y dan una ruta para los vasos sanguíneos hacia el interior de un nodo. Dentro de la cápsula hay una red de apoyo de la red reticular fibras y fibroblastos. La cápsula, trabéculas, reticulares fibras, y los fibroblastos constituyen el estroma, o tejido de armazón, de un ganglio linfático (Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T., 2016). Pueden ser "regionales" o "intervalo" dependiendo de sus características anatómicas. Regionales, asociados a las extremidades están situados en las regiones axilar e inguinal, donde se concentran varios ganglios linfáticos en grupo. De intervalo están situados a lo largo del curso de los vasos colectores de linfa profunda que van paralelos a las arterias principales. La diferencia estructural entre regionales y del intervalo radica en el número de vasos linfáticos aferentes que se conectan al ganglio. En el regional, varios vasos linfáticos aferentes se conectan al ganglio, mientras que unos pocos vasos linfáticos eferentes salen del hilio. En de intervalo, uno o dos vasos linfáticos aferentes se conectan al ganglio, mientras que uno o dos vasos linfáticos salen de él (Suami & Kato, 2018). La Figura 8 muestra la estructura del ganglio linfático.

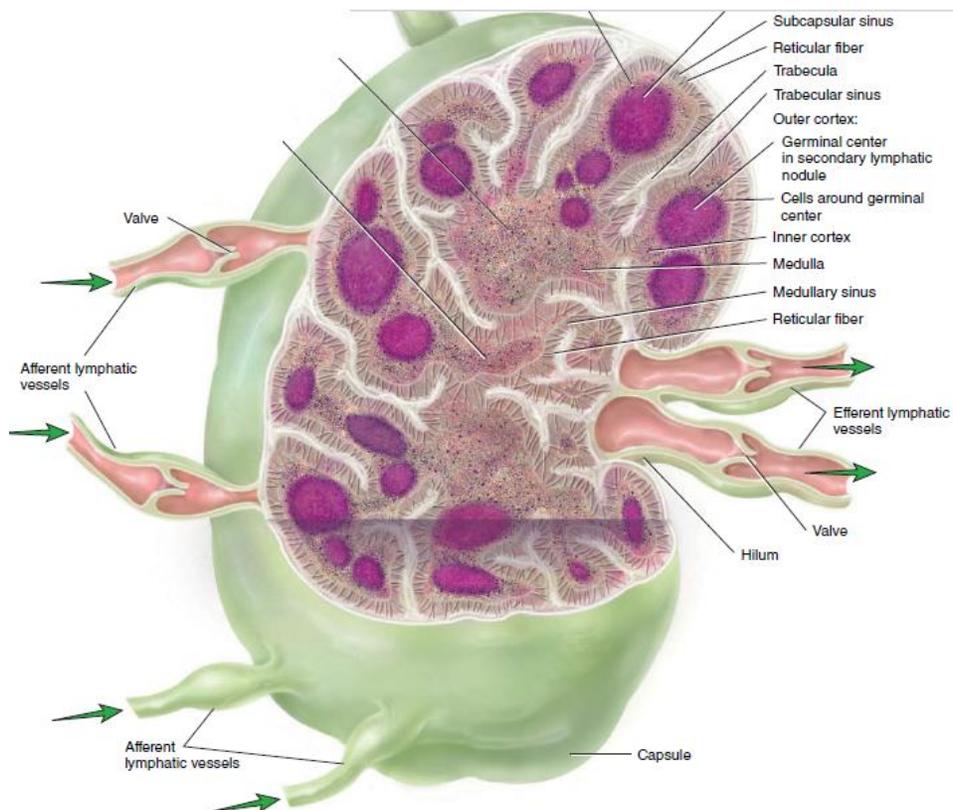


Figura 8. Estructura del ganglio linfático. Tomado de (Suami & Kato, 2018).

Cuando la linfa entra en el ganglio a través de los vasos aferentes, llega primero al lumen del seno subcapsular (SCS). Este espacio se caracteriza por la presencia de macrófagos del SCS, se sobrepone a las regiones corticales del LN (folículos de células B). A medida que la linfa fluye a través del lumen del SCS, puede ser desviada lateralmente hacia el sistema de conductos, una red de finas fibrillas de colágeno reticular, que penetran en el folículo de células B y llegan a lo más profundo del para córtex (Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013).

La red de conductos es importante en la entrega de antígenos solubles a los folículos de células B, resulta en la deposición en las células dendríticas foliculares residentes. Las moléculas linfáticas y solubles que no se dirigen al sistema de conductos se transportan posiblemente a la médula del LN a través de vías linfáticas, que no están caracterizadas, antes de su salida en los linfáticos eferentes. La médula está compuesta por una compleja red de vasculatura linfática densamente poblada por macrófagos medulares, así como por leucocitos traficantes (Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013).

Linfangiones. Los linfangiones están inervados por nervios simpáticos y parasimpáticos, y pueden realizar contracciones intrínsecas provocada por la corriente ondulatoria de las células lisas contráctiles para la circulación de linfa desde vasos linfáticos eferentes hacia los conductos linfáticos. En los seres

humanos, los linfangiones presentes en la cabeza y el cuello tienen un diámetro medio de 0,2 mm y una longitud de 2 mm, lo que supone una relación entre el diámetro y la longitud de 0,1 (Maclellan, 2015). La Figura 9 muestra la ilustración de un linfagión.

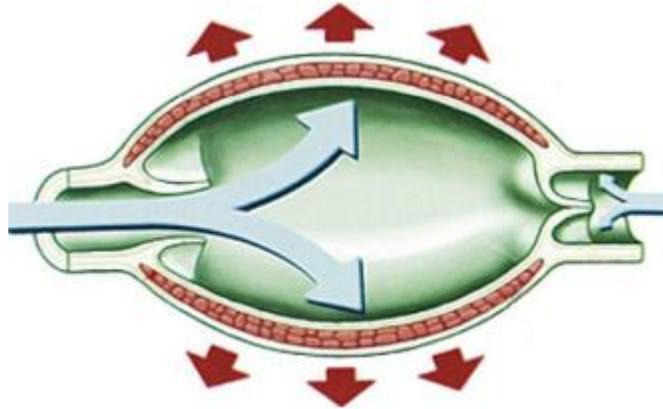


Figura 9. Ilustración de un linfagión. Tomado de (Margaris & Black, 2012).

La Linfa. Es un fluido biológico producido del líquido intersticial con productos del metabolismo tisular y el catabolismo, células apoptóticas, desechos celulares y células inmunes circulantes móviles. En el capilar sanguíneo se da un proceso de ultrafiltración, que desplaza las proteínas al espacio extracelular para proporcionar nutrientes e hidratación a las células del tejido; este proceso según el principio de Starling, es controlado por el equilibrio entre las presiones hidrostática y osmótica a través del endotelio microvascular que mueve el fluido, proteínas y macromoléculas desde el extremo arterial capilar al espacio intersticial y los reabsorbe parcialmente desde el espacio intersticial al extremo venoso capilar. Entonces, el fluido y las proteínas que permanecen en el espacio intersticial generarán el líquido intersticial. Este líquido intersticial, es el precursor de la linfa anterior al ganglio, y a través de este mecanismo, las proteínas plasmáticas contribuyen al proteoma linfático general. La linfa es fundamental en todos los procesos inmunológicos, incluido el mantenimiento de la tolerancia inmunológica, la inmunidad a los patógenos, la autoinmunidad, la inflamación y el cáncer; debido a que lleva la firma proteómica del tejido y los patógenos invasores a los ganglios linfáticos que lo drenan, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (Santambrogio, 2018) (Swartz, The physiology of the lymphatic system, 2001). La Figura 10 muestra el paso de líquido intersticial a los linfáticos.

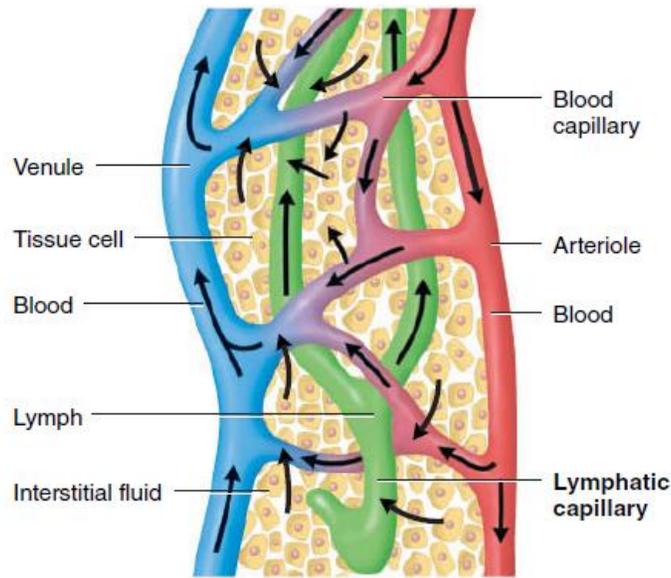


Figura 10. Formación de linfa. Tomado de (Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T., 2016).

7.2.2. Funciones del sistema linfático.

El sistema linfático funciona en conjunto con el sistema cardiovascular en el que la linfa retorna algunas sustancias a la sangre (Figura 11), esto le da tres funciones principales (Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T., 2016) , (Maclellan, 2015) (Swartz, The physiology of the lymphatic system, 2001).

- Drena el exceso de líquido intersticial. Los vasos linfáticos drenan el exceso de líquido intersticial de los espacios de los tejidos y lo devuelven a la sangre. Esta función se asocia estrechamente con el sistema cardiovascular, hace posible el mantenimiento de volumen de sangre circulante y ayuda a mantener la homeostasis.
- Transporta los lípidos de la dieta. Los vasos linfáticos transportan los lípidos y las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), absorbidas por el tracto gastrointestinal, a la sangre.
- Lleva a cabo respuestas inmunológicas. El tejido linfático inicia respuestas muy específicas dirigidas contra determinados microbios o células anormales. Con la ayuda de los macrófagos, T y Las células B reconocen las células extrañas, los microbios, las toxinas y el cáncer células. Estas sustancias químicas que se reconocen como extrañas por el sistema inmunológico se llaman antígenos y provocan una respuesta inmune.

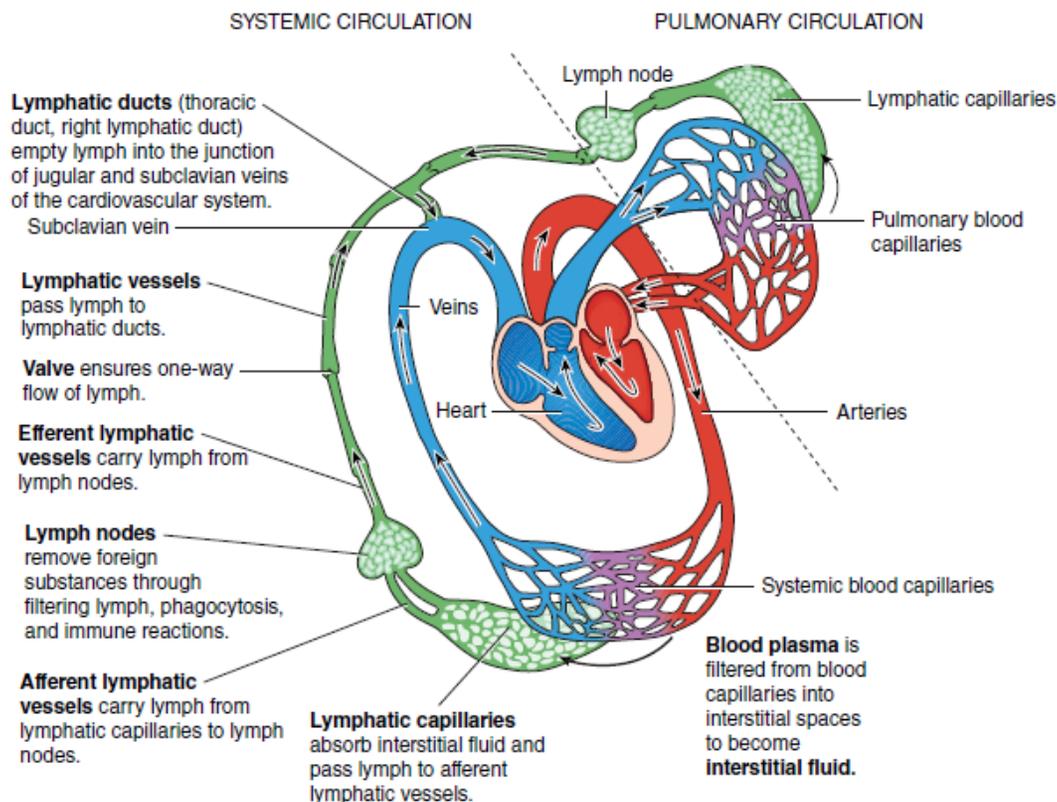


Figura 11. Circulación de linfa en el sistema linfático paralelo al sistema cardiovascular. Tomado de (Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T., 2016).

7.2.3. Linfedema.

Es una condición patológica que se define como una forma localizada de hinchazón (edema) de los tejidos causada por la retención excesiva de líquido linfático en el compartimento intersticial (Grada & Phillips, 2017). Es producto de la insuficiencia, externa y/o interna, del sistema linfático y de la alteración del transporte linfático. El transporte del sistema linfático (ya sean vasos, ganglios, intersticios, etc., o combinaciones) ha caído por debajo de la capacidad necesaria para manejar el flujo de filtrado microvascular (The International Society Of Lymphology, 2016).

El linfedema implica cambios crónicos en el tamaño y forma de las estructuras subcutáneas e integumentarias y anomalías en el drenaje linfático regional de las extremidades, aunque también pueden producirse anomalías linfáticas viscerales. Histopatológicamente el linfedema crónico incluyen el engrosamiento de la membrana basal de los vasos linfáticos, la fragmentación y degeneración de las fibras elásticas, el aumento del número de fibroblastos y células inflamatorias, y el aumento de las cantidades de sustancia base y fibras de colágeno patológicas; estos procesos conducen a una fibrosis subcutánea progresiva (Rockson S. G., Lymphedema, 2001).

Etiología y Clasificación. El linfedema según su etiología, se clasifica en; primario por displasia linfática congénita (hereditario) o secundario por u obliteración anatómica (adquirido) (Rockson S. G., Etiology and Classification of Lymphatic Disorders, 2015) (Hespe, Nitti, & Mehrara, 2015).

Linfedema primario. El linfedema primario es el resultado de diferentes mutaciones genéticas en la función vascular linfática; el sistema linfático no se desarrolla normalmente causando un drenaje deficiente de la linfa, los vasos linfáticos malformados en una extremidad o en los genitales causan una acumulación (Greene A. , 2015).

La primera variación conocida involucra el gen 'flt4' que codifica el VEGFR3; conduce a la alteración de los receptores y causa el linfedema conocido como linfedema Nonne-Milroy. La mutación del gen VEGF-C esencialmente tiene las mismas manifestaciones clínicas que el linfedema. También se ha demostrado que las variaciones en los genes que están involucrados en la vía de señalización del VEGF-C/VEGFR3 (esencial para el desarrollo de los vasos linfáticos), como el CCBE1, FOXC2, y PTPN14, causan linfedema primario (Jiang, Nicolls, Tian, & Rockson, 2017). Existen diferentes mutaciones genéticas que pueden causar linfedema primario (Tabla 1).

Condition	Gene
Familial congenital primary lymphedema (Milroy)	<i>VEGFR3</i>
Lymphedema–distichiasis	<i>FOXC2</i>
Lymphedema–hypotrichosis–telangiectasia	<i>SOX18</i>
Hennekam syndrome	<i>CCBE1</i>
Noonan syndrome	<i>PTPN11/SOS1</i>
Turner syndrome	<i>XO</i>

Tabla 1. Mutaciones genéticas que pueden causar linfedema primario. Tomado de (Greene A. , 2015)



Figura 12. Manifestaciones del linfedema primario. Tomado de (Greene A. , 2015)

La Figura 12 muestra algunas manifestaciones del linfedema primario en niños, que es la población que más se ve afectada por esta presentación de la patología.

Linfedema Secundario. Es el resultado de la obstrucción o la alteración del sistema vascular linfático, causada por una infección, tumor maligno o un traumatismo que generan una insuficiencia linfática y por consiguiente una acumulación de líquido intersticial distal de la estructura linfática alterada (Jiang, Nicolls, Tian, & Rockson, 2017).

El linfedema secundario más común es un estado avanzado de la filariasis linfática, producida por una larva transmitida por un mosquito, que habita principalmente en zona ecuatorial (Joshi, 2018). También es el resultado principalmente de terapias quirúrgicas y/o de radiación requeridas para varios tipos de cáncer (Rockson, Keeley, Kilbreath, Szuba, & Towers, 2019). Se ha demostrado que las infecciones, como la celulitis, son un factor de riesgo para el desarrollo de linfedema después de la cirugía de ciertos tumores. Por motivos que se desconocen la obesidad puede producir un deterioro del transporte intersticial de líquido, una disminución de la migración de células inmunitarias, una disminución de la capacidad de bombeo de los vasos linfáticos recolectores y una estructura anormal de los ganglios linfáticos (Slavin, 2015).

Diagnostico. Para tratar adecuadamente el linfedema, es necesario conocer a fondo el diagnóstico y la sintomatología. En cuanto a los síntomas, los más comunes son: hinchazón, pesadez, engrosamiento/firmeza de los tejidos, parestesias, infecciones recurrentes y, en ocasiones, dolor. Hay que tener en cuenta que estos síntomas pueden ser el resultado de una variedad de otros diagnósticos, por lo tanto, el médico debe ser capaz de diagnosticar con precisión el linfedema. El historial clínico y el examen físico son cruciales para determinar si se trata de linfedema o no (Allen Jr. & Cheng, 2016).

Examen Físico. En el examen físico, se puede observar la distribución anatómica del linfedema donde se encuentran localizado en las extremidades (99%), genitales aislados (1%) o localizado en otra área del cuerpo (<1%). El linfedema casi siempre afecta la extremidad distal; si la mano o el pie no está involucrado, entonces el diagnóstico de linfedema debe ser cuestionado. Si un paciente se queja de hinchazón fuera de las extremidades o los genitales, entonces el linfedema probablemente no es la causa (Greene A. K., History and Physical Examination, 2015). La evaluación de la extremidad afectada debe tener en cuenta la variación de tamaño, la ubicación de las cicatrices, las heridas abiertas, la comparación con las extremidades no afectadas, la sensibilidad y el estado de la piel. Las mediciones volumétricas de la extremidad son el pilar para diagnosticar y seguir el avance de la enfermedad (Allen Jr. & Cheng, 2016).

Los pacientes con linfedema presentan un edema con fóvea al principio de la enfermedad, es decir, presionando con el pulgar en el área afectada durante 60 segundos se puede apreciar el grado de edema (Figura 13). Una fóvea significativa (medida en milímetros) indica que el fluido es el principal responsable del agrandamiento de la extremidad y que el paciente puede ser tratado mediante

compresión (edema de grado 1) (Greene A. K., History and Physical Examination, 2015).



Figura 13. Edema con fovea. Tomado de (Greene A. K., History and Physical Examination, 2015).

Otro signo que se puede observar es el signo de Stemmer. Si el médico es incapaz de pellizcar la piel en el dorso de la mano o el pie, indica un signo de Stemmer positivo, siendo probable que el paciente padece linfedema, esto se da por la hinchazón, inflamación, y la deposición adiposa que hacen que la piel se espese lo que reduce la capacidad de levantar y pellizcar el revestimiento de la extremidad distal) (Greene A. K., History and Physical Examination, 2015).

Los niños con sospecha de linfedema primario se examinan las características sindrómicas que están asociadas con la enfermedad: (1) una fila adicional de pestañas, apoptosis del párpado, uñas amarillas (síndrome de linfedema-distichiasis); (2) cabello disperso, telangiectasias cutáneas (síndrome de linfedema-telangiectasia hipotricásico); (3) edema generalizado, compromiso visceral, retraso en el desarrollo, hipertelorismo, y un puente nasal ancho (síndrome de Hennekam) (Greene A. K., History and Physical Examination, 2015).

Historia Clínica. La historia clínica también es importante para el diagnóstico, ya que, si el paciente ha tenido un traumatismo agudo significativo en los ganglios axilar o inguinal, entonces la probabilidad de que tengan linfedema es mayor. El índice de masa corporal del paciente (IMC) se registra y si es mayor que $60[\text{Kg}/\text{m}^2]$ entonces es probable que el paciente padezca la enfermedad. Si un paciente tiene un historial de infecciones que implican la extremidad y ha tenido un historial de viajes a zonas endémicas de filariasis, la probabilidad de que tiene linfedema se incrementa, debido a que la causa más común de linfedema en todo el mundo es una infección parasitaria (Greene A. K., Obesity-Induced Lymphedema, 2015).

Medición de Volumen con Pletismografía. Otra de las formas de diagnóstico es la medición de volumen con pletismografía, donde la extremidad afectada se sumerge en un baño de agua (Figura 14) y el agua drenada se pesa

para luego hacer la conversión al volumen en mililitros. Es importante que el diámetro de la manguera de drenaje sea grande para que el agua pueda fluir más rápido, además de que la extremidad se sumerja en el medidor de volumen a exactamente la misma profundidad cada vez que se repita esta prueba para tener un control diario de las variaciones y así ver el avance (disminuya el volumen) que ha tenido el paciente bajo tratamiento (Brorson, Svensson, & Ohlin, Volume Measurements and Follow-Up, 2015).

Con esto se puede establecer el grado de linfedema, registrando periódicamente los volúmenes del brazo edematoso (EA), brazo normal (NA), del brazo antes tratamiento (bt) y después del tratamiento (at); se calcula siguiendo el proceso que se muestra en la Ecuación 1. Cuando el resultado sea un 100% quiere decir que el tratamiento fue exitoso. Para el paciente que se muestra en la Figura 14 exceso de volumen reducido que calcularon fue de (67%) (Brorson, Svensson, & Ohlin, Volume Measurements and Follow-Up, 2015).



Figura 14. Medidor de volumen. Tomado de (Brorson, Svensson, & Ohlin, Volume Measurements and Follow-Up, 2015)

$$\frac{(EA_{bt} - NA_{bt}) - (EA_{at} - NA_{at})}{(EA_{bt} - NA_{bt})} \times 100 = \frac{(5,000 \text{ ml} - 2,000 \text{ ml}) - (3,000 \text{ ml} - 2,000 \text{ ml})}{5,000 \text{ ml} - 2,000 \text{ ml}} \times 100$$

$$= \frac{3,000 \text{ ml} - 1,000 \text{ ml}}{3,000 \text{ ml}} \times 100 = 67 \%$$

Ecuación 1. Calculo exceso de volumen reducido. Tomado de (Brorson, Svensson, & Ohlin, Volume Measurements and Follow-Up, 2015).

Espectroscopia de Bioimpedancia (BIS). Para hacer uso del BIS para evaluar el linfedema se tiene en cuenta que la linfa es un líquido extracelular, por lo tanto, si el contenido linfático de un tejido o región corporal cambia, esto debería reflejarse en un cambio en la resistencia eléctrica medida a una frecuencia baja (R_0) (Ward, 2015). Se adoptó un índice para "cuantificar" el linfedema y se utilizó la relación de los valores de R_0 entre una región tisular afectada y una región no afectada como medida del exceso de volumen intracelular (linfa); aplicada solo para evaluar el linfedema unilateral de las extremidades (Rockson S. G., 2008). La

relación debe ser superior a 1. Cuanto mayor sea la relación, mayor será la asimetría en el volumen de líquido extracelular entre las extremidades.

$$\text{Lymphoedema index} = \frac{R_0 \text{unaffected}}{R_0 \text{affected}}$$

Ecuación 2. Índice de linfedema unilateral. Tomado de (Ward, 2015).

La evaluación del linfedema bilateral requiere un enfoque diferente que aprovecha la capacidad del BIS para distinguir entre el agua intra y extracelular. Se considera que el linfedema es acumulación de agua extracelular; el volumen del compartimento de agua intracelular permanece inalterado. Por consiguiente, la proporción afectada puede ser estandarizada con respecto a la relación equivalente en una región del cuerpo no afectada, por ejemplo, la relación observada en las piernas afectadas en linfedema bilateral se compara con la proporción "normal" en los brazos no afectados del mismo individuo mismo individuo (Ward, 2015). Los datos obtenidos se expresan como la relación de impedancias representado el líquido extracelular y el intracelular:

$$\frac{\text{ECF}}{\text{ICF}} = \frac{\rho_{\text{ECF}} R_i}{\rho_{\text{ICF}} R_0}$$

Ecuación 3. Índice de linfedema bilateral. Tomado de (Ward, 2015).

Resonancia Magnética (RM). La resonancia magnética se fundamenta el hecho de que cuando se aplica brevemente un pulso de radiofrecuencia a los tejidos en un campo magnético, el tiempo de relajación de los protones depende del tipo de tejido. Cuando el vector magnético vuelve a su estado de reposo, emite una onda de radio que se utiliza para crear una imagen (Emami, Janney, & Chakravarty, 2019). Las secuencias de pulsos de RM más útiles para la obtención de imágenes del linfedema es la secuencia ponderada de tiempos de relación T1 con gadolinio y supresión de grasa, ya que es necesarias si se considera el diagnóstico de un linfedema secundario o en los casos de seguimiento de un linfedema primario ya diagnosticado en el contexto de una linfangitis o celulitis (Goyal, Chaudry, & Alomari, 2015).

En el linfedema primario, las imágenes revelan una distribución característica del edema dentro del compartimento epifascial con un patrón reticular clásico (en forma de panal) y un engrosamiento de la capa subcutánea (Figura 15. a, b). En el linfedema primario crónico, la estasis de la linfa estimula el depósito progresivo de grasa y la fibrosis tisular. Los canales linfáticos agrandados y el engrosamiento de la grasa pueden identificarse en la RM (Figura 15. c, d) (Goyal, Chaudry, & Alomari, 2015).

En linfedema secundario, RM también es útil para diferenciar las distintas causas de obstrucción linfática al demostrar la dilatación de los troncos linfáticos y la identificación de los ganglios linfáticos anormales. La afectación ganglionar puede evaluarse aún más mediante una resonancia magnética potenciada por nanopartículas linfotrópicas (medio de contraste). Estas nanopartículas producen un efecto de susceptibilidad significativo que se detecta como una caída de la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en tiempos de relajación T2 (Goyal, Chaudry, & Alomari, 2015).

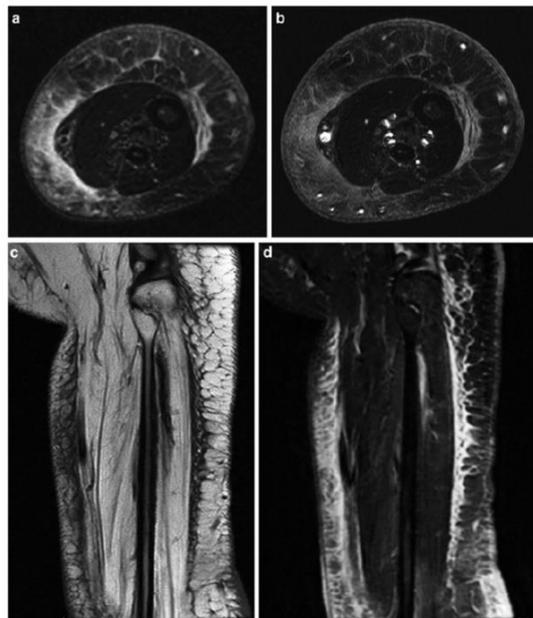


Figura 15. MR de extremidad inferior con linfedema. T2-W saturadas de grasa (a) y T1-W saturadas de grasa, con realce de contraste (b). Imágenes coronales T1-W (c) y T2-W saturadas de grasa (d). Tomado de (Goyal, Chaudry, & Alomari, 2015)

Linfangiografía por Resonancia Magnética (LMR). La linfangiografía por resonancia magnética es una técnica en el cual se inyecta un agente de contraste de MRI basado en gadolinio para la visualización de los vasos linfáticos en pacientes con linfedema primario y secundario. Se inyecta una mezcla de agente de contraste de MRI y 2mL de clorhidrato de bupivacaína al 0,25% o clorhidrato de mepivacaína al 1% por vía intercutánea en la cara dorsal de ambos pies. Para la linfangiografía por RM se utiliza una secuencia de gradiente-eco en 3D (examen de contención de la respiración interpolada volumétrica (VIBE)). Las tres estaciones se visualizan primero sin material de contraste y luego se repiten a los 5, 15, 25, 35, 45 y 55 minutos después de la aplicación intercutánea de contraste (Goyal, Chaudry, &

Alomari, 2015). Para resaltar las estructuras que contienen gadolinio, se restan las imágenes de referencia antes de calcular las reconstrucciones de proyección de máxima intensidad (MIP) en 3D. En un estudio, la LMR con contraste fue capaz de evaluar el estado anatómico y funcional de los vasos y los ganglios linfáticos en el linfedema primario y secundario mediante la visualización en tiempo real del aumento del flujo linfático en los canales linfáticos y dentro de los ganglios linfático (Arrivé, y otros, 2015).

En el linfedema primario, hay tres tipos principales de malformaciones del sistema linfático que se pueden observar mediante LMR: Sólo nodos linfáticos afectados, vasos linfáticos afectados, y tanto vasos linfáticos como nodos afectados. En linfedema secundario, LMR es capaz de demostrar claramente vasos linfáticos colectores tortuoso y dilatado en extremidades linfoedematosas (Koshima & Pereira, 2018).

Tomografía Computarizada (TC). La adquisición de estudios de TC es más rápida y puede realizarse sin sedación o anestesia general en bebés y niños pequeños. En el linfedema la TC demuestra el patrón reticular característico y el engrosamiento del tejido subcutáneo. También proporciona una localización anatómica del edema que ayuda a diferenciar el edema epifacial del subfacial, igualmente visible por LMR (Goyal, Chaudry, & Alomari, 2015). La venografía por TC también puede evaluar el aumento de la formación de fluidos intersticiales debido a la hipertensión venosa. Con este método se puede supervisar respuestas a la terapia de compresión en el linfedema mediante mediciones consecutivas del área de la sección transversal y la densidad del tejido en los compartimentos de interés (Rockson S. G., 2008).

Ultrasonido. La ecografía puede utilizarse para descartar la causa del edema debido a una enfermedad sistémica como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática, enfermedad renal, entre otros. La sonda lineal de alta frecuencia es la mejor para evaluar el tejido superficial en pacientes con linfedema, muestra el engrosamiento de los compartimentos tisulares cutáneos y epifasciales, la acumulación de líquido intersticial y, en ocasiones, puede permitir la evaluación del grado de fibrosis (Goyal, Chaudry, & Alomari, 2015). La configuración del Doppler color de bajo flujo permite una visualización óptima de los vasos pequeños y la detección de los vasos de bajo flujo, por lo tanto, ayuda en la evaluación de los sistemas venosos profundos y superficiales, la estructura epifascial, la confirmación de las anomalías venosas, es decir, la incompetencia valvular, la obstrucción, la ectasia, o la exclusión de la obstrucción venosa (Latorre, y otros, 2008).

Medición del Líquido Tisular Local. El líquido tisular puede medirse mediante ondas electromagnéticas transmitidas a través de una cabeza medidora. El instrumento mide unos pocos milímetros en la piel y se calcula una constante (constante dieléctrica tisular), directamente proporcional al contenido de líquido tisular. El método es útil para medir el agua de los tejidos en cualquier parte del

cuerpo donde la piel no está demasiado cerca del esqueleto. El método se ha utilizado para medir el edema en las extremidades (Brorson, Svensson, & Ohlin, Volume Measurements and Follow-Up, 2015).

Linfografía de Fluorescencia con Verde de Indocianina (ICG). La inyección subdérmica de verde de indocianina en la extremidad afectada, puede visualizar una imagen funcional en tiempo real del drenaje linfático; mediante una cámara de infrarrojos se visualiza la presencia o ausencia de fluorescencia en los canales linfáticos de drenaje (Figura 16). Esto ayuda a la determinación de la gravedad del linfedema, y al tratamiento quirúrgico cuando es necesario (Nishiyama M, y otros, 2008).

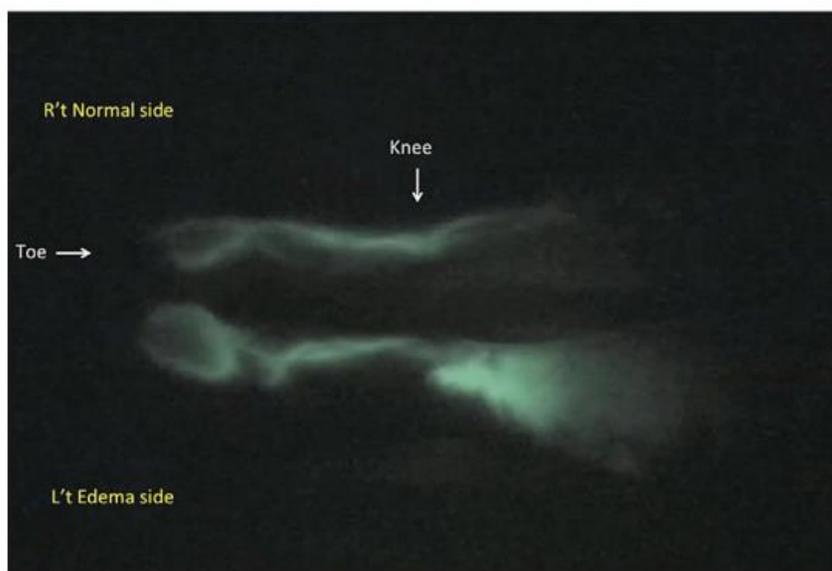


Figura 16. ICG de la extremidad inferior derecha muestra una captación y un drenaje normales del sistema linfático. La extremidad inferior izquierda muestra canales linfáticos funcionales por debajo de la rodilla bajo luz verde. Tomado de (Allen Jr. & Cheng, 2016).

Linfogammagrafía. La Linfogammagrafía es la prueba de referencia para el linfedema y tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% para la enfermedad. Un linfogramma anormal se define como un retraso en el tránsito del coloide radiomarcado, un retroceso dérmico y/o canales linfáticos colaterales tortuoso (Greene A. , 2015). El procedimiento consta de aplicar una inyección subdérmica de contraste no ionizante (coloide de sulfuro de antimonio ^{99m}Tc , coloide de azufre ^{99m}Tc , coloide de albúmina ^{99m}Tc o albúmina sérica humana marcada con ^{99m}Tc) la dermis del pie o de la mano. El diagnóstico de disfunción linfática comprende la visualización retrasada, asimétrica o ausente de los ganglios linfáticos regionales, la visualización asimétrica de los canales linfáticos, los canales linfáticos colaterales, las estructuras vasculares interrumpidas y la visualización de los ganglios linfáticos del sistema linfático profundo (Rockson S. G., 2008). Las imágenes posteriores pueden revelar el flujo dinámico, las zonas de obstrucción y/o

el reflujo dérmico, lo que permite al médico dar un tratamiento acertado (Figura 17) (Allen Jr. & Cheng, 2016).

Es uno de los métodos de diagnóstico más utilizado en la evaluación del linfedema; en esta técnica se utiliza la inyección de material radiactivo que se une a proteínas altamente absorbibles y por tanto de fácil transporte en el sistema linfático. Consecutivamente en la gama cámara se realiza un seguimiento por tiempos de recepción en los ganglios de las extremidades y el hígado. En condiciones normales, los ganglios de la ingle o de la axila se visualizan entre 15 y 60 minutos posterior a la inyección; un retardo de más de una hora sugiere obstrucción (Latorre, y otros, 2008).

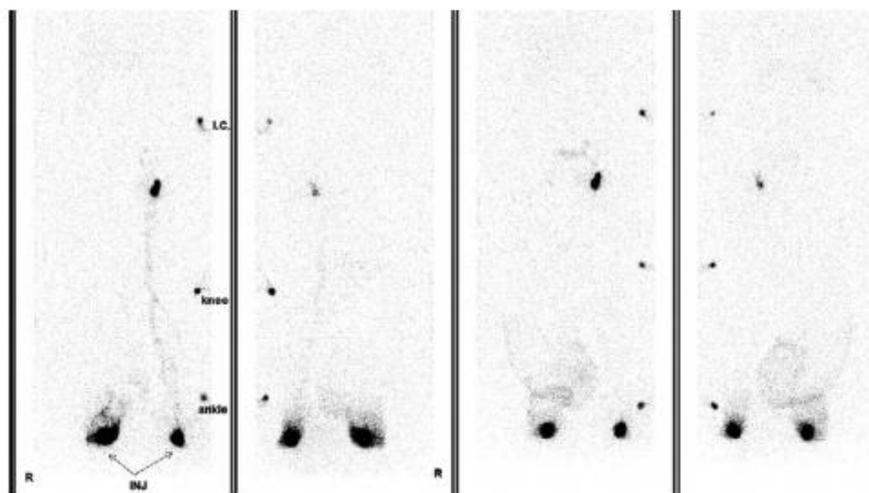


Figura 17. Linfogramagrafía de extremidades inferiores con Tc99. no muestra captación ni transporte en el sistema linfático y reflujo dérmico; mientras que la extremidad inferior izquierda muestra captación y flujo dinámicos con recogida de Tc99 radiomarcado en la cuenca del ganglio linfático inguinal izquierdo. Tomado de (Allen Jr. & Cheng, 2016).

7.2.4. Tratamientos.

Los tratamientos actuales se dividen en procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, sin embargo, la terapia de compresión es usada en los dos métodos para aumentar y mantener resultado de cirugías (The International Society Of Lymphology, 2016).

La evaluación de la gravedad del linfedema es importante cuando se considera una óptima opción de tratamiento (Michelini, Cardone, Failla, & Moneta, 2018). El sistema de estadificación propuesto por la Sociedad Internacional de Linfología, clasifica el linfedema en cuatro etapas (The International Society Of Lymphology, 2016):

- Etapa 0: Linfedema latente. Se presenta deterioro del flujo linfático después de alguna lesión, aunque no se pueden medir signos de edema o hinchazón.

- Etapa 1: Linfedema espontáneo reversible. Hinchazón o edema medible que se resuelve con elevación o terapia de compresión.
- Etapa 2: Linfedema espontáneo e irreversible. Progresión del edema que hace no responden completamente a las terapias conservadoras
- Etapa 3: elefantiasis linfática. La etapa final en la que la grave irreversible La hinchazón, la fibrosis y el depósito de grasa dan como resultado tejidos firmes y engrosados en forma de la hiperqueratosis.

Tratamientos no Quirúrgicos.

Terapia Descongestiva Compleja (Complex Decongestive Therapy (CDT)). Es una estrategia de tratamiento conservadora para el linfedema, ampliamente aceptada. Consiste en un programa de dos etapas. La fase uno, fase intensiva, incluye educación, cuidado de la piel, masaje de drenaje linfático manual (MLD), ejercicio y vendaje de compresión de varias capas y suele durar entre 2 y 4 semanas. La fase dos, fase de mantenimiento, tiene como objetivo optimizar y retener los cambios obtenidos en la fase intensiva, a través del uso de prendas de compresión, cuidado de la piel, auto-MLD y un programa de ejercicios en casa. Se dice que el MLD suaviza la fibrosis y aumenta el drenaje linfático hacia la circulación venosa, estimulando la contracción linfática superficial y redirigiendo el líquido linfático hacia el sistema linfático. Los resultados del uso de son contradictorios van desde la ausencia de beneficios, a pequeños beneficios en la linfedema leve a moderado, hasta hallazgos no concluyentes al usar MLD tanto como una modalidad preventiva de linfedema. Puede estar relacionado con la amplia gama de diferentes LDM las técnicas utilizadas y las herramientas de medición de resultados empleadas (Thompson, Gaitatzis, Janse de Jonge, Blackwell, & Koelmeyer, 2020).

Medicamentos. Los tratamientos farmacológicos son utilizados en el manejo de los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Entre los medicamentos utilizados se encuentran: diuréticos, analgésicos, antibióticos, corticoesteroides, benzopironas (Keeley, Pharmacological treatment for chronic oedema, 2008). Los diuréticos de uso limitado durante la fase de tratamiento inicial de la CDT y para pacientes con condiciones o complicaciones comórbidas específicas, aunque en algunos casos de linfedema dio resultados puede tener problemas a largo plazo. El uso de analgésicos se debe principalmente al dolor, pacientes con linfedema sin complicaciones, pueden experimentar tensión particularmente cuando el edema se desarrolla por primera vez; esto puede asentarse espontáneamente o mejorar con la reducción de la hinchazón. Cuando el linfedema es crónico, el tamaño y el peso de la extremidad pueden causar dolor profundo; es necesario considerar los posibles problemas del uso a largo plazo de analgésicos en condiciones crónicas como el linfedema (Keeley, Pharmacological treatment for chronic oedema, 2008).

Los antibióticos se usan para tratar la celulitis (episodio inflamatorio agudo), una complicación común y potencialmente grave del linfedema y otros edemas, probablemente resultado de la inmunodeficiencia local asociada a la disfunción linfática. Los corticoesteroides reducen el edema peri tumoral y, por lo tanto, alivian la compresión extrínseca de las estructuras vecinas como los linfáticos y las venas, puede conducir a una mejora del edema. Los benzopirenos en el tratamiento del linfedema ayudan a la reducción de la permeabilidad capilar, la estimulación de los macrófagos en los tejidos que da lugar a un aumento de la proteólisis e inhibir la síntesis de la inflamación (Keeley, Pharmacological treatment for chronic oedema, 2008) (Keeley, Drugs and Breast Cancer–Related Lymphoedema (BCRL): Incidence and Progression, 2020).

Tratamientos Quirúrgicos. Durante años han existido las cirugías de linfedema, siguen perfeccionándose y mejorando. Mejores resultados se logran cuando la cirugía se realiza como parte de un sistema de tratamiento integral que incorpora un sistema de tratamiento especializado la terapia del linfedema antes y después de la cirugía. El éxito de las cirugías depende de la capacitación, la experiencia y los conocimientos especializados pertinentes del cirujano y terapeuta de linfedema (Granzow, 2018).

Ninguna técnica es óptima para las presentaciones de linfedema. La selección cuidadosa del paciente después de un curso completo de terapia conservadora de linfedema es crítica. La terapia individualizada del linfedema integrada en el plan de tratamiento antes y después de la cirugía también es esencial ayuda a lograr mejores resultados (Granzow, 2018).

Existen dos técnicas principales; son cirugías que implican el trasplante de tejido linfático, llamado trasplante de ganglios linfáticos vascularizados (VLNT, por sus siglas en inglés), o que implican conexiones directas del sistema linfático a las venas, llamadas anastomosis linfático-venosas (LVA, por sus siglas en inglés). VLNT y LVA son procedimientos microquirúrgicos que pueden mejorar el drenaje fisiológico del líquido linfático del propio paciente. Estos procedimientos mostraron mejores resultados en pacientes con menos daño linfático. Los mejores candidatos para las cirugías de LVA o VLNT son los pacientes con linfedema de etapa temprana (Granzow, 2018), (Gloviczki & Huang, 2018).

Es importante identificar la etapa en que se encuentra el linfedema para el tratamiento microquirúrgico, se ha observado que se obtienen mejores resultados de la microcirugía reconstructiva en las etapas 0 y 1. Muchos pacientes con la etapa 2 se benefician, aunque el linfedema residual está casi siempre presente (Gloviczki & Huang, 2018).

Anastomosis linfático-venosa (Lymphovenous Anastomosis (LVA)). LVA se realiza generalmente en pacientes con vasos linfáticos abiertos y funcionales confirmados. Se considera la anastomosis de los ganglios linfáticos

venosos o linfáticos en el paciente después de la escisión de los ganglios linfáticos proximales para el tratamiento del cáncer. Se utiliza LVA para drenar la linfa hacia el sistema venoso en un área distal a la obstrucción linfática. Existen dos técnicas, la anastomosis de ganglios linfáticos a venas y de vasos linfáticos a venas (Figura 18 a y b) (Granzow, 2018).

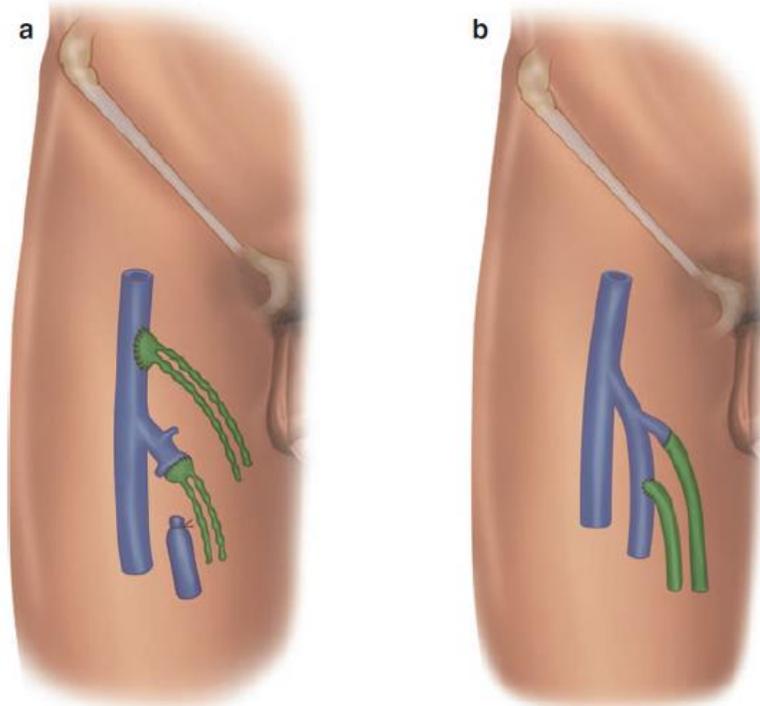


Figura 18. Anastomosis linfático-venosa. (a) Anastomosis de ganglios linfáticos a venas. (b) Anastomosis de vasos linfáticos a venas. Tomada de (Gloviczki & Huang, 2018).

Anastomosis de Vaso Linfático a Vena (Lymph Vessel-To-Vein Anastomosis). En esta técnica los linfáticos de aspecto saludable que se encuentran en el lugar de la operación se introducen directamente en el segmento de la vena mediante un punto en forma de 'U', luego se aseguran a la vena mediante puntos de sutura adicionales entre el borde de la vena y el perilinfático tejido adiposo (Figura 19. a) (Maegawa, 2015).

Para pacientes con linfedema de los miembros inferiores, se realizan anastomosis en la región sub inguinal. Se aíslan las estructuras ganglionares linfáticas superficiales y se utilizan todos los linfáticos aferentes para la operación. En los miembros superiores, la anastomosis linfovenosa se realiza en el tercio medio de la superficie volar del brazo, utilizando colectores linfáticos tanto superficiales como profundos. Los linfáticos profundos se encuentran entre la arteria humeral, la vena y el nervio mediano. La vena utilizada para la anastomosis es una rama patente de una de las venas humerales, el procedimiento de microcirugía telescópica de extremo a extremo se realiza con más frecuencia (Campisi, Campisi, & Boccardo, 2018).

En los casos que afectan a los miembros inferiores, en los que existe una enfermedad venosa no corregible quirúrgicamente, no se recomienda utilizar técnicas venosas linfáticas derivadas, se utilizan métodos reconstructivos. La técnica más utilizada es la interposición de un injerto de vena autóloga entre los linfáticos por encima y por debajo del obstáculo al flujo linfático. Los segmentos venosos competentes pueden obtenerse del mismo lugar de la operación o del antebrazo, principalmente la vena cefálica. (Figura 19. b) (Campisi, Campisi, & Boccardo, 2018).

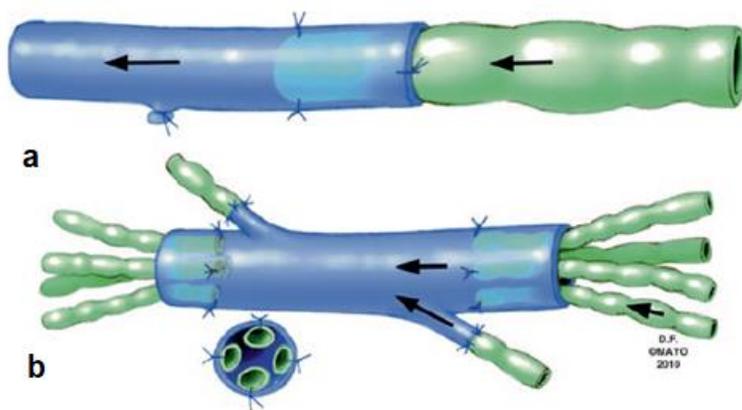


Figura 19. Anastomosis de vaso linfático a vena. (a) Anastomosis de vaso linfático a vena. (b) Injerto de vena autóloga entre los linfáticos. Tomado de (Gloviczki & Huang, 2018).

Anastomosis de los Ganglios Linfáticos a Vena (Lymph Node-To-Vein Anastomosis). Durante la cirugía, los ganglios linfáticos inguinales seccionados se anastomizan de extremo a extremo o de extremo a lado hasta la vena safena o femoral (miembros inferiores) (Olszewski, 2013).

La piel de la ingle se corta, posteriormente, uno de los ganglios linfáticos inguinales se corta transversalmente a través de su eje largo entre el primer distal y el segundo tercio. Se realiza una venotomía, el lumen de la vena se controla y trata. Sólo la cápsula del nódulo sin parénquima se cose a la pared de la vena (Figura 20). Durante la disección y la sutura se utiliza un microscopio quirúrgico. Tras la liberación de las pinzas vasculares, se da un ligero masaje de la parte distal de la extremidad para aumentar el flujo linfático a través de la anastomosis. Se debe evitar la heparinización sistémica debido al riesgo de sangrado de la línea de sutura. Hasta ahora no se han observado complicaciones trombóticas. Se instituyó el drenaje por succión de la herida durante 48 h (Olszewski, 2013) (Manokaran, 2018). La Figura 21 muestra las posibles derivaciones de anastomosis de los ganglios linfáticos inguinales (ILN) a vena femoral (FV), extremo a extremo o extremo a lado.

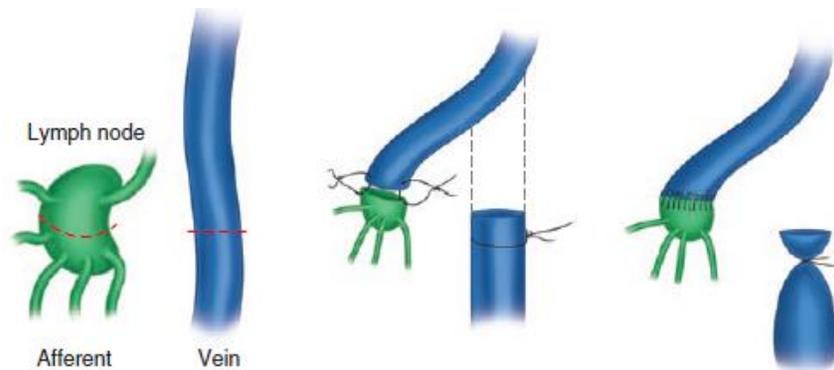


Figura 20. Derivaciones microquirúrgicas de los ganglios linfáticos a venas.

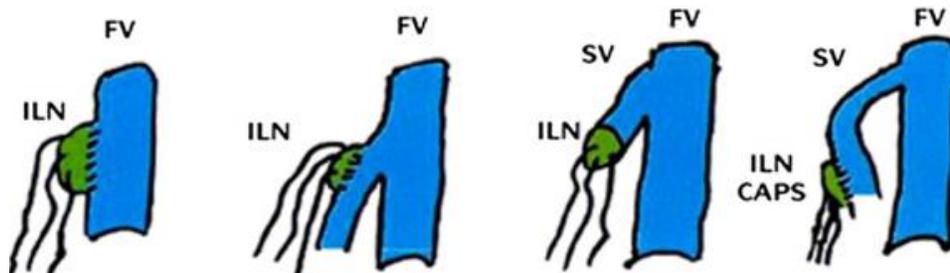


Figura 21. Posibles derivaciones de anastomosis de los ganglios linfáticos inguinales (ILN) a vena femoral (FV), extremo a extremo o extremo a lado.

Trasplante de Ganglios Linfáticos Vascularizados (Vascularized Lymph Node Transfer (VLNT)). En la VLNT, los ganglios linfáticos se extraen de un sitio donante y se transfieren como un colgajo libre al miembro linfedematoso. A la fecha existen dos hipótesis para explicar el mecanismo funcional de este procedimiento; la teoría de la mecha (wick) linfática y la bomba linfática, se dispone de pruebas experimentales discutibles para apoyar cualquiera de ellas (Tourani, Taylor, & Ashton, 2016). Se conoce de varios sitios donantes (Figura 22), entre los que se incluyen la ingle, el torso, el área supraclavicular (cerca del cuello por encima de la clavícula) y las áreas submentales (por debajo del mentón) (Granzow, 2018). También es posible realizar VLNT a extremidad proximal y/o extremidad distal (Kavola, Suominen, & Saarikko, 2015), (Huang, 2015).

Tiene una amplia aceptación por tres factores principales: técnicamente es menos difícil que la anastomosis linfática, puede realizarse en casos más avanzados de linfedema, en los que no se puede encontrar un linfático adecuado para la anastomosis linfovenosa y puede realizarse en continuidad con el colgajo perforador de la arteria epigástrica inferior profunda para la reconstrucción de la mama (Tourani, Taylor, & Ashton, 2016).

Las indicaciones para el VLNT incluyen (Paek, Baylan, Becker, & Nguyen, 2018):

- Pacientes de linfedema en etapas I-II según la Clasificación de la Sociedad Internacional de Linfología) que no son candidatos para LVA por falta de canales linfáticos adecuados, con o sin historia de episodios repetidos de celulitis.
- Fibrosis que impide realizar LVA.
- Oclusión total del drenaje linfático en la linfocentellografía
- Pacientes con linfedema en etapa III (VLNT puede ofrecerse en combinación con la escisión en cuña parcial o como un procedimiento de segunda etapa después de la liposucción).
- Como parte de un enfoque combinado en pacientes que se someten a una operación de LVA.
- Tratamiento de la neuropatía del plexo braquial que complica el tratamiento del cáncer de mama.

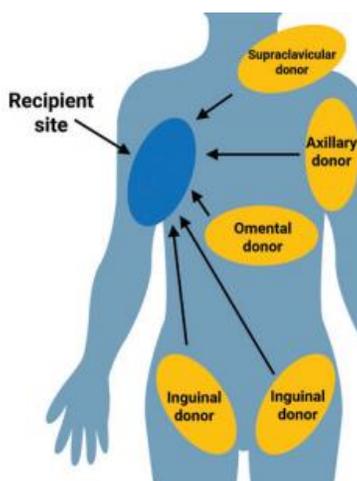


Figura 22. Sitios donantes para VNLNT. Tomado de (Hassani, Tran, Palmer, & Patel, 2020).

Se ha registrado repetidamente que la cirugía VLNT es eficaz para reducir la hinchazón, los síntomas y los problemas asociados con el linfedema. La necesidad de una terapia continua de linfedema y el uso de prendas de compresión puede disminuir significativamente. También se ha demostrado que la incidencia de la celulitis y la infección en la extremidad afectada disminuye (Granzow, 2018).

Lipectomía Asistida por Succión (Suction-Assisted Lipectomy). En el tratamiento del linfedema en etapas avanzadas que no responde a tratamientos conservadores, la liposucción junto con una terapia de compresión efectiva de por vida en el postoperatorio se describe en una alternativa viable. En este el seguimiento postoperatorio y el ajuste regular de la tecnología de compresión es obligatorio (Greene & Maclellan, Operative Treatment of Lymphedema Using, 2016).

Para el procedimiento se usan prendas de compresión hechas a medida que se miden semanas antes de la cirugía, usando el brazo y la mano sanos como plantilla (para extremidad superior). A través de unos 10-15cm, incisiones de 3 mm de largo, se realiza la liposucción utilizando cánulas de 15 y 25cm de largo con diámetros de 3 y 4mm. La liposucción se realiza de forma circunferencial, la muñeca hasta el hombro, y la grasa hipertrofiada se elimina todo el material posible (Brorson, Svensson, & Ohlin, Suction-Assisted Lipectomy, 2015).

Ingeniería de Tejidos en Vascularización Linfática. La implantación de tubos para transportar linfa o tubos / dispositivos diseñados para promover un nuevo crecimiento linfático sustitutivo todavía no ha documentado el valor a largo plazo en estudios extensos, y estas técnicas continúan siendo investigadas. Esclerosis guiada, técnicas de radiología intervencionista o ligadura quirúrgica de ganglios linfáticos displásicos viscerales o derivación linfática a venosa se usa para cerrar y descomprimir vasos linfáticos con fugas (The International Society Of Lymphology, 2016).

8. Metodología.

8.1. Geometría para Acumulación de Linfa.

En la definición de la geometría que se propuso para la simulación, se tuvo en cuenta la fisiopatología del linfedema en las extremidades, que son más comúnmente afectadas. Normalmente el líquido linfático se acumula alrededor de los músculos y huesos (Figura 24. Derecha). Por consiguiente, se planteó una geometría idealizada con forma de cilindro que presenta un centro vacío debido a que no se tiene en cuenta estructuras óseas y musculares, buscando similitud con este comportamiento del linfedema de manera semejante al modelo de acumulación linfática en extremidad superior presentada por (Eymard, y otros, 2017) (Figura 3), donde no se tienen en cuenta las estructuras mencionadas.

En el antebrazo están presentes dos huesos largos, el radio y el cubito, el cubito presenta una longitud en el rango de 24.7cm-29.3cm (Madden, Tsikoura, & Stott, 2011). Teniendo en cuenta estas mediciones se diseñó una geometría de acumulación de linfa de una sección del antebrazo. Para esto en COMSOL Multiphysics, se crearon dos cilindros; uno con radio de 0.06m, altura de 0.15m; y otro con radio de 0.04m y altura de 0.15m. Con estos dos cilindros se realizó una diferencia que resultó en el cilindro de mayor radio con un vacío de las dimensiones del cilindro más pequeño en el centro. La Figura 23 muestra, de izquierda a derecha el proceso anteriormente descrito.

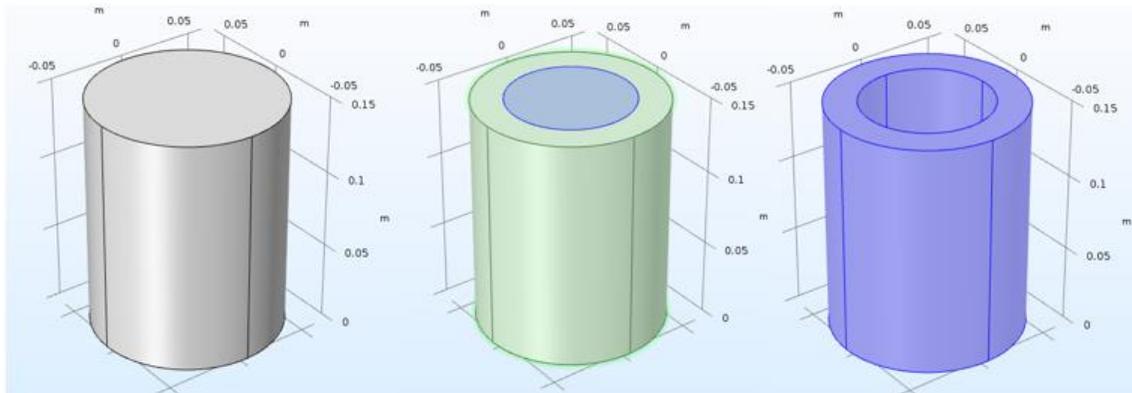


Figura 23. Proceso creación geometría para estudio de frecuencia de resonancia. Elaboración propia realizado en Comsol.

La Figura 24 muestra la comparación de la geometría creada (derecha) con una imagen de corte axial de una acumulación de linfa de extremidad superior.

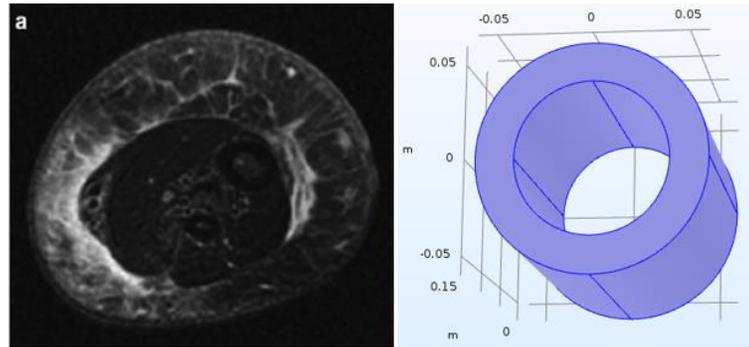


Figura 24. Comparación geometría creada (izquierda) con imagen de acumulación de linfa (derecha).

8.2. Caracterización Propiedades Físicas de Linfa.

En el estudio de frecuencia propia en una acumulación de linfa, fue necesario obtener algunas de las características físicas de este fluido. Estas características son requeridas según la interfaz física seleccionada en Comsol Multiphysics, para este caso 'Presión acústica frecuencia' y 'Acústica termo viscosa dominio de la frecuencia, interacción solido'. Fue necesario investigar viscosidad dinámica y volumétrica, conductividad térmica, capacidad térmica a presión constante, densidad, módulo de Young, Coeficiente de Poisson, y velocidad del sonido en el medio.

Para la densidad se han reportado valores de $1020[\text{Kg}/\text{m}^3]$ (Swartz & Fleury, Interstitial Flow and Its Effects in Soft Tissues, 2007) y $1060[\text{Kg}/\text{m}^3]$ (Sugiura, y otros, 2015). En este estudio la acumulación de linfa se modelo como un fluido incomprensible (densidad constante) y Newtoniano (viscosidad constante) como el presentado por (Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013); con valores de viscosidad dinámica de $0.0008904 [\text{Pa}\cdot\text{s}]$ (Macdonald A. , 2008), y viscosidad volumétrica de $0.0015\text{-}0.0022 [\text{Pa}\cdot\text{s}]$ (Swartz & Fleury, Interstitial Flow and Its Effects in Soft Tissues, 2007). La conductividad térmica de la linfa, capacidad para transmitir energía a otras moléculas con las que se está en contacto, tiene un valor de $0.51 [\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})]$ (Sugiura, y otros, 2015). El calor específico, capacidad térmica a presión constante, tiene un valor de $3720[\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})]$ (Sugiura, y otros, 2015). El módulo de Young tiene valores alrededor de $0,01\text{MPa}$ (Niklason, Koh, & Solan, 2002), un estudio que examinó el módulo de elasticidad de cizallamiento máximo para diferenciar los ganglios linfáticos metastásicos de los benignos en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, encontró valores de $14,22 \pm 4,19 \text{KPa}$, en los ganglios linfáticos benignos (CHOI, y otros, 2013). El coeficiente de Poisson tiene un valor $0,5$ (Macdonald A. , 2008). Para la velocidad del sonido en el medio, por falta de información, se utilizó la velocidad del sonido en la sangre para los utilizada en ultrasonido, con un valor de $1570[\text{m}/\text{s}]$ (Khandpur, Ultrasonic imaging system,

2003). Los valores utilizados en la simulación computacional se resumen en la Tabla 2.

Propiedades	Magnitud	Unidad	Fuente
Densidad	1020	[Kg/m ³]	(Swartz & Fleury, Interstitial Flow and Its Effects in Soft Tissues, 2007)
Viscosidad dinámica	0.00008904	[Pa·s]	(Macdonald A. , 2008)
Viscosidad volumétrica	0.0015	[Pa·s]	(Swartz & Fleury, Interstitial Flow and Its Effects in Soft Tissues, 2007)
Conductividad Térmica	0.51	[W/(m·K)]	(Sugiura, y otros, 2015)
Calor específico	3720	[J/(kg·K)]	(Sugiura, y otros, 2015)
Módulo de Young	14220	[Pa]	(CHOI, y otros, 2013)
Coefficiente de Poisson	0.5	1	(Macdonald A. , 2008)
Velocidad del sonido en el medio	1570	[m/s]	(Khandpur, Ultrasonic imaging system, 2003)

Tabla 2. Propiedades físicas de la linfa. Elaboración propia.

8.3. Estudio Determinación Frecuencia de Resonancia de la Linfa.

En COMSOL Multiphysics se seleccionó la interfaz física 'Presión acústica', frecuencia, debido a que se utiliza para la propagación de las ondas acústicas en los fluidos en condiciones de reposo. Se describe como adecuada para simulaciones en el dominio de la frecuencia. Para esta interfaz se seleccionó el estudio de frecuencia propia. En acústica, las frecuencias propias corresponden a las frecuencias de resonancia y los modos propios corresponden al campo acústico normalizado en las frecuencias propias.

Con lo anterior, se definió la geometría presentada anteriormente (Figura 24) como un fluido viscoso, al que se le dieron características físicas como densidad, viscosidad dinámica y volumétrica y velocidad del sonido en el medio; obtenidos de la Tabla 2. Con esta geometría de acumulación de linfa, se definió una malla controlada por la física, con un tamaño normal para cada elemento en el que se van a efectuar cálculos, de frecuencia propia en este caso (Figura 25). Con todo lo anterior establecido para la geometría y la interfaz física, se ejecutó el estudio de frecuencia propia, en donde este da la recomendación de buscar frecuencias alrededor de 100Hz.

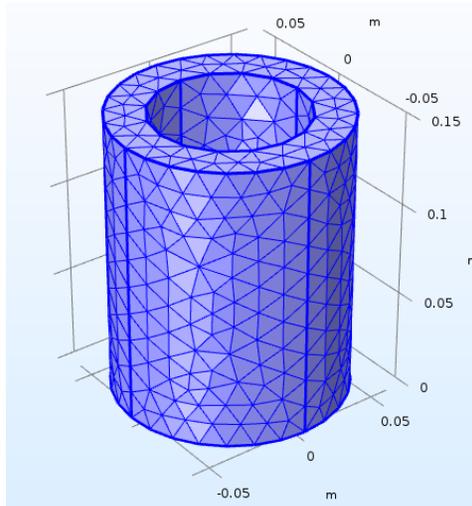


Figura 25. Malla para geometría creada. Elaboración propia en Comsol.

8.4. Respuestas a la Frecuencia en Acústica Termo Viscosa.

Se buscó obtener y valorar la respuesta en la acumulación de linfa a partir de la frecuencia encontrada anteriormente, para esto se realizó un proceso similar al presentado en el numeral 8.3. En lugar de la interfaz física 'Presión acústica' se utilizó 'Acústica termo viscosa, dominio de la frecuencia interacción sólido' que se utiliza para simular la propagación de las ondas acústicas, en este caso centrados en una frecuencia específica, incluyendo las pérdidas térmicas y viscosas de forma explícita, en este caso a partir de la frecuencia encontrada.

Al igual que en el numeral 8.3 se utilizó la geometría definida en el numeral 8.1 y fue necesario otorgar características físicas entre las que se encuentran: viscosidad dinámica, viscosidad volumétrica, conductividad térmica, calor específico, densidad, módulo de Young y coeficiente de Poisson; cuyos valores se muestran en la Tabla 2. Esta geometría de acumulación de linfa también se definió como un líquido y se le dio una temperatura de equilibrio de 37°C (Temperatura corporal humana). Se definió un mallado igual que el presentado en la (Figura 25). Con todo lo anterior establecido para la geometría y la interfaz física, se ejecutó el estudio para evaluar la respuesta a frecuencia de resonancia encontradas.

Los procesos presentados en los numerales 8.3 y 8.4 se realizaron 5 veces cada uno con el fin de corroborar que la frecuencia y la respuesta a esta sean la misma o se encuentren en un mismo rango.

9. Resultados.

Los cinco estudios ejecutados en COMSOL Multiphysics para la determinación de frecuencia de resonancia de la linfa otorgaron el mismo conjunto de resultados. Estas simulaciones encontraron dos valores de frecuencia ambos de 5029.6Hz. Adicionalmente, las simulaciones de la determinación de la frecuencia generaron la presión acústica para la acumulación de linfa establecida, en la Figura 26 se puede observar la presión acústica que se genera para la acumulación, en este se resalta una sección de la geometría debido a la forma en la que se propaga, esto generaría una mayor absorción en la zona.

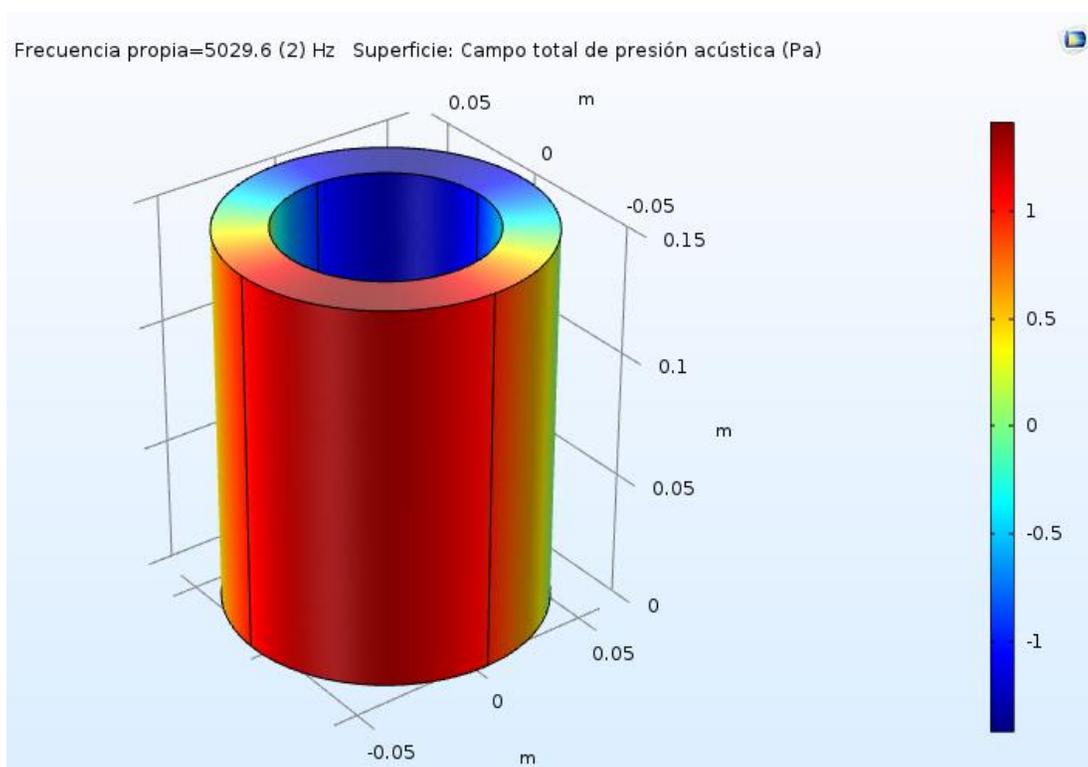


Figura 26. Presión acústica generada para 5029.6Hz. Elaboración propia en Comsol.

A partir de la frecuencia de resonancia determinada de 5029.6Hz, se logró valorar la respuesta de la acumulación en cuanto a forma y cambios de temperatura, se fijó esta frecuencia y el programa encontró respuestas para el rango de 5027.6-5031.5Hz. La Figura 27 muestra la respuesta a 5027.7Hz, en la parte superior se observan los cambios que se generan en la forma de la acumulación de linfa, encontrando desplazamientos alrededor de 0.02m; y en la parte inferior se observan los cambios de temperatura en grados Kelvin a partir de la temperatura de equilibrio establecida de 310.15°K (37°C, correspondiente a temperatura corporal), que presentó cambios alrededor de 1×10^{-12} °K. Las Figuras 28 y 29 también muestran las respuestas de cambio de forma (parte superior) y cambios de temperatura (parte inferior) para las frecuencias de 5031.5Hz y 5027.6Hz respectivamente; se observan respuestas similares entre sí en las tres frecuencias presentadas.

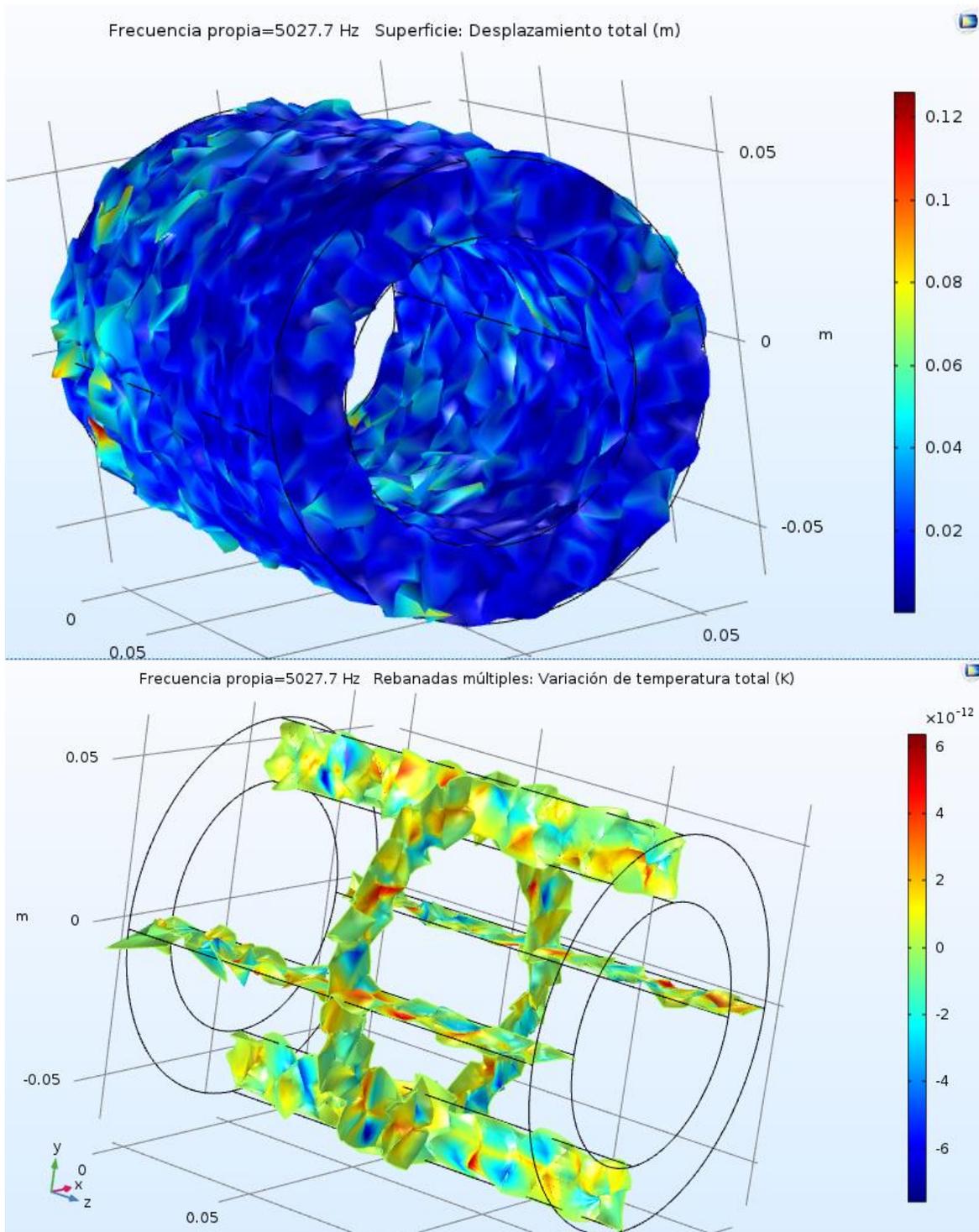


Figura 27. Respuestas físicas de la acumulación de linfa a 5027.6Hz. Superior: Forma del sólido. Inferior: Cambios de temperatura.

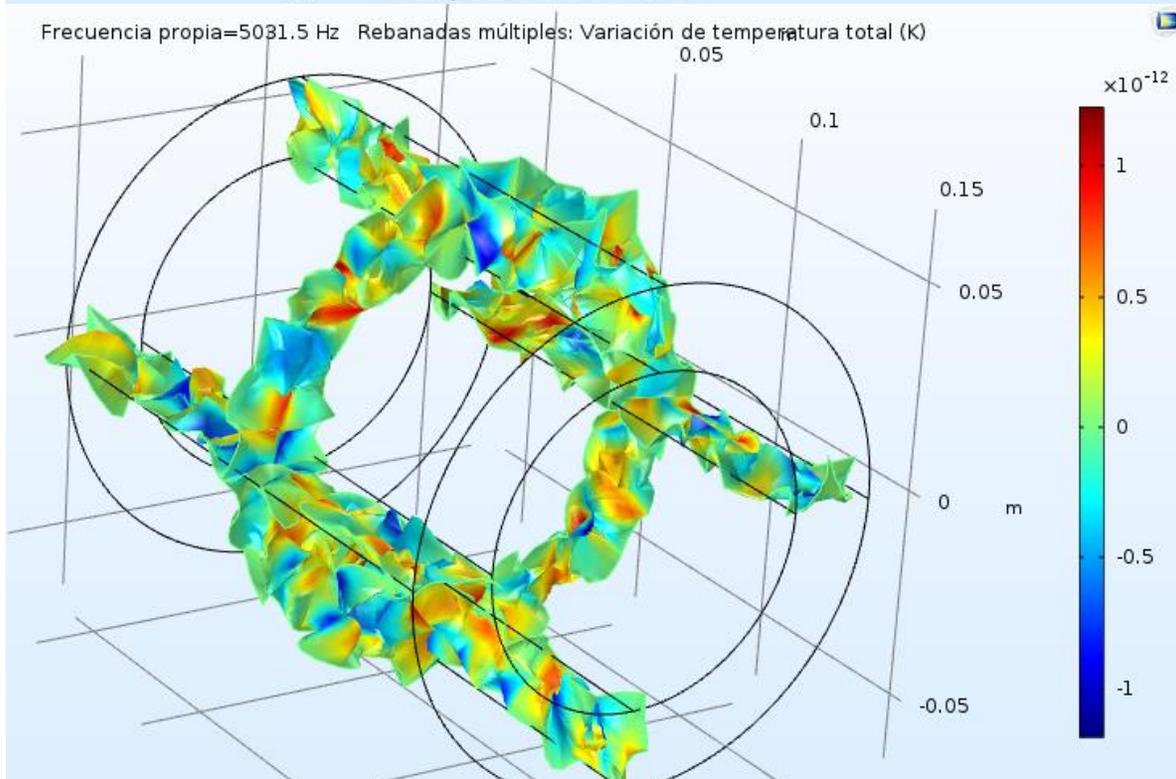
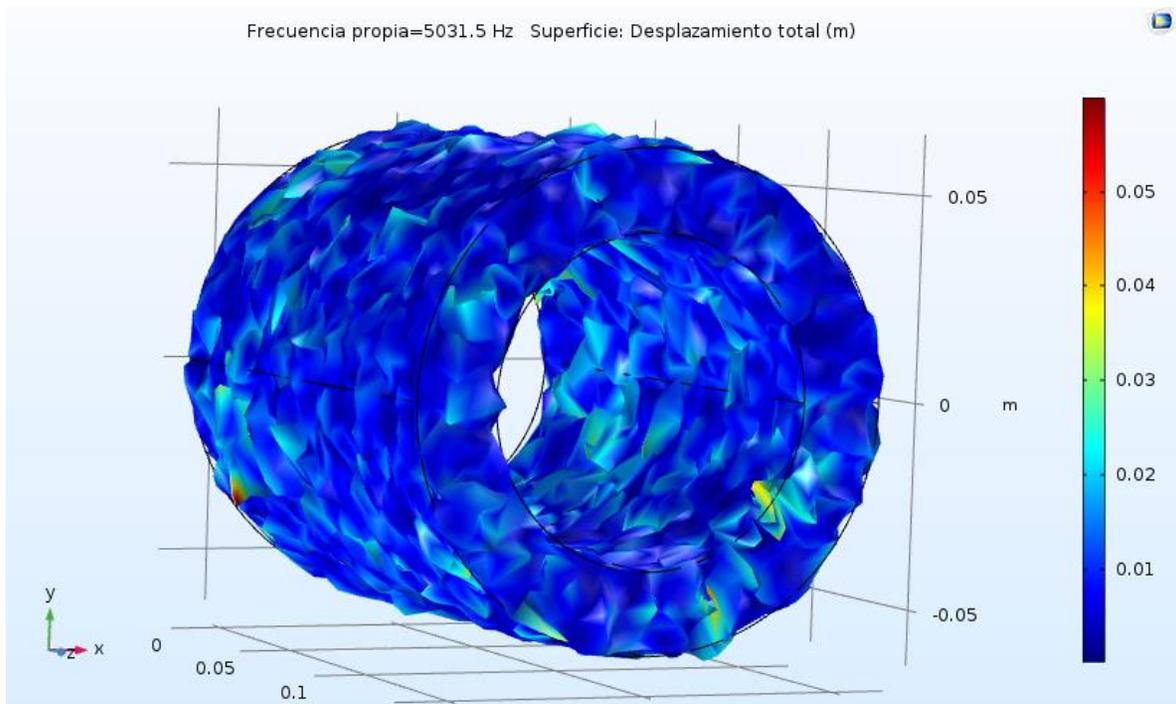


Figura 28. Respuestas físicas de la acumulación de linfa a 5031.5Hz. Superior: Forma del sólido. Inferior: Cambios de temperatura.

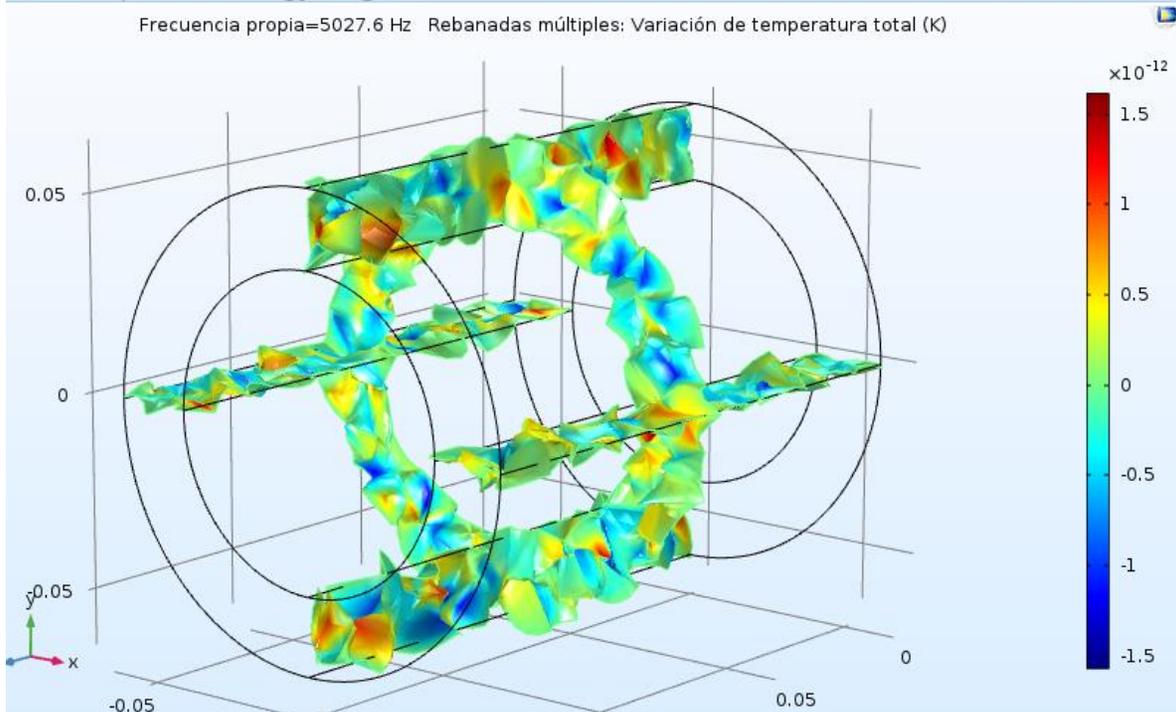
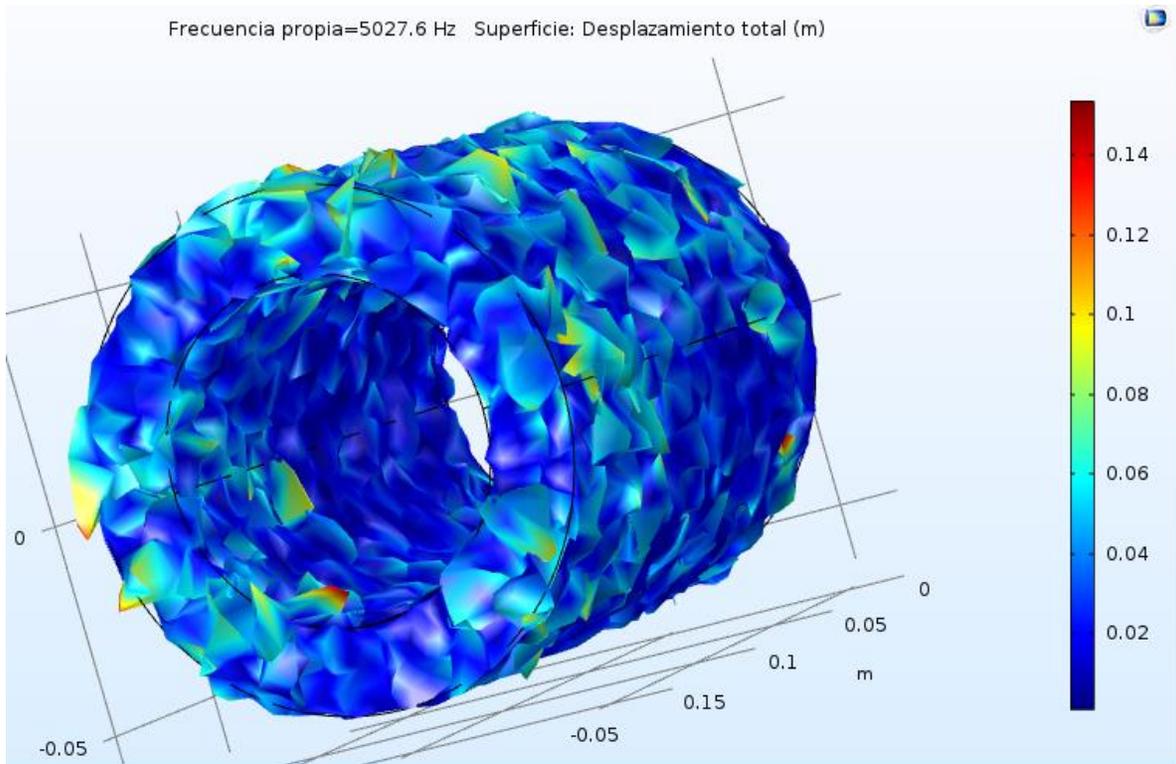


Figura 29. Respuestas físicas de la acumulación de linfa a 5027.7Hz. Superior: Forma del sólido. Inferior: Cambios de temperatura.

10. Discusión.

En esta investigación para la determinación de la frecuencia de resonancia de la linfa se diseñó una geometría ideal de acumulación de líquido linfático, con propiedades físicas de la linfa, a partir de una sección del antebrazo con las características fisiopatológicas del linfedema. Con esta geometría se realizaron simulaciones que permitieron encontrar el valor de frecuencia de resonancia y observar los cambios que esta tuvo en la forma y en temperatura. Sin embargo, a partir de la frecuencia determinada en este estudio, es necesario evaluar las respuestas teniendo en cuenta más condiciones fisiológicas específicas de una región a estudiar para el tratamiento del linfedema o partes específicas del sistema linfático. Se puede partir del modelo de linfedema en extremidad superior presentado por (Eymard, y otros, 2017), en donde se presenta una distribución anatómica de la acumulación de linfa en toda la extremidad; además de esto, tener en cuenta características físicas de los demás tejidos que hacen parte de la zona afectada, también la distribución topológica de ganglios linfáticos presentada por (Tretyakova, Savinkov, Lobov, & Bocharov, 2018). Otra opción es evaluar específicamente las respuestas en una parte del sistema linfático, como el ganglio linfático, teniendo en cuenta el modelo tridimensional expuesto por (Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013).

La frecuencia de resonancia de la linfa determinada en Comsol fue de 5029.6Hz, de igual forma en Comsol se obtuvo la respuesta de la acumulación planteada en cuanto a forma y cambios de temperatura, para las frecuencias de 5027.7Hz (Figura 27), 5031.5Hz (Figura 28) y 5027.6Hz (Figura 29). Los cambios de temperatura evidenciados (Figuras 27, 28 y 29. Inferior), a partir de una temperatura de equilibrio 310.15°K, fueron valores mínimos alrededor de 1×10^{-12} °K, para estos valores de frecuencia es razonable que no se presenten variaciones de temperatura que si se dan a valores mucho más altos de frecuencia con tecnologías como ultrasonido. El ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), en el rango de frecuencias de 0,8-5MHz, con la suficiente energía en la onda que viaja a través de un medio absorbente, da la posibilidad de generar un aumento de temperatura biológicamente significativo en una región (Ter Haar, 2016). El rango de frecuencia ultrasonido de HIFU es bastante alto comparado con la frecuencia encontrada en este estudio lo que justifica las variaciones mínimas de temperatura. Esto también se evidencia en métodos de tratamiento con ondas; como diatermia de onda corta que utiliza radiofrecuencia a 27MHz (Mista, Laugero, Adur, Andersen, & A., 2019) y diatermia por microondas en el rango de 300MHz-300GHz (Fu, Lineaweaver, Zhang, & Zhang, 2019).

Las variaciones en la forma del sólido (Figuras 27, 28 y 29. Superior) sugieren el desdoblamiento que genera desplazamiento de linfa, lo que implica un aumento del flujo linfático y posible disminución del edema; diferentes estudios han demostrado aumento de flujo sanguíneo ante terapias de vibración. En una investigación se encontró la frecuencia de resonancia de un modelo tridimensional del glóbulo rojo

en Comsol Multiphysics y con este valor diseñaron un brazalete que vibra a esta frecuencia para ser utilizado en la mano (Figura 6); los experimentos que realizaron evidenciaron cambios en los vectores de velocidad y un aumento del flujo sanguíneo medio. En estudios de los efectos de las vibraciones en todo el cuerpo humano se registran que la terapia de vibración de todo el cuerpo influye en el aumento del flujo sanguíneo arterial (Venslauskas, 2015). Un estudio indico el aumento significativo del flujo sanguíneo de la piel al realizar vibraciones de cinco minutos de 30Hz o 50Hz. Estudios sugieren que la vibración de todo el cuerpo es un método eficaz para aumentar el flujo sanguíneo en pacientes con ataxia de Friedrich (Herrero, y otros, 2011).

Todo lo anterior sugiere nuevas investigaciones en el tratamiento del linfedema. Existen diversos modelos computacionales del sistema linfático o del linfedema, pero estos no evalúan ni presentan simulaciones basadas en la frecuencia propia o en la exposición a algún tipo de radiación. (Eymard, y otros, 2017) realizaron un modelo matemático y computacional de linfedema secundario que incluía el desarrollo de la enfermedad y características como; condiciones de presión y límites, permeabilidad, porosidad. Se utilizó para estudiar el diseño de prendas para la terapia de compresión. (Jafarnejad, Woodruff, Zawieja, & Carroll, 2013) presentaron un modelo de geometría detallada del ganglio linfático, estudio del flujo linfático y de las presiones en el ganglio, determinaron las características y el patrón de flujo linfático desde el vaso aferente al vaso eferente y al vaso sanguíneo. (Tretyakova, Lobov, & Bocharov, 2018) desarrollaron e implementaron numéricamente un modelo matemático de flujo linfático -1D, en una red ramificada de vasos linfáticos. En el modelo propuesto por (Macdonald, Arkill, Tabor, McHale, & Winlove, 2008) desarrollaron un modelo computacional detallado del comportamiento de un linfagión. El modelo computacional reproduce el comportamiento de bombeo del vaso real utilizando una función de contracción simple, lo que sugiere que el bombeo linfático se rige por pulsos de contracción rápidos y simples que viajan en la dirección retrógrada del flujo.

11. Conclusiones.

En esta investigación se determinó un rango de frecuencia de resonancia de la linfa como sustento para un posible nuevo tratamiento del linfedema. La frecuencia encontrada fue de 5029.6Hz, además en el programa se valoraron cambios físicos (temperatura y desplazamiento) a partir de la frecuencia hallada para el rango de frecuencias de 5027.6-5031.5Hz dado por el programa.

El diseño implementado fue una geometría idealizada de acumulación de linfa de una sección del antebrazo teniendo en cuenta la fisiopatología del linfedema. Sin embargo, se identificó que en investigaciones futuras es necesario, a partir del rango de frecuencias determinado en este trabajo, se estudien y evalúen las respuestas a vibraciones para el tratamiento de linfedema. Lo anterior teniendo en cuenta modelos computacionales o geometrías propias del sistema linfático y/o el linfedema, como los descritos anteriormente en esta investigación, que aporten condiciones físicas y fisiológicas más específicas de una región a estudiar para el tratamiento del linfedema.

Para los estudios ejecutados fue necesario realizar una caracterización física de la de linfa, en donde se consiguió identificar: densidad, viscosidad dinámica, viscosidad volumétrica, conductividad térmica, calor específico, módulo de Young, coeficiente de Poisson y velocidad del sonido en el medio; esto permitió dar las características del líquido linfático a la geometría propuesta para la determinación de 5029.6Hz como frecuencia de resonancia de la linfa.

En las respuestas físicas en cuanto a temperatura los cambios fueron mínimos, siendo esta una respuesta lógica ya que diferentes estudios evidencian que el calentamiento por irradiación en diferentes tecnologías se presenta en rangos mucho más altos de frecuencia. Esto da a entender que la irradiación en la resonancia encontrada en un paciente con linfedema puede tener un riesgo muy bajo de generar lesión por quemadura o calentamiento.

Los cambios generados en la forma fueron de alrededor de 0.02m lo que sugiere el desdoblamiento que produce desplazamiento de linfa e implica un aumento del flujo linfático y posible disminución del edema; lo anterior se sustenta en diferentes estudios que han demostrado aumento de flujo sanguíneo ante terapias de vibración, aunque no existen este tipo de estudios para el flujo linfático.

Este trabajo encontró los primeros valores registrados de frecuencia de resonancia de la linfa, sugiere y puede ser fundamento de nuevas investigaciones en el tratamiento del linfedema basado en la irradiación en el rango de frecuencias encontradas, que buscará disminuir las complicaciones presentes en los tratamientos actuales y disminuir significativamente la invasividad.

12. Referencias Bibliográficas.

- Allen Jr., R. J., & Cheng, M.-H. (2016). Lymphedema surgery: Patient selection and an overview of surgical techniques. *Journal of Surgical Oncology*, 923–931. doi:10.1002/jso.24170
- Arrivé, L., Derhy, S., Dlimi, C., El Mouhadi, S., Monnier-Cholley, L., & Becker, C. (2015). Noncontrast Magnetic Resonance Lymphography. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 080-086. doi:0.1055/s-0035-1549133
- Brorson, H., Svensson, B., & Ohlin, K. (2015). Suction-Assisted Lipectomy. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 313-324). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_28
- Brorson, H., Svensson, B., & Ohlin, K. (2015). Volume Measurements and Follow-Up. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment*. (pp. 155-122). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_11
- Campisi, C., Campisi, C. C., & Boccardo, F. (2018). Lymphatic-Venous Derivative and Reconstructive Microsurgery. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice* (pp. 599-617). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_47
- Cemal, Y., Jewell, S., Albornoz, C. R., Pusic, A., & Mehrara, B. J. (2013). Systematic Review of Quality of Life and Patient Reported Outcomes in Patients with Oncologic Related Lower Extremity Lymphedema. *Lymphatic Research and Biology*, 14-19. doi:10.1089/lrb.2012.0015
- CHOI, Y. J., HYUN LEE, J., KYUNG LIM, H., YOON KIM, S., WOUL HAN, M., CHO, K.-J., & HWAN BAEK, J. (2013). QUANTITATIVE SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IN THE EVALUATION OF METASTATIC CERVICAL LYMPH NODES. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(6), 935-940. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.12.009
- Cormier, J. N., Askew, R. L., Mungovan, K. S., Xing, Y., Ross, M. I., & Armer, J. M. (2010). Lymphedema beyond breast cancer. A systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*, 5138-5149. doi:10.1002/cncr.25458
- Emami, T., Janney, S. S., & Chakravarty, S. (2019). Elements of Medical Image Processing. Em *Biomedical Engineering and its Applications in Healthcare* (pp. 473-517). Singapore: Springer.
- Eymard, N., Volpert, V., Quere, I., Lajoinie, A., Nony, P., & Cornu, C. (2017). A 2D Computational Model of Lymphedema and of its Management with Compression Device. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 12(5), 180-195. doi:10.1051/mmnp/201712511
- Fu, M. R., Ridner, S. H., Hu, S. H., Stewart, B. R., Cormier, J. N., & Armer, J. M. (2013). Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of

- literature from 2004 to 2011. *Psycho-Oncology*, 22(7), 466-1484. doi: 10.1002/pon.3201
- Fu, T., Lineaweaver, W. C., Zhang, F., & Zhang, J. (2019). Role of shortwave and microwave diathermy in peripheral neuropathy. *Journal of International Medical Research*. doi:10.1177/0300060519854905
- Gloviczki, P., & Huang, Y. (2018). Surgical Treatment - Reconstructive Surgery General Overview. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice*. (pp. 571-588). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_45
- Gould, D. J., Mehrara, B. J., Neligan, P., Cheng, M.-H., & Patel, K. M. (2018). Lymph node transplantation for the treatment of lymphedema. *Journal of Surgical Oncology*, 736-742. doi:10.1002/jso.25180
- Goyal, P., Chaudry, G., & Alomari, A. I. (2015). Conventional Imaging Modalities for the Diagnosis of Lymphedema. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 149-155). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_14
- Grada, A. A., & Phillips, T. J. (2017). Lymphedema Pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1009-1020. doi:10.1016/j.jaad.2017.03.022
- Granzow, J. W. (2018). Lymphedema surgery: the current state of the art. *Clinical & Experimental Metastasis*, 553-558. doi:10.1007/s10585-018-9897-7
- Greene, A. (2015). Primary Lymphedema. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 59-77). Springer Cham Heidelberg. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_7
- Greene, A. K. (2015). Epidemiology and Morbidity of Lymphedema. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 33-44). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_4
- Greene, A. K. (2015). History and Physical Examination. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment*. (pp. 107-114). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_10
- Greene, A. K. (2015). Obesity-Induced Lymphedema. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment*. (pp. 97-104). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_9
- Greene, A. K., & Maclellan, R. A. (2016). Operative Treatment of Lymphedema Using. *Annals of Plastic Surgery*, 337-340. doi:10.1097/SAP.0000000000000597
- Hassani, C., Tran, K., Palmer, S. L., & Patel, K. M. (2020). Vascularized Lymph Node Transfer: A Primer for the Radiologist. *Multisystem Radiology*. doi:10.1148/rg.2020190118
- Herrero, A. J., Martín, J., Martín, T., García-López, D., Garatachea, N., Jiménez, B., & Marín, P. J. (2011). Whole-body vibration alters blood flow velocity and

- neuromuscular activity in Friedreich's ataxia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 139-144. doi:10.1111/j.1475-097X.2010.00992.x
- Hespe, G. E., Nitti, M. D., & Mehrara, B. J. (2015). Pathophysiology of Lymphedema. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_2
- Heyer, K., Protz, K., & Augustin, M. (2017). Compression therapy – cross-sectional observational survey about knowledge and practical treatment of specialised and non-specialised nurses and therapists. *International Wound Journal*, 1148-1153. doi:10.1111/iwj.12773
- Huang, J.-J. (2015). Lymph Node Transfer to Distal Extremity. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 279-288). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_25
- Jafarnejad, M., Woodruff, M. C., Zawieja, D. C., & Carroll, M. C. (2013). Modeling Lymph Flow and Fluid Exchange with Blood Vessels in Lymph Nodes. *LYMPHATIC RESEARCH AND BIOLOGY*, 4(15), 234-247. doi:10.1089/lrb.2015.0028
- Jiang, X., Nicolls, M., Tian, W., & Rockson, S. G. (2017). Lymphatic Dysfunction, Leukotrienes, and Lymphedema. *Annual Review of Physiology*, 80(1), 49-70. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034008
- Joshi, P. L. (2018). Epidemiology of Lymphatic Filariasis. Em B. K. Tyagi, *Lymphatic Filariasis* (pp. 1-14). Singapore: Springer, Singapore. doi:10.1007/978-981-13-1391-2_1
- Kavola, H., Suominen, S., & Saarikko, A. (2015). Lymph Node Transfer to Proximal Extremity. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 269-278). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_24
- Keeley, V. (2008). Pharmacological treatment for chronic oedema. *British Journal of Community Nursing*, s4-s10. doi:10.12968/bjcn.2008.13.Sup2.29394
- Keeley, V. (2020). Drugs and Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): Incidence and Progression. *Current Breast Cancer Reports*, 230–236. doi:10.1007/s12609-020-00379-8
- Khandpur, R. S. (2003). Physiotherapy and Electrotherapy Equipment . Em *Biomedical Instrumentation* (pp. 760-784). Nueva Delhi: Mac Graw Hill.
- Khandpur, R. S. (2003). Ultrasonic imaging system. Em R. S. Khandpur, *Biomedical Instrumentation* (pp. 623-669). Nueva Delhi: Mac Graw Hill.
- Kim, S.-J., Yi, C.-H., & Kwon, O.-Y. (2007). Effect of complex decongestive therapy on edema and the quality of life in breast cancer patients with unilateral lymphedema. *Lymphology*, 143-151.
- Koshima, I., & Pereira, N. (2018). Linfedema: actualización en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico. *Revista chilena de cirugía*. doi:10.4067/s0718-40262018000600589
- Latorre, A., Cuicci, J., Gomes, S., Gómez L., F., Bretón, G., & Diazgranados, J. (2008). Documento de Consenso Para El Diagnóstico Y El Manejo De Las

- Enfermedades Del Sistema Linfático. *CONSENSO COLOMBIANO DE LINFOLOGÍA. ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE ANGIOLOGÍA.*
- Macdonald, A. (15 de 05 de 2008). *The Computational Modelling of Collecting Lymphatic Vessels. Doctoral Theses.* University of Exeter.
- Macdonald, A. J., Arkill, K. P., Tabor, G. R., McHale, N. G., & Winlove, C. P. (2008). Modeling flow in collecting lymphatic vessels: one-dimensional flow through a series of contractile elements. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(1), H305-H313. doi:10.1152/ajpheart.00004.2008
- Maclellan, R. A. (2015). The Lymphatic System. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 3-7). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_1
- Madden, A. M., Tsikoura, T., & Stott, D. J. (2011). The estimation of body height from ulna length in healthy adults from different ethnic groups. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 25(2), 121-128. doi:10.1111/j.1365-277X.2011.01217.x
- Maegawa, J. (2015). Lymphatic–Venous Anastomosis. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 255-268). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_23
- Maloney-Hinds, C., Petrofsky, J. S., & Zimmerman, G. (2008). The effect of 30 Hz vs. 50 Hz passive vibration and duration of vibration on skin blood flow in the arm. *Medical Science Monitor*, CR112-116. doi:836575
- Manokaran, G. (2018). Lymph Node-Venous Microvascular Reconstructive Surgery: Filariasis Lymphedema. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice* (pp. 631-635). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_49
- Margaris, K. N., & Black, R. A. (2012). Modelling the lymphatic system: challenges and opportunities. *Journal of The Royal Society Interface*, 601–612. doi:10.1098/rsif.2011.0751
- McWayne, J., & Heiney, S. P. (2005). Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema. *Cancer*, 457-466. doi:10.1002/cncr.21195
- Michelini, S., Cardone, M., Failla, A., & Moneta, G. (2018). Clinical Staging. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice* (pp. 177-185). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_14
- Mista, C. A., Laugero, S. J., Adur, J. F., Andersen, O. K., & A., B. M. (2019). A new experimental model of muscle pain in humans based on short-wave diathermy. *European Journal of Pain*, 1733-1742. doi:10.1002/ejp.1449
- Morgan, P. A., Franks, P. J., & Moffatt, C. J. (2005). Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. *International Wound Journal*, 47-62. doi:10.1111/j.1742-4801.2005.00066.x
- Mozokhina, A., & Savinkov, R. (2020). Mathematical Modelling of the Structure and Function of the Lymphatic System. *Mathematics*, 8(9). doi:10.3390/math8091467

- Mukherjee, A., Hooks, J., & Dixon, J. B. (2018). Physiology: Lymph Flow. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice* (pp. 91-111). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_8
- Niklason, L. E., Koh, J., & Solan, A. (2002). Tissue engineering of the lymphatic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 979(1), 27-34. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04864.x
- Nishiyama M, U. N., Suzuki, M., Yamamoto, N., Inuzuka, K., Sagara, D., & Konno, H. (2008). Quantitative Lymph Imaging for Assessment of Lymph Function using Indocyanine Green Fluorescence Lymphography. Em *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (pp. 230-236). Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.ejvs.2008.04.013
- Olszewski, W. (2013). Lymphovenous Microsurgical Shunts in Treatment of Lymphedema of Lower Limbs: A 45-year Experience of One Surgeon/One Center. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 282-290. doi:10.1016/j.ejvs.2012.11.025
- Paek, L. S., Baylan, J. M., Becker, C., & Nguyen, D. H. (2018). Vascularized Lymph Node Transfer for the Treatment of Lymphedema. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice* (pp. 637-652). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_50
- Protz, K., Heyer, K., Dörler, M., Stücker, M., Hampel-Kalthoff, C., & Augustin, M. (2014). Compression therapy: scientific background and practical applications. *Protz, K., Heyer, K., Dörler, M., Stücker, M., Hampel-Kalthoff, C., & Augustin, M. (2014). Compression therapy: scientific background and practical applications. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 794-801. doi:10.1111/ddg.12405
- Raju, A., & Chang, D. W. (2015). Vascularized Lymph Node Transfer for Treatment of Lymphedema. A Comprehensive Literature Review. *Annals of Surgery*, 1013-1023. doi:10.1097/SLA.0000000000000763
- Ridner, S. H. (2009). The Psycho-Social Impact of Lymphedema. *LYMPHATIC RESEARCH & BIOLOGY*, 7(2), 109-112. doi: 10.1089=lrb.2009.0004
- Rockson, S. G. (2001). Lymphedema. *The American Journal of Medicine*, 288-295. doi:10.1016/S0002-9343(00)00727-0
- Rockson, S. G. (2008). Diagnosis and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(10), 799-806. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.005
- Rockson, S. G. (2015). Etiology and Classification of Lymphatic Disorders. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice* (pp. 9-28). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_2
- Rockson, S. G., Keeley, V., Kilbreath, S., Szuba, A., & Towers, A. (2019). Cancer-associated secondary lymphoedema. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(22). doi:10.1038/s41572-019-0072-5

- Santambrogio, L. (2018). Chapter Four - The Lymphatic Fluid. Em *International Review of Cell and Molecular Biology* (pp. 111-133). Elsevier. doi:10.1016/bs.ircmb.2017.12.002
- Sarwar Shah, S. G., Farrow, A., & Esnouf, A. (2007). Availability and use of electrotherapy devices:A survey. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*, 260-264. doi:10.12968/ijtr.2007.14.6.23895
- Scaglioni, M. F., Fontein, D. B., Arvanitakis, M., & Giovanoli, P. (2017). Systematic review of lymphovenous anastomosis (LVA) for the treatment of lymphedema. *Microsurgery*, 947-953. doi:10.1002/micr.30246
- Schulze, H., Nacke, M., Gutenbrunner, C., & Hadamitzky, C. (2018). Worldwide assessment of healthcare personnel dealing with lymphoedema. *Health Economics Review*. doi:10.1186/s13561-018-0194-6
- Slavin, S. A. (2015). Secondary Lymphedema. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment* (pp. 79-95). doi:10.1007/978-3-319-14493-1_8. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_8
- Suami, H., & Kato, S. (2018). Anatomy of the Lymphatic System and Its Structural Disorders in Lymphoedema. Em B.-B. Lee, S. G. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice* (pp. 57-78). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_5
- Sugiura, T., Matsuki, D., Okajima, J., Komiya, A., Mori, S., Maruyama, S., & Kodama, T. (2015). Photothermal therapy of tumors in lymph nodes using gold nanorods and near-infrared laser light with controlled surface cooling. *Nano Research*, 8(12), 3842-3852. doi:10.1007/s12274-015-0884-x
- Swartz, M. A. (2001). The physiology of the lymphatic system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 3-20. doi:10.1016/S0169-409X(01)00150-8
- Swartz, M. A., & Fleury, M. E. (2007). Interstitial Flow and Its Effects in Soft Tissues. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9(1), 229-256. doi:1523-9829/07/0815-0229\$20.00
- Szuba, A., Razavi, M., & Rockson, S. G. (2002). Diagnosis and Treatment of Concomitant. Em *Combined Lymphaticovenous Edema of the Extremities* (pp. 799-803).
- Ter Haar, G. (2016). HIFU Tissue Ablation: Concept and Devices. Em J.-M. Escoffre, & A. Bouakaz, *Therapeutic Ultrasound* (pp. 3-20). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-22536-4_1
- The International Society Of Lymphology. (2016). *The Diagnosis And Treatment Of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document Of The International Society Of Lymphology*. Lymphology.
- Thompson, B., Gaitatzis, K., Janse de Jonge, X., Blackwell, R., & Koelmeyer, L. A. (2020). Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *Journal of Cancer Survivorship*. doi:10.1007/s11764-020-00928-
- Tina Shih, Y.-C., Xu, Y., Cormier, J. N., Giordano, S., Ridner, S. H., & Buchholz, T. A. (2009). Incidence, Treatment Costs, and Complications of Lymphedema After Breast Cancer Among Women of Working Age: A 2-Year Follow-Up Study. *Journal of clinical oncology*. doi:10.1200/JCO.2008.18.3517

- Tortora, Gerard J.; Nielsen, Mark T. (2016). The lymphatic (Lymphoid) system and immunity. Em G. J. Tortora, & M. T. Nielsen, *Principles of human anatomy* (pp. 520-545). John Wiley & Sons, Inc.,.
- Tourani, S. S., Taylor, G. I., & Ashton, M. W. (2016). Vascularized Lymph Node Transfer: A Review of the Current Evidence. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 985-993. doi:10.1097/01.prs.0000475827.94283.56
- Tretyakova, R. M., Lobov, G. I., & Bocharov, G. A. (2018). MODELLING LYMPH FLOW IN THE LYMPHATIC SYSTEM: FROM 0D TO 1D SPATIAL RESOLUTION. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 13(45), 1-14. doi:10.1051/mmnp/2018044
- Tretyakova, R., Savinkov, R., Lobov, G., & Bocharov, G. (2018). Developing Computational Geometry and Network Graph Models of Human Lymphatic System. *Computation*, 6(1). doi:10.3390/computation6010001
- Venslauskas, M. (2015). Investigation and application of the human blood flow improvement by mechanical vibrations. Doctoral Dissertation . Kaunas University of Technology.
- Ward, L. C. (2015). Bioelectrical Impedance Spectrometry for the Assessment of Lymphoedema: Principles and Practice. Em A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson, *Lymphedema. Presentation, Diagnosis, and Treatment*. (pp. 123-132). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-319-14493-1_12