

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

DR. EDUARDO LICEAGA

DEPARTAMENTO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

**INCIDENCIA DE DEGENERACIÓN MALIGNA EN ÚLCERAS VENOSAS
CRÓNICAS EN EL SERVICIO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANGIOLOGÍA, CIRUGÍA VASCULAR Y ENDOVASCULAR**

PRESENTA:

DR. ENRIQUE SANTILLÁN AGUAYO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. VERÓNICA CARBAJAL ROBLES

CIUDAD DE MÉXICO, 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INCIDENCIA DE DEGENERACIÓN MALIGNA EN ÚLCERAS VENOSAS
CRÓNICAS EN EL SERVICIO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANGIOLOGÍA, CIRUGÍA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

PRESENTA:

DR. ENRIQUE SANTILLÁN AGUAYO
RESIDENTE DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

ASESOR DE TESIS:

DRA. VERÓNICA CARBAJAL ROBLES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

PROFESOR TITULAR:

DR. PEDRO MANUEL CÓRDOVA QUINTAL
JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia de degeneración maligna en úlceras venosas crónicas en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Antecedentes: La degeneración maligna asociada a úlceras crónicas fue descrita en 1828, sin embargo, comprendida hasta 1903 por DaCosta, se puede presentar en cualquier sitio del cuerpo que presente actualmente o haya presentado durante su evolución un proceso inflamatorio intenso y/o una cicatrización anormal, como en cualquier tipo de úlceras crónicas.

Método: Se incluyeron un total de 38 úlceras de etiología venosa demostrada por USG en 34 pacientes referidos al servicio de Angiología entre Noviembre 2014 y Abril 2015. La biopsia se realizó en 2 sitios (12 y 6) en úlceras <5 cm y 3 sitios en úlceras > 5 cm (12, 4 y 8). La muestra fue colocada en formol y enviada para análisis histopatológico.

Resultados: El resultado histopatológico más frecuente fue de Inflamación aguda y crónica 23 (60.5%), Tejido de granulación 22 (57.9%), Hiperplasia pseudoepiteliomatosa 10 (26.3%), Fibrosis 10 (26.3%), Vasculitis 2 (5.3%), Dermopaniculitis 1 (2.6%) y Carcinoma epidermoide en 1 (2.6%).

Conclusiones: La degeneración maligna se ha descrito más frecuentemente en cicatrices por quemaduras o en osteomielitis, sin embargo, la prevalencia de

úlceras crónicas en extremidades inferiores se reporta de 1.5 a 3/1,000; tomando en consideración que hasta el 85% son de etiología venosa, y que del 4% al 10% pueden tener una degeneración maligna, representa un grupo grande con un riesgo de hasta 2.55/10,000 pacientes que deben ser identificados y diagnosticados para iniciar el manejo oportuno.

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Índice.....	5
3. Antecedentes.....	6
a. Degeneración maligna.....	9
4. Planteamiento del problema.....	13
5. Justificación.....	13
6. Hipótesis.....	14
7. Objetivos.....	14
a. General.....	14
b. Específicos.....	15
8. Metodología.....	15
a. Tipo y diseño del estudio.....	15
b. Población y tamaño de la muestra.....	15
c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	15
d. Definición de variables a evaluar.....	17
e. Procedimiento.....	19
f. Análisis estadísticos.....	22
g. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	23
h. Recursos materiales.....	23
9. Resultados.....	24
10. Discusión y Conclusión.....	27
11. Bibliografía.....	31

INCIDENCIA DE DEGENERACIÓN MALIGNA EN ÚLCERAS VENOSAS CRÓNICAS EN EL SERVICIO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

Antecedentes.

La Enfermedad venosa crónica es un proceso inflamatorio crónico presente en la pared venosa y piel circundante de las extremidades inferiores debido a la hipertensión venosa secundaria a una disfunción valvular, la cual tiene múltiples factores desencadenantes. Tiene manifestaciones clínicas variadas, siendo las más habituales el dolor, la presencia de várices, cambios de coloración ocre y como expresión más grave la formación de úlceras.¹ El gold standard para el diagnóstico de la Enfermedad venosa crónica se hace a través del USG Doppler venoso, el cual tiene ventajas sobre los otros métodos diagnósticos descritos en la literatura (flebografía, pletismografía), ya que es una prueba no invasiva, se puede repetir las veces que sea necesario, los resultados son reproducibles, además de que permite realizar una evaluación anatómica, hemodinámica y fisiológica del sistema venoso superficial, profundo, de perforantes y comunicantes. El criterio diagnóstico utilizado para documentar la presencia de reflujo es de 1 segundo para el sistema profundo, 0.5 de segundo para el sistema superficial (cayado safenofemoral y safenopoplíteo) y 0.3 de segundo para el sistema de perforantes.

En los últimos años se han estudiado los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo y persistencia de las úlceras venosas con un progreso considerable, en especial el rol del proceso inflamatorio, sin embargo, la patogénesis desde un punto de vista molecular aún no está dilucidada. El proceso inflamatorio crónico persistente y la colonización bacteriana son claramente importantes en la perpetuación de la ulceración y en el proceso de cicatrización retardado.^{1,3}

Una herida crónica se define como una pérdida de continuidad de la piel con una duración mayor a 6 semanas o con recurrencias posterior a un tiempo libre de úlcera,⁴ estableciéndose como buen predictor de cierre de la herida a las 12 semanas (con adecuado tratamiento), una velocidad de cicatrización del borde de la herida de 1.5 mm por semana.⁵ El proceso inflamatorio persistente presente en las úlceras venosas crónicas condiciona alteraciones a nivel tisular, desde la presencia de depósitos de fibrina en la dermis, extravasación de líquido y separación de los espacios intercelulares, migración de leucocitos (macrófagos y linfocitos T), liberación de proteasas de serina y metaloproteinasas, liberación de citoquinas que perpetúan el proceso y conducen a la formación de úlceras con el consecuente reinicio del ciclo y déficit del proceso cicatrizal normal.¹ Dicho proceso inflamatorio crónico puede llevar a una degeneración maligna de las células circundantes cambiando el panorama para el manejo de la entidad previamente identificada.

Si bien la bibliografía atribuye a Arnelius Cornelius Celsus a principios del primer siglo la primera descripción sobre malignización de una úlcera, fue en 1828

Jean-Nicolas Marjolin quien realiza una descripción de 4 úlceras denominándolas “ulcère verruqueux”, sin embargo, no asociándolas a un proceso maligno. Es hasta 1903 que Jhon Chalmers DaCosta relaciona la descripción dada por Marjolin en 1828 con dos casos de cambios carcinomatosos en úlceras varicosas.^{6,7}

Actualmente el término de úlcera de Marjolin se usa para describir a la degeneración maligna en cualquier sitio del cuerpo que presente actualmente o haya presentado durante su evolución un proceso inflamatorio intenso y/o una cicatrización anormal, como en úlceras crónicas (de diversas etiologías, arteriales, venosas, neurotróficas, postraumáticas), cicatrices por diversas causas, osteomielitis, abscesos pilonidales, hidradenitis supurativa, herpes zóster e injertos.^{6,8,9,10} Originalmente el proceso degenerativo fue asociado a carcinoma epidermoide,¹¹ sin embargo, desde su identificación en la literatura se reportan diversas estirpes incluyendo carcinoma basocelular,⁶ hiperplasia pseudoepiteliomatosa,¹² angiosarcoma,^{13,14} leiomiomasarcoma,¹⁵ histiocitoma fibroso maligno,¹⁶ melanoma¹⁷ y linfoma.¹⁸

Varios factores se han implicado en la patogenia de la degeneración maligna, entre ellos inmunológicos, de carcinogénesis y misceláneos como irritación, regeneración linfática deficiente, anticuerpos, toxinas, así como mutaciones locales sin establecerse una asociación directa.⁶ El tiempo de evolución para que una herida o cicatriz pueda presentar una degeneración maligna es variado y se han reportado desde 1 año hasta 35 años de evolución, no relacionada a la edad del paciente.^{11,19,20} En un estudio histopatológico realizado por Baldursson y cols en donde se incluyeron 28 pacientes con

carcinoma epidermoide desarrollado en úlceras venosas crónicas y 44 pacientes con úlceras venosas crónicas sin proceso maligno, se analizó la expresión de los oncogenes p21, p53, Ki-67 y bcl-2 encontrándose que la expresión de p21 y p53 en muestras con carcinoma epidermoide era similar a los reportados en carcinoma epidermoide de novo (fotoexposición), sin embargo, sin evidenciarse p53 en la epidermis adyacente al grupo con carcinoma ni en la epidermis de úlceras venosas del segundo grupo, reflejando un mecanismo de carcinogénesis diferente al del carcinoma inducido por radiación ultravioleta.²¹

Degeneración maligna.

El riesgo de degeneración maligna de las úlceras crónicas se ha establecido desde un 4% en un estudio con 276 biopsias reportado por Misciali y cols,²² hasta en el 10.4% en un estudio con 154 biopsias reportado por Senet y cols,¹⁵ en un contexto de úlceras por diversas etiologías, por lo que la incidencia de degeneración maligna en úlceras venosas crónicas se desconoce hasta el momento. Las características de las úlceras que tienen mayor riesgo de degeneración maligna son diversas, siendo el riesgo mayor cuando el proceso inflamatorio sea más crónico y más intenso.¹² El pronóstico y la sobrevida depende del grado de diferenciación en que se encuentre el cáncer y si existe o no la presencia de metástasis. En un estudio realizado por Baldursson y cols se observó que la media de supervivencia era menor para los que presentaban una úlcera con degeneración maligna con respecto a un tumor primario carcinomatoso, probablemente relacionado al diagnóstico tardío en el primer grupo.²³

La biopsia es una técnica que en conjunto con el USG Doppler nos permite llegar al diagnóstico preciso al estudiar una úlcera crónica, ya que dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran úlceras de origen arterial, venoso, neurotróficas, por presión, vasculítica, por acroangiodermatitis, micobacterias, pioderma gangrenoso, además de abrir la posibilidad para diferenciar entre una úlcera con degeneración maligna de los tumores malignos primarios ulcerados.^{24,25,26,27,28} Las indicaciones para la toma de la biopsia son múltiples, algunos autores sugieren que se debe biopsiar toda herida sin evidencia de cicatrización posterior a 2 semanas de manejo estándar,¹⁵ otros sugieren biopsiar toda herida presente por más de 3 meses sin evidencia de cicatrización con manejo estándar o sólo las úlceras clínicamente sospechosas, dentro de las que se incluyen: úlceras que han incrementado de tamaño a pesar del manejo adecuado, heridas dolorosas, con márgenes irregulares, heridas que presentan exudado mal oliente, hemorragia o crecimiento exofítico, incluso hay quienes sugieren biopsiar de forma rutinaria todas las heridas.²⁴

Miller y cols demostraron en un estudio realizado en 76 biopsias de úlceras venosas en donde 17 (22%) presentaban datos sugestivos de malignidad, 24 (31%) sin datos sugestivos de malignidad, sin embargo, no cicatrizaban y 35 (47%) de aspecto inflamatorio; obteniéndose una biopsia positiva para degeneración maligna en 4 (24%) del primer grupo, 9 (37.5%) del segundo grupo y 0 (0%) del tercer grupo, por lo que se llega a la conclusión que la malignidad puede surgir en úlceras crónicas sin mostrar cambios sugestivos, y que el único dato puede ser una úlcera que no cicatriza o con un proceso anormal de

granulación, datos similares a lo reportado por Combemale y cols en donde como hallazgos más frecuentes en úlceras crónicas con degeneración maligna reportaron a la granulación anormal y la cicatrización retardada en el 76% y 14% de los casos, respectivamente.^{29,30}

Las guías actuales en base a consensos realizados para el adecuado manejo de las úlceras venosas sugieren biopsiar toda úlcera que no cicatrice con un adecuado manejo estándar por 4 a 6 semanas o con características atípicas,³¹ sin olvidar que toda úlcera debe ser biopsiada las veces que sean necesarias si se tiene un alto índice de sospecha de malignidad,^{20,32} con la seguridad de que el proceso de cicatrización de la herida no se verá alterado por la toma de la biopsia como lo demuestran Panuncialman y cols en un estudio con 14 pacientes y seguimiento post-biopsia, en donde observaron que en el 78.5% de los pacientes la herida de la biopsia sanó por completo a las 6 semanas, manteniendo una velocidad de cierre de la úlcera en 1.14 mm por semana en 9 (64%) de los pacientes. El restante tuvo un proceso retardado hasta 12 semanas debido a proceso infeccioso agregado, sin embargo, con cicatrización completa en el 100% de los casos a 1 año de seguimiento.⁵

La técnica para la toma de la biopsia no se ha estandarizado hasta la fecha y se realiza en base a la experiencia de los centros de referencia, en los sitios clínicamente más sospechosos.¹⁵ Misciali y cols sugieren la toma de la biopsia del borde de la úlcera y del lecho, debido a que las alteraciones epidérmicas son valorables en las muestras tomadas de los bordes, mientras que los cambios dérmicos y subcutáneos son más visibles en las muestras del lecho de la úlcera.³³

Bozkurt y cols realizan la biopsia en base al tamaño de la lesión ya que con ese método, consideran, pueden incrementar las probabilidades del diagnóstico correcto. En úlceras <2.5 cm se realiza la toma de muestra en dos sitios diferentes elegidos al azar proporcionando información suficiente, en lesiones de 2.5 a 5 cm consideran tomar un mínimo de 4 biopsias (3, 6, 9 y 12 en sentido de manecillas del reloj), y en caso de >5 cm recomiendan tomar un mínimo de 6 biopsias (2, 4, 6, 8, 10 y 12 en sentido de manecillas del reloj),¹² sin embargo, se requieren de más estudios para justificación y estandarización.

A pesar de que las úlceras de Marjolin se han descrito más frecuentemente en cicatrices por quemaduras o en piel con osteomielitis subyacente,¹⁹ no debemos olvidar que existe una alta prevalencia de úlceras crónicas en extremidades inferiores, reportada hasta en un 1% de la población total,³³ ó de 1.5 a 3 por cada 1,000 personas, incrementándose hasta 20 por cada 1,000 personas en mayores de 80 años de edad. Tomando en consideración que hasta el 85% de las úlceras crónicas de las extremidades inferiores son de etiología venosa, y que del 4% al 10% pueden tener una degeneración maligna, representa un grupo grande de pacientes con un riesgo de hasta 2.55 por cada 10,000 pacientes que deben ser identificados y diagnosticados para iniciar el manejo oportuno con la finalidad de disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida a mediano y largo plazo.^{15, 22}

Planteamiento del problema.

La Enfermedad venosa crónica es un proceso inflamatorio crónico presente en la pared venosa y piel circundante debido a la hipertensión venosa secundaria a una disfunción valvular. Dicho proceso inflamatorio crónico condiciona a largo plazo la pérdida de la elasticidad de la piel en extremidades inferiores, cambios de coloración ocre y formación de úlceras. El proceso inflamatorio crónico es un factor importante en la perpetuación de la ulceración y en el proceso de cicatrización retardado, y puede condicionar un alto riesgo de degeneración maligna de las células circundantes cambiando el panorama para el manejo de la entidad previamente identificada, por lo que es importante conocer ¿Cuál es la incidencia de degeneración maligna en úlceras venosas crónicas en los pacientes que acuden al servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General de México?

Justificación.

El proceso inflamatorio persistente presente en las úlceras venosas crónicas condiciona alteraciones a nivel tisular, desde la presencia de depósitos de fibrina en la dermis, extravasación de líquido y separación de los espacios intercelulares, migración de leucocitos (macrófagos, linfocitos T), liberación de proteasas de serina y metaloproteinasas, liberación de citoquinas que perpetúan el proceso y conducen a la formación de úlceras con el consecuente reinicio del ciclo y déficit del proceso cicatrizal normal, con alto riesgo de degeneración maligna.

Varios factores se han implicado en la patogenia de la degeneración maligna, entre ellos inmunológicos, de carcinogénesis, y misceláneos como irritación, regeneración linfática deficiente, anticuerpos, toxinas, así como mutaciones locales; sin embargo no se ha establecido una asociación directa. El riesgo de degeneración maligna de las úlceras crónicas se ha establecido desde un 4% hasta en el 10.4% por lo cual excluir el diagnóstico es fundamental ya que impacta directamente en la morbimortalidad del paciente.

Hipótesis.

Si el proceso inflamatorio existente en las úlceras crónicas es un factor asociado a la degeneración maligna de la piel en el sitio afectado, entonces, en los casos de úlceras venosas de más de 6 semanas de evolución, la biopsia en la piel afectada por el proceso inflamatorio crónico, permitirá hacer el diagnóstico de degeneración maligna, en al menos el 10% de los pacientes evaluados.

Objetivos.

General.

Establecer la incidencia de degeneración maligna en úlceras venosas crónicas de más de 6 semanas de evolución en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General de México

Específicos.

Establecer la asociación entre tiempo de evolución de la lesión e incidencia de degeneración maligna en úlceras venosas crónicas

Determinar el fenotipo de úlcera que requiere ser biopsiada por sospecha de degeneración maligna

Describir los hallazgos histológicos de los pacientes que presenten datos de degeneración maligna

Metodología.

Tipo y Diseño del estudio.

Prolectivo, transversal, descriptivo y observacional.

Población y tamaño de la muestra.

Pacientes de cualquier sexo y edad, que acudan a la consulta externa de Angiología y Cirugía Vasculuar del Hospital General de México "Eduardo Liceaga", con **diagnóstico clínico y USG Doppler de úlcera venosa crónica**, que presenten cuadro de más de 6 semanas de evolución

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Inclusión.

Pacientes de cualquier sexo y edad, con datos clínicos sugestivos de Enfermedad venosa crónica en extremidades inferiores como pesadez,

hormigueo, edema, prurito, várices, dermatitis ocre, atrofia blanca, dermatolipoesclerosis.

Pacientes de cualquier sexo y edad, con diagnóstico de Enfermedad venosa crónica por USG Doppler:

- a. Reflujo mayor a 1 segundo del sistema venoso profundo
- b. Reflujo mayor a 0.5 segundo del cayado safenofemoral
- c. Reflujo mayor a 0.5 segundo del cayado safenopoplíteo
- d. Reflujo mayor a 0.3 segundos o diámetro mayor a 3 milímetros de venas perforantes

Pacientes de cualquier sexo y edad, con diagnóstico de Úlcera venosa crónica, que presenten cuadro de más de 6 semanas de evolución

Firma del consentimiento informado

Exclusión.

Pacientes con úlcera venosa de menos de 6 semanas de evolución

Pacientes con úlcera secundaria a cualquiera de los siguientes diagnósticos:

- Isquemia crítica
- Linfedema
- Úlcera hipertensiva
- Pioderma gangrenoso
- Vasculitis

Eliminación.

Pacientes en los que se establezca durante su seguimiento diagnóstico de úlcera por diferente etiología

Pacientes que retiren el consentimiento para participar en el estudio

Definición de las variables a evaluar y formas de medirlas.

No cuantitativas.

Nominal.

Sexo: Características biológicas que diferencian al hombre o mujer

Ocupación: Actividad que realiza de manera habitual

Tratamiento DM2: Medicamentos que usa para el control de Diabetes

Bordes regulares: Extremos de la úlcera regular

Bordes irregulares: Extremos de la úlcera irregular

Puentes de piel: Puentes de piel dentro de lecho de la úlcera

Granulación exofítica: Tejido de granulación fuera de los bordes de piel

Exudado mal oliente: Líquido exudativo mal oliente producido por úlcera

Evidencia de infección: Presencia de eritema, exudado purulento, exudado fétido

Eccema periférico: Eritema periférico, sequedad tegumentaria, prurito

Hiperqueratosis de bordes: Engrosamiento colágeno en bordes de la úlcera

Permeabilidad de sistema venoso superficial: Compresibilidad del sistema venoso superficial con USG doppler

Permeabilidad de sistema venoso profundo: Compresibilidad del sistema venoso profundo con USG doppler

Histopatológico: Resultado histopatológico determinado por servicio de patología

Ordinal.

Cuantitativas.

Discontinuas

Reflujo de cayado safenofemoral: Presencia de reflujo en Doppler espectral mayor a 0.5 segundos

Reflujo de cayado safenopoplíteo: Presencia de reflujo en Doppler espectral mayor a 0.5 segundos

Reflujo de sistema venoso profundo: Presencia de reflujo en Doppler espectral mayor a 1 segundo

Reflujo de sistema de perforantes: Presencia de reflujo en Doppler espectral mayor 0.3 segundos ó diámetro mayor a 3 mm

Continuas

Edad: Número de años cronológicos desde nacimiento

Tabaco: Número de años de consumo de tabaco

Índice tabáquico: Número de cigarrillos consumidos al día multiplicado por el número de años de consumo dividido entre 20

Diabetes mellitus tipo 2: Número de años de diagnóstico

Hipertensión arterial sistémica: Número de años de diagnóstico

Tiempo de ocupación: Número de años desempeñándose en la ocupación

IMC: Peso dividido entre talla al cuadrado

Tiempo de evolución de Enfermedad venosa (años): Número de años con el diagnóstico de Enfermedad venosa crónica

Tiempo de evolución de úlcera (semanas): Número de semanas con la aparición de la úlcera

Tratamiento previo (semanas): Número de semanas con tratamiento previo

Diámetro (cm): Diámetro en centímetros de la úlcera

Procedimiento.

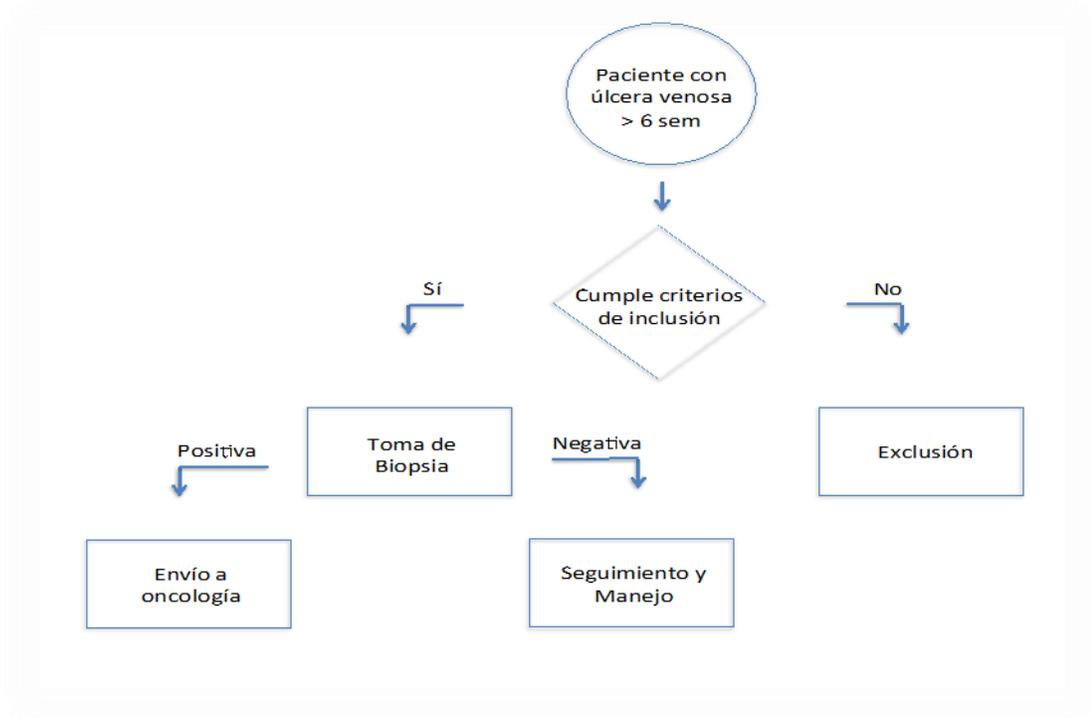
- a. Se evaluarán todos los pacientes que acudan a la consulta externa de Angiología y Cirugía Vascular con úlcera crónica en extremidades inferiores de más de 6 semanas de evolución y datos clínicos sugestivos de Enfermedad venosa crónica ulcerada (pesadez,

hormigueo, edema, prurito, várices, dermatitis ocre, atrofia blanca, dermatolipoesclerosis)

- b. Se incluirán a los enfermos que cumplan con los criterios de selección
- c. Se explicará al paciente la enfermedad que padece, el manejo médico necesario en base a los hallazgos y la necesidad de toma de biopsia para descartar malignidad en el lecho y bordes de la úlcera
- d. Se citará para la realización de USG Doppler venoso de la extremidad afectada para corroborar el diagnóstico de Enfermedad venosa crónica
 - i. Se colocará al paciente de pie en posición anatómica
 - ii. Se realizará rastreo ultrasonográfico en modo B, doppler color y doppler espectral de la extremidad afectada en sistema venoso superficial, profundo y de perforantes
 - iii. Se anotarán hallazgos en hoja de recolección de datos
- e. Se realizará toma de la biopsia en consulta externa de Angiología y Cirugía Vascular:
 - i. Se complementará hoja de recolección de datos
 - ii. Se firmará consentimiento informado
 - iii. Se colocará al paciente en decúbito supino en mesa de exploración

- iv. Se decidirá número de biopsias en base a tamaño de la úlcera
 - a. < 5cm (2): Borde con lecho a las 12 y 6
 - b. > 5 cm (3): Borde con lecho a las 12, 4 y 8
 - v. Se realizará asepsia y antisepsia con jabón quirúrgico, soluciones yodadas y soluciones estériles
 - vi. Se colocarán campos estériles periférico a la ulcera
 - vii. Se infiltrará sitio de toma de biopsia con lidocaína 1%
 - viii. Se realizará toma de biopsia con bisturí hoja 15 de 0.5 cm de diámetro y profundidad hasta dermis, base triangular orientada hacia borde incluyendo epidermis, dermis y lecho de la úlcera
 - ix. Se realizará compresión directa hasta cese de sangrado post-incisional
 - x. Se lavará nuevamente con jabón y soluciones estériles
 - xi. Se colocará gasa estéril y vendaje elástico compresivo
 - xii. Se colocarán muestras en solución de formol por separado etiquetadas con el sitio de toma de la biopsia (extremidad, borde en base a manecillas del reloj y lecho), servicio, nombre del paciente, edad y número de expediente
- f. Se llevará la muestra al servicio de patología y se procesará
 - g. Se citará al paciente y se dará reporte de patología

- h. Los casos positivos se enviarán al servicio de Oncología para continuar manejo
- i. Los casos negativos se continuará manejo de úlcera venosa crónica



Análisis estadístico.

Se describirán las características generales de la muestra estudiada mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas y con frecuencias simples en números absolutos y relativos para variables categóricas. Se hará un estudio de fuerza de asociación, mediante correlación medidas con r de Pearson (contraste entre variables numéricas) y Rho de Spearman (contraste entre variables numéricas con no numéricas, y entre no numéricas). Se modelará un modelo mediante regresión logística con la finalidad

de poder pronosticar cuáles son los atributos relacionados con la degeneración maligna de las úlceras venosas crónicas. Se utilizará el programa SPSS v.22 para hacer el análisis estadístico. Se considerará que hubo diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p sea $\leq .05$, adicionando los valores de los intervalos de confianza al 95%.

Aspectos éticos y de bioseguridad.

La información personal será manejada en forma estrictamente confidencial, siguiendo las normas establecidas por la declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Médicas y del ELSI (del inglés “Ethical, Legal and Social Issues”). Además de acuerdo al comentario sobre la Pauta 14 de las “Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos” (Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud Ginebra (2002), se justifica la participación en investigación biomédica ya que es indispensable para la comprensión de enfermedades y diagnóstico preciso

Recursos materiales:

- a) USG Doppler triplex marca General Electric Logic Book XP con transductor lineal multifrecuencia de 8-12 Hz
- b) Equipo de cirugía menor
- c) Lidocaína 1%
- d) Soluciones estériles, yodadas y jabón quirúrgico

e) Gasas y vendas estériles

Resultados.

Se incluyeron un total de 38 úlceras en 34 pacientes con diagnóstico de Enfermedad venosa crónica demostrada por USG Doppler venoso de sistema superficial y profundo referidas al servicio de Angiología y Cirugía Vascular (Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”) entre Noviembre de 2014 y Abril de 2015. Los pacientes con enfermedades crónicas subyacentes fueron incluidos si la enfermedad se encontraba controlada, se excluyeron del estudio a todo paciente con úlcera de diferente etiología.

Una vez cumpliendo los criterios de inclusión y posterior a la firma del consentimiento informado se realizó en todos los pacientes:

- USG Doppler venoso de sistema superficial y profundo
- Biopsia de piel

El diagnóstico de Enfermedad venosa se confirmó ultrasonográficamente con la presencia de reflujo en sistema superficial (safena mayor y menor), sistema profundo (femoropoplíteo) y perforantes, definiendo insuficiencia como la presencia de reflujo por más de 1 segundo en sistema profundo, 0.5 de segundo en sistema superficial y 0.3 de segundo en perforantes.

La toma de la biopsia se realizó en 2 sitios (12 y 6) en úlceras menores a 5 cm y 3 sitios en úlceras mayores a 5 cm (12, 4 y 8) en forma triangular con base hacia borde incluyendo epidermis, dermis y lecho de la úlcera. La muestra fue colocada

en formol y enviada para análisis histopatológico. Los resultados histopatológicos obtenidos se analizaron y las biopsias positivas para cáncer se enviaron al servicio de oncología para continuar tratamiento.

El objetivo principal de este estudio es conocer la incidencia de degeneración maligna específicamente orientada a úlceras venosas crónicas y la correlación clínica que nos habría de hacer sospecharlo como diagnóstico diferencial. Se evaluaron un total de 38 úlceras en 34 pacientes, de los cuales 15 (39.5%) pertenecen al sexo masculino y 23 (60.5%) al sexo femenino, los rangos de edades van de 31 a 91 años con una media de 60 años; 21 úlceras (55%) del lado izquierdo y 17 (45%) del lado derecho. El tiempo de evolución de los síntomas de insuficiencia venosa se presentó con un mínimo de 2 años y un máximo de 45 años (media de 20 años), representando menos de 10 años en 11 pacientes (29%), de 15 a 30 años en 22 pacientes (58%) y por más de 35 años en 5 pacientes (13%), mientras que el tiempo de evolución de la úlcera se presentó con un mínimo de 1 año y máximo de 25 años (media de 8 años), representando menos de 10 años en 31 pacientes (81.5%), de 12 a 25 años en 7 pacientes (18.5%). El diagnóstico etiológico se hizo a través de USG Doppler venoso en todos los pacientes, en el que se observó reflujo del cayado safenofemoral en 28 pacientes (74%), reflujo del cayado safenopoplíteo en 9 pacientes (24%), reflujo en perforantes en 23 pacientes (60.5%), síndrome postrombótico por trombosis del sistema superficial en 3 pacientes (8%) y por trombosis del sistema profundo en 4 pacientes (10%).

Cuadro I. Características clínicas de las úlceras

Características de las úlceras	
	No.
Bordes regulares	16
Bordes irregulares	22
Puentes de piel	10
Granulación exofítica	18
Hiperqueratosis en bordes	30
Exudado mal oliente	3
Evidencia de infección	1
Eccema periférico	21
Dolor	24

No es posible establecer una asociación de signos con riesgo de degeneración maligna, sin embargo, dolor, exudado mal oliente y granulación exofítica fueron los hallazgos en la úlcera positiva para carcinoma epidermoide.

El resultado histopatológico más frecuente fue de Inflamación aguda y crónica en 23 biopsias (60.5%), Tejido de granulación en 22 biopsias (57.9%), Hiperplasia pseudoepiteliomatosa en 10 biopsias (26.3%), Fibrosis en 10 biopsias (26.3%), Vasculitis en 2 biopsias (5.3%), Dermopaniculitis en 1 biopsia (2.6%) y Carcinoma epidermoide en 1 biopsia (2.6%).

Cuadro II. Resultado histopatológico

Histopatología		
	No.	%
Inflamación aguda y crónica	23	60.50%
Tejido de granulación	22	57.90%
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	10	26.30%
Fibrosis	10	26.30%
Vasculitis	2	5.30%
Dermopaniculitis	1	2.60%
Carcinoma epidermoide	2	2.60%

Se obtuvo sólo un resultado compatible con carcinoma epidermoide, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura.

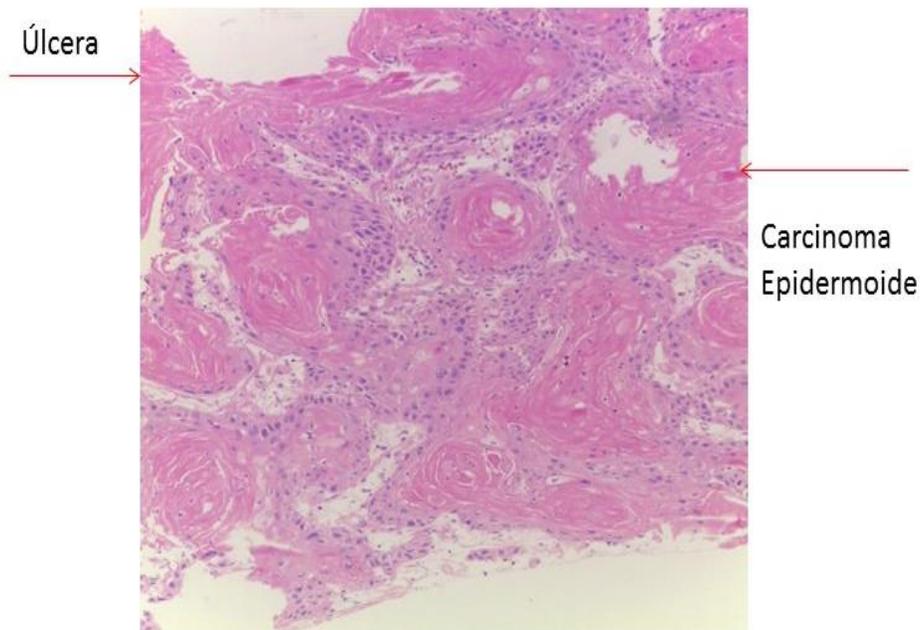
Discusión y Conclusión.

Las úlceras venosas crónicas son una condición médica altamente prevalente en la población, lo cual genera un impacto socioeconómico tanto para el paciente como para la sociedad, usualmente el manejo se lleva con compresión, medidas tópicas y seguimiento hasta lograr el cierre, sin embargo, a pesar de que la degeneración maligna en úlceras crónicas se ha descrito más frecuentemente en cicatrices por quemaduras ó en osteomielitis, no debemos olvidar que existe

una alta prevalencia de úlceras crónicas en extremidades inferiores, reportada hasta en un 1% de la población total, ó de 1.5 a 3 por cada 1,000 personas incrementándose hasta 20 por cada 1,000 en mayores de 80 años de edad, y tomando en consideración que hasta el 85% de las úlceras crónicas de las extremidades inferiores son de etiología venosa, y que del 4% al 10% pueden tener una degeneración maligna, representa un grupo grande de pacientes con un riesgo de hasta 2.55 por cada 10,000 pacientes que deben ser identificados y diagnosticados para iniciar el manejo oportuno con la finalidad de disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida a mediano y largo plazo.

El reporte más frecuentemente observado fue el de inflamación aguda/crónica y tejido de granulación en el 60.5% de las muestras; cabe resaltar la presencia de hiperplasia pseudoepiteliomatosa presente en el 26.3% de las muestras, la cual es una proliferación benigna de la piel que simula un carcinoma espinocelular, sin comportamiento maligno, coincidente con lo reportado en literatura internacional.¹² En este estudio se identificó una biopsia positiva para Carcinoma epidermoide, en una paciente de 89 años de edad con una úlcera de 25 años de evolución, representando el 2.6% de la muestra. Debido al número de úlceras positivas para malignidad (2.6%) no es posible establecer una asociación de riesgo de malignidad en base a las características clínicas observadas, sin embargo, dado a que la paciente se encontraba en la novena década de la vida, el tiempo de evolución (25 años) y las características propias de la úlcera podemos concluir que es importante considerar biopsiar todas las úlceras con varios años de evolución (más de 20 años) y sobre todo en pacientes añosos tomando en

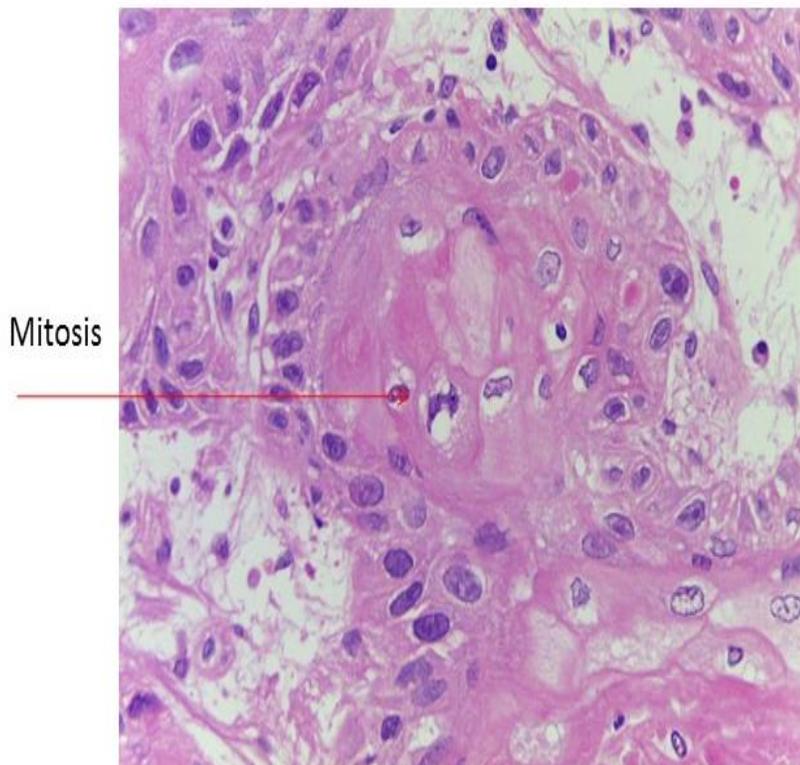
consideración existe un proceso inflamatorio crónico persistente (úlceras) en un huésped con reserva funcional disminuida (senectud), dos de los factores de riesgo más importantes asociados para la degeneración maligna en úlceras; como se ha visto en degeneración maligna en úlceras crónicas sobre injertos, en donde se ha observado la transformación maligna entre 20 a 30 años o más posterior a la lesión inicial.¹² Específicamente en la paciente reportada los datos más importantes observados fueron a) granulación exofítica b) dolor intenso de la úlcera, c) exudado fétido no asociado a infección y d) retardo en la cicatrización (25 años).



Se ilustra una fotomicrografía de piel con tinción de Hematoxilina y Eosina a 5x.

Se observan pérdida de las capas córnea, espinosa y granulosa de la epidermis. La capa basal se continúa en la dermis papilar y reticular, en forma de múltiples nidos de células neoplásicas malignas de gran tamaño con citoplasma hialino, núcleo central y nucléolos evidentes, que a su vez rodean lagos de queratina madura.

Muchos autores han denotado la importancia de la biopsia de piel como parte integral del manejo de úlceras crónicas, las guías actuales en base a consensos realizados para el adecuado manejo de las úlceras venosas sugieren biopsiar toda úlcera que no cicatrice con un adecuado manejo estándar por 4 a 6 semanas o con características atípicas,³¹ sin olvidar que toda úlcera debe ser biopsiada las veces que sean necesarias si se tiene un alto índice de sospecha de malignidad.^{20,32}



Se ilustra una fotomicrografía de piel con tinción de Hematoxilina y Eosina a 40x. Se observa a mayor aumento un nido de células neoplásicas malignas que rodea un lago de queratina. Las células son de medianas a grandes con citoplasma hialino y nucleólo evidente. En medio del lago de queratina se observa una mitosis.

En nuestra opinión, se debe extender la muestra, y de ser posible realizar estudios multicéntricos para poder establecer la incidencia real de degeneración maligna en úlceras de etiología venosa y establecer una relación con las características clínicas de sospecha para determinar: ¿Qué pacientes requieren una biopsia de piel?, ¿En cuáles pacientes la biopsia de piel no debe retrasarse?, ¿Qué pacientes no requieren una biopsia de piel?

Bibliografía.

1. Bergan J; Schmid-Schönbein G; Coleridge P; Nicolaides A; Boisseau M; Eklof B. Chronic venouse disease, N Engl J Med 2006; 355: 488-498
2. Krishnan S; Nicholls S. Chronic venous insufficiency: Clinical assessment and patient selection, Sem Interv Rad 2005; 22(3): 169-177
3. Pukstad B; Ryan L; Flo T; Stenvik J; Moseley R; Harding K; Thomas D; Espevik T. Non-healing is associated with persistent stimulation of the innate immune response in chronic venous leg ulcers, J Dermatologic Sci 2010; 59: 115-122
4. Fonder M; Lazarus G; Cowan D; Aronson-Cook B; Kohli A; Mamelak A. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings, J Am Acad Dermatol 2008; 58(2): 185-206
5. Panuncialman J; Hammerman S; Carson P; Falanga V. Wound edge biopsy sites in chronic wounds heal rapidly and do not result in delayed overall healing of the wounds, Wound Rep Regen 2010; 18(1): 21-25

6. Sadegh M; Hosein A; Hajirostam M; Reza M. Marjolin's ulcer: clinical and pathologic features of 83 cases and review of literature, *Med J Isl Rep Iran* 2013; 27(4): 215-224
7. Rossi G; Cortés L; Wainstein V; Calb I. La importancia de la biopsia en las úlceras crónicas: Úlcera de Marjolin, *Fleb y Linf* 2010; 5(13): 805-811
8. Asuquo M; Ikpeme A; Ebughe G; Bassey E. Marjolin's ulcer: Sequelae of mismanaged chronic cutaneous ulcers, *Ad Skin Wound Care* 2010; 23(9): 414-416
9. Kotwal S; Madaan S; Prescott S; Chilka S; Whelan P. Unusual squamous cell carcinoma of the scrotum arising from a well healed, innocuous scar of an infertility procedure: a case report, *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89:1-3
10. Asuquo M; Ugare G; Ebughe G; Jibril P. Marjolin's ulcer: the importance of surgical management of chronic cutaneous ulcers, *Int J Dermat* 2007; 46(2): 29-32
11. Stanford R; Lowell D; Raju R; Arya S. Marjolin's ulcer of the leg secondary to nonhealing chronic venous stasis ulcer, *J Foot Ank Sur* 2012; 51:475-478
12. Bozkurt M; Kapi E; Vasfi S; Ozekinci S. Current concepts in the management of Marjolin's ulcers: Outcomes from a standardized treatment protocol in 16 cases, *J Burn Care Res* 2010; 31(5): 776-780
13. Al-Enezi M; Brassard A. Chronic venous ulceration with associated angiosarcoma, *J Dermat Case Rep* 2009; 1: 8-10

14. Jowett A; Parvin S. Angiosarcoma in an area of lipodermatosclerosis, *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 1-2
15. Senet P; Combemale P; Debure C; Baudot N; Machet L; Aout M; Vicaut E; Lok C. Malignancy and chronic leg ulcers. The value of systematic wound biopsies: A prospective, multicenter, cross-sectional study, *Arch Dermatol* 2012; 148(6): 704-708
16. Berth-Jones J; Graham-Brown R; Fletcher A; Henderson H; Barrie W. Malignant fibrous histiocytoma: a new complication of chronic venous ulceration, *Br Med J* 1989; 298: 230-231
17. Atzeni M; Serratore F; Zaccheddu F; Buosi M; Nemolato S; Ribuffo D. Multiple melanoma arising on a burn scar and extensive sunburn: a case report and review of the literature, *Melanoma Res* 2009; 0(0): 1-4
18. Schnirring-Judge M; Belpedio D. Malignant transformation of a chronic venous stasis ulcer to basal cell carcinoma in a diabetic patient: case study and review of the pathophysiology, *J Foot Ank Sur* 2010; 49: 75-79
19. Yu N; Long X; Lujan-Hernández J; Hassan K; Bai M; Wang Y; Wang X; Zhao R. Marjolin's ulcer: a preventable malignancy arising from scars, *World J Surg Onc* 2013; 11:313
20. Lehnert W; Kohl K; Riebe H; Jünger M; Ladwig A. The treatment of malignant tumors on venous leg ulcers. Case presentation and literature review, *Hautarzt* 2008; 59(11): 912-916

21. Baldursson B; Syrjänen S; Beitner H. Expression of p21^{WAF1/CIP1}, p53, bcl-2 and Ki-67 in venous leg ulcers with and without squamous cell carcinoma, *Act Derm Venereol* 2000; 80: 251-255
22. Miscialli C; Dika E; Alessandro P; Vaccari S; Baraldi C; Sgubbi P; Patrizi A. Frequency of malignant neoplasms in 257 chronic leg ulcers, *Dermatol Surg* 2013; 39: 849-854
23. Baldursson B; Hedblad M; Beitner H; Lindelöf B. Squamous cell carcinoma complicating chronic venous leg ulceration: a study of the histopathology, course and survival in 25 patients
24. Trent J; Kirsner R. Wounds and malignancy, *Adv Skin Wound Care* 2003; 16(1): 31-34
25. Lugovic L; Pusic J; Situm M; Buljan M; Bulat V; Sebetic S; Soldo-Belic A. Acroangiodermatitis (pseudo-kaposi sarcoma): three case reports, *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15(3): 152-157
26. Varyani N; Thukral A; Kumar N; Kumar-Gupta K; Tandon R; Tripathi K. Nonhealing ulcer: Acroangiodermatitis of Mali, *Dermatol Med* 2011, 1-3
27. Phillips R; Kuijper H; Lartey A; Tetteh I; Etuaful S; Nyamekye B; Awuah P; Nyarko K; Osei-Sarpong F; Lucas S; Kolk A; Wansbrough-Jones M. Sensitivity of PCR targeting the IS2404 insertion sequence of *Mycobacterium ulcerans* in an assay using punch biopsy specimens for diagnosis of Buruli ulcer, *J Clin Microbio* 2005; 43(8): 3650-3656
28. Massey K; McNeil B. Ulcerative Kaposi's sarcoma in the lower extremity of an AIDS patient, *Hosp Physi* 2003; 37-40

29. Combemale P; Bousquet M; Kanitakis J; Bernard P. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases, *Eur Acad Dermat Venereo* 2007; 21: 935-941
30. Miller D; Enoch S; Williams D; Price P; Harding K. Value of wound biopsy in chronic venous ulceration, *Phlebology* 2009; 19(2): 65-68
31. O'Donnell T; Passman M; Marston W; Ennis W; Dalsing M; Kistner R; Lurie F; Henke P; Gloviczki M; Eklöf B; Stoughton J; Raju S; Shortell C; Raffetto J; Partsch H; Pounds L; Cummings M; Gillespie D; McLafferty R; Hassan-Murad M; Wakefield T; Gloviczki P. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society of Vascular Surgery and the American Venous Forum, *J Vasc Surg* 2014; 60(2S): 3-59
32. Meaume S; Fromantin I; Teot L. Neoplastic wounds and degenerescence, *J Tissue Viability* 2013; 22: 122-130
33. Miscialli C; Dika E; Baraldi C; Alessandro-Fanti P; Mirelli M; Stella A; Bertoncetti M; Patrizi A. Vascular leg ulcers: Histopathologic study of 293 patients, *Am J Dermatopathol* 2014, 0(0): 1-7