

TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Búsqueda de neoplasia oculta en pacientes con  
enfermedad tromboembólica venosa

Autora: Claudia Delgado Delgado

Directora: Ana Maestre Peiró

Murcia, mayo de 2026







TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Búsqueda de neoplasia oculta en pacientes con  
enfermedad tromboembólica venosa

Autora: Claudia Delgado Delgado

Directora: Ana Maestre Peiró

Murcia, mayo de 2026





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Delgado Delgado	Nombre: Claudia
DNI: 47738036H	Grado Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Búsqueda de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa	

La Dra. Ana Maestre Peiró, tutora del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir al Tribunal de Trabajo de fin de grado.

En Murcia, a 4 de Mayo de 2026

ANA|  
MAESTRE|  
PEIRO

Firmado  
digitalmente por  
ANA|MAESTRE|  
PEIRO

Fecha: 2026.05.04  
14:55:27 +02'00'

Fdo.:



## **AGRADECIMIENTOS:**

No podría terminar esta etapa de mi vida sin dar las gracias a todos los que la han hecho posible.

En primer lugar, a mi familia, especialmente a mis padres. Gracias por vuestro esfuerzo incondicional, por confiar en mí desde el primer día y por ponerme las cosas tan fáciles. Este logro es tan mío como vuestro. A mis hermanas, Paola y Martina, y a mi pareja Miquel, por ser mi mejor escapatoria en los momentos de más estrés y agobio.

A mi directora del TFG, la Dra. Ana Maestre Peiró. Gracias por tu paciencia, tu guía constante y el tiempo que has invertido en ayudarme a dar forma a este trabajo. Más allá de lo académico, gracias por tu cercanía y por ser un modelo a seguir de la clase de médica entregada a sus pacientes que aspiro a ser algún día.

A mis amigos y compañeros de clase durante estos seis años. Gracias por las risas, los viajes, por hacer más amenas las interminables tardes en la biblioteca. Gracias por todos esos momentos compartidos que jamás olvidaré y por hacer que este duro camino haya sido una etapa inolvidable y feliz. Ahora sí, podemos decir que lo hemos conseguido.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>14</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>19</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
<b>3. MÉTODO Y FUENTES PARA LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>25</b>
<b>4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN NARRATIVA Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
4.1. DESCRIBIR LA RELACIÓN ENTRE CÁNCER Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ASÍ COMO LA PRESENCIA DE NEOPLASIA OCULTA EN PACIENTES CON ETEV NO PROVOCADA.....	27
4.2. EVALUAR EL RENDIMIENTO Y LA PRECISIÓN DE ESCALAS COMO RIETE Y SOME PARA IDENTIFICAR A PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y ALTO RIESGO DE PRESENTAR NEOPLASIA OCULTA. ....	30
4.3. REVISAR LA UTILIDAD DE LA PET-TAC CON 18 FLUORDESOXIGLUCOSA COMO HERRAMIENTA DE CRIBADO DE NEOPLASIA OCULTA, DETERMINANDO EN QUÉ SUBGRUPO DE PACIENTES ES REALMENTE COSTE-EFECTIVA. ....	32
4.4. VALORAR OTRAS ALTERNATIVAS EMERGENTES PARA MEJORAR LA SELECCIÓN DE PACIENTES, COMO MODELOS DE MACHINE LEARNING (ALGORITMO CLOVER) Y BIOMARCADORES ESPECÍFICOS. .....	35
4.5. DETERMINAR SI EXISTEN LOCALIZACIONES TUMORALES CON MAYOR PREVALENCIA EN ESTA POBLACIÓN. ....	37

<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>39</b>
<b>6.PROPOSTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>7.BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>43</b>
<b>8.TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>47</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AUC: Área bajo la curva

ctADN: ADN tumoral circulante

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FDG: Fluorodesoxiglucosa

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza

ML: Machine Learning

OR: Odds Ratio

PEPT: Plaquetas educadas por el tumor

PET: Tomografía por emisión de positrones

RIETE: Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica

sP-selectina: P-selectina soluble

TC: Tomografía computarizada

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TVP: Trombosis venosa profunda

VPN: Valor Predictivo Negativo



## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es una patología grave y muy frecuente, considerada la tercera causa de muerte cardiovascular en el mundo. Se ha demostrado que la aparición de una trombosis sin causa aparente puede ser un "evento centinela" que avisa de la existencia de un cáncer oculto todavía no diagnosticado. Pese a la importancia de detectar estas neoplasias a tiempo, actualmente existe mucha controversia sobre cómo identificarlas. Por ello, es necesario estudiar si el uso de escalas clínicas y técnicas de imagen avanzada, como la PET/TC, son realmente útiles y rentables para mejorar el diagnóstico y la seguridad de estos pacientes.

**Objetivos:** Realizar una revisión bibliográfica narrativa sobre la evidencia científica actual respecto a la rentabilidad del cribado de neoplasia oculta en pacientes con ETV no provocada, analizando la validez de las escalas de predicción clínica y el impacto de las técnicas de imagen avanzada.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed utilizando la siguiente ecuación para la búsqueda: "Venous Thromboembolism"[MeSH] AND ("Neoplasms, Unknown Primary"[MeSH]), y a través de referencias de estudios relevantes de los últimos 10 años.

**Resultados y discusión:** Las escalas clínicas tradicionales (RIETE y SOME) presentan una baja capacidad discriminativa para detectar cáncer oculto. Sin embargo, el uso de PET-TC resulta útil y coste-efectivo en subgrupos de pacientes de alto riesgo. Además, estudios recientes muestran resultados muy prometedores combinando el uso de biomarcadores emergentes, como la sP-selectina, con algoritmos de Inteligencia Artificial (modelo CLOVER) para optimizar esta selección de pacientes.

**Conclusiones:** El cribado exhaustivo universal de neoplasia oculta no está justificado tras una ETV no provocada. Se requiere una estratificación de

riesgo más precisa, apoyada en nuevos biomarcadores y modelos predictivos avanzados, para seleccionar adecuadamente a los pacientes que se beneficiarían de pruebas de imagen como la PET-TC.

**Palabras clave/ descriptores:** Neoplasia oculta, enfermedad tromboembólica venosa

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Venous Thromboembolism (VTE) is a severe and highly prevalent condition, considered the third leading cause of cardiovascular death worldwide. It has been demonstrated that the appearance of an unprovoked thrombosis can act as a "sentinel event," signaling the existence of a yet undiagnosed occult cancer. Despite the importance of timely detection, there is currently significant controversy regarding how to identify these malignancies. Therefore, it is necessary to study whether the use of clinical prediction scales and advanced imaging techniques, such as PET/CT, are truly effective and cost-efficient in improving the diagnosis and safety of these patients.

**Objectives:** To conduct a narrative literature review on the current scientific evidence regarding the cost-effectiveness of occult cancer screening in patients with unprovoked VTE, analyzing the value of clinical prediction scales and the impact of advanced imaging techniques.

**Material and methods:** A bibliographic search was carried out in the PubMed using the following search equation: "Venous Thromboembolism"[MeSH] AND ("Neoplasms, Unknown Primary"[MeSH], and through references of relevant studies from de last 10 year.

**Results and discussion:** Traditional clinical scales (RIETE and SOME) have a low discriminative capacity to detect occult cancer. However, the use of PET/CT is useful and cost-effective in high-risk patient subgroups. In addition, recent studies show very promising results by combining the use of emerging biomarkers, such as sP-selectin, with Artificial Intelligence algorithms (CLOVER model) to optimize patient selection.

**Conclusions:** Universal extensive screening for occult cancer is not justified after an unprovoked VTE. A more precise risk stratification, supported by new biomarkers and advanced predictive models, is required to properly select

patients who would benefit from imaging tests such as PET/CT.

**Key words:** Occult cancer, venous thromboembolism

## 1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es una patología compleja que comprende dos entidades estrechamente relacionadas entre sí, la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).

Se trata de un proceso multifactorial, donde la interacción de diversos factores de riesgo, tanto genéticos como adquiridos, rompen el equilibrio de la tríada de Virchow (1) que consta de estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad, desencadenando la formación de trombos en el sistema venoso profundo.

Debido a su elevada incidencia en la población general y a la capacidad de generar complicaciones letales en quienes la padecen, la ETV se sitúa hoy en día como la tercera causa de mortalidad cardiovascular a nivel mundial, tan solo por detrás del infarto agudo de miocardio y el ictus (2).

En cuanto a los factores de riesgo adquiridos, el cáncer destaca por ser uno de los más determinantes y a la vez críticos para el pronóstico del paciente. Ambas enfermedades están relacionadas entre sí de forma bidireccional. Por un lado, tener cáncer aumenta el riesgo de sufrir una trombosis (2, 3), y, por otro, la aparición de un trombo puede ser el primer indicio de que existe una neoplasia oculta. Se estima que los pacientes con cáncer tienen un riesgo de sufrir un evento trombótico entre 4 y 7 veces superior a la población general (1, 4).

Esta susceptibilidad se ve incrementada además por los propios tratamientos oncológicos como son el uso de quimioterapia, los agentes anti angiogénicos y la terapia hormonal entre otros. Todo ello junto con la necesidad de intervenciones quirúrgicas frecuentes y el uso de catéteres venosos centrales, incrementan la incidencia de ETV en estos pacientes (2, 4). De hecho, la trombosis representa una de las primeras causas de muerte en el paciente con cáncer, siendo una complicación frecuente, grave y a menudo fatal (1, 2).

Por este motivo, ante un evento trombótico en un paciente aparentemente sano, es fundamental ampliar el enfoque clínico e ir más allá. En estos casos, la ETV puede actuar como un 'evento centinela', siendo con frecuencia la primera manifestación clínica de una neoplasia maligna oculta que aún no ha sido diagnosticada (1, 2, 3).

Esta relación fisiopatológica adquiere gran importancia cuando hablamos de ETV no provocada o idiopática, definida como aquella que ocurre en ausencia de factores desencadenantes claros (3). En este grupo de pacientes, se estima que la incidencia puede llegar a alcanzar hasta el 9-10% (4), siendo este riesgo bastante más elevado en los meses inmediatos al evento. Es por ello por lo que debemos considerar la búsqueda de neoplasia oculta como una prioridad diagnóstica temprana.

Ante el diagnóstico clínico de una ETV no provocada, el reto principal al que nos enfrentamos es detectar de manera precoz, qué individuos presentan una probabilidad real de esconder una neoplasia oculta. Desde siempre, la selección de la población de mayor riesgo se ha basado en variables clínicas clásicas como la edad avanzada, el hábito tabáquico o alteraciones analíticas inespecíficas entre otras (2, 4, 5). Para intentar dar un paso más allá, la investigación actual se ha centrado en el desarrollo y validación de escalas de predicción clínica más específicas. Entre ellas, el registro informatizado de la enfermedad tromboembólica (RIETE) (6) y la escala SOME han sido las más utilizadas (3, 7).

Aunque estas herramientas han sido diseñadas para este fin, diversos estudios de validación externa han puesto en duda su precisión real. Se observa que tienden a fallar en su clasificación, etiquetando de modo erróneo como de 'bajo riesgo' a muchos pacientes que acaban siendo diagnosticados de un proceso tumoral (4, 7). Esta incertidumbre ha llevado a la necesidad de buscar métodos más avanzados, como el uso de algoritmos de Machine Learning (ML) (8) para el análisis masivo de variables clínicas o el estudio de biomarcadores específicos como la P-selectina soluble (Sp-selectina) (9) y los niveles de Dímero D (8, 9), pues usados de manera conjunta han mostrado una especificidad

superior al 90% en estudios recientes. A la vez, se están explorando otras técnicas como la biopsia líquida para la detección de ADN tumoral circulante, lo que podría suponer un gran avance (10).

En cuanto a la estrategia diagnóstica, existe cierta controversia sobre la cantidad de pruebas necesarias. Mientras que el cribado limitado que incluye anamnesis, exploración física, analítica básica y radiografía de tórax se considera la práctica estándar y obligatoria inicial recomendada por algunas guías (2, 5, 11), el uso de un cribado más extenso mediante técnicas de imagen avanzada, como la Tomografía por Emisión de Positrones y Tomografía Computarizada con Fluorodesoxiglucosa (PET/TC con FDG), genera más controversia ya que ha demostrado una sensibilidad excepcional y un excelente valor predictivo negativo (VPN) cercano al 99%, pero se asocia con una especificidad moderada con un riesgo de falsos positivos y procedimientos invasivos innecesarios (12).

La aplicación de estas pruebas radiológicas de forma indiscriminada no siempre se traduce en un beneficio neto en la supervivencia o en la reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer (5, 13). Además, el uso sistemático de estas tecnologías genera dudas sobre si es rentable y viable en los sistemas públicos (14). Debido a que los resultados son tan variados y contradictorios, es interesante analizar los estudios más recientes hasta el momento (4, 14).

El objetivo de esta revisión narrativa es presentar y valorar de forma estructurada los hallazgos científicos más recientes sobre la estratificación de riesgo y los protocolos de detección de cáncer oculto en pacientes con ETV. La finalidad es aportar claridad sobre las herramientas diagnósticas que intentan guiar la toma de decisiones en la práctica clínica, buscando el equilibrio ideal entre el diagnóstico oncológico precoz y la seguridad del paciente con enfermedad tromboembólica.



## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica narrativa sobre el estado actual de la evidencia acerca de la detección de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no provocada.

Los objetivos específicos fueron:

-Describir la relación entre cáncer y enfermedad tromboembólica venosa así como la presencia de neoplasia oculta en pacientes con ETEV no provocada.

-Evaluar el rendimiento y la precisión de escalas como RIETE y SOME para identificar a pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y alto riesgo de presentar neoplasia oculta.

-Revisar la utilidad de la PET TAC con 18 fluorodesoxiglucosa como herramienta de cribado de neoplasia oculta, determinando en qué subgrupo de pacientes es realmente coste-efectiva.

-Valorar otras alternativas emergentes para mejorar la selección de pacientes, como modelos de ML (algoritmo CLOVER) y biomarcadores específicos.

-Determinar si existen localizaciones tumorales con mayor prevalencia en esta población.



### 3. MÉTODO Y FUENTES PARA LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Esta revisión narrativa busca abordar la siguiente pregunta: "¿Cuál es la rentabilidad y eficacia del cribado de neoplasia oculta en pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa no provocada?"

Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos PubMed utilizando la siguiente ecuación para la búsqueda: "Venous Thromboembolism"[MeSH] AND ("Neoplasms, Unknown Primary"[MeSH]

En la primera búsqueda aplicando los términos MeSH, se identificaron un total de 54 artículos. Para acotar la búsqueda se aplicó como criterio de inclusión que los artículos fueran de los últimos 10 años (entre 2015-2025). No se excluyó por edad, sexo, ni raza y nos quedamos con un total de 42 artículos. Tras un primer cribado por lectura del título y resumen, se seleccionaron 15, eliminando 27 por no abordar de manera directa el objetivo del estudio o no cumplir los criterios de diseño. Una vez obtenido los 15 artículos, se revisaron para asegurar la idoneidad de que se cumplieran los filtros de la búsqueda. Además, se incluyeron 5 artículos más encontrados en otras búsquedas de PubMed y artículos referenciados en artículos seleccionados.

Finalmente, como muestra el diagrama de flujo (figura 1), se revisaron un total de 20 estudios.

Para facilitar la lectura y síntesis de la literatura analizada, se incluye al final de este documento una tabla resumen (Tabla 1) que detalla de forma estructurada las características principales, la metodología y los hallazgos más relevantes de los 15 artículos principales en los que se fundamenta este trabajo.



## 4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN NARRATIVA Y DISCUSIÓN

### 4.1. DESCRIBIR LA RELACIÓN ENTRE CÁNCER Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ASÍ COMO LA PRESENCIA DE NEOPLASIA OCULTA EN PACIENTES CON ETEV NO PROVOCADA.

La estrecha relación entre la ETV y el cáncer constituye una de las asociaciones más complejas en medicina, siendo esta bidireccional (8, 10). Los hallazgos analizados establecen que el cáncer actúa como un factor crítico en la formación de fenómenos trombóticos. Esta observación no es nueva; pues ya en 1865, el Dr. Armand Trousseau (2) describió la aparición de trombosis migratorias como una manifestación temprana de una neoplasia oculta. Trousseau llegó incluso a confirmar su propia hipótesis al auto diagnosticarse un cáncer gástrico tras la aparición de una trombosis en su brazo, un fenómeno que hoy conocemos como Síndrome de Trousseau y que representa la estrecha relación entre ambas patologías.

Revisiones como la de Chao et al. (2) y estudios clínicos como el de Rosell et al. (4) señalan que los pacientes con una neoplasia activa presentan un riesgo de sufrir un evento trombótico entre 4 y 6 veces superior al de la población general, supuesto sobre el que se establecen modelos predictivos actuales como el de Franco-Moreno et al. (8).

La base biológica que apoya esta relación es la capacidad intrínseca que tienen las células tumorales para activar la cascada de la coagulación y para desestabilizar la triada de Virchow mediante la liberación de citocinas inflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión y factores procoagulantes como el factor tisular y la P-selectina (9), que inducen un estado de hipercoagulabilidad en el paciente (1, 3). Esta asociación es tan estrecha que cuando se sospecha un cáncer oculto, hay que pensar que es la biología del tumor la responsable del riesgo de trombosis, hasta el punto de que los

polimorfismos genéticos o genotipos heredados pasan a un segundo plano, tal como demostraron Skille et al. (1).

A este estado de hipercoagulabilidad se le suman otros factores externos relacionados con el propio tumor y con su manejo, que como bien señalan tanto Franco-Moreno et al. (8) como Chao et al., 2018 (2), son el uso de agentes quimioterápicos, la terapia hormonal, las intervenciones quirúrgicas frecuentes y la presencia de catéteres venosos centrales entre otras.

Por otro lado, la propia trombosis funciona muchas veces como una señal de alarma o evento centinela. Una proporción significativa de pacientes diagnosticados de una ETV no provocada o idiopática, albergan en realidad una neoplasia maligna oculta.

Hasta hace poco, se pensaba que la prevalencia de cáncer en estos pacientes se situaba en torno al 10% basándose en estudios clásicos como el metaanálisis de Carrier et al. (15) así como Chao et al. (2) y Gheshmy et al., 2016 (5).; sin embargo, los estudios más recientes como el de Barca-Hernando et al., 2025 (3) y el análisis de van Es et al., (10), sugieren que esa cifra es mucho menor, situándose entre el 3.7% y el 5.2% durante el primer año tras el evento trombótico. Este descenso en la incidencia es debido a la inclusión de poblaciones más jóvenes en los ensayos modernos y a criterios más estrictos que excluyen los casos de cáncer evidente al diagnóstico, aislando así los casos ocultos. (2). Es decir, solo incluyen a los que parecen totalmente sanos salvo por la trombosis. Así, lo que encuentran en realidad es "cáncer oculto" y no "cáncer evidente".

Es fundamental tener en cuenta el momento del diagnóstico. Los estudios coinciden en que la gran mayoría de estos tumores se manifiestan en los meses inmediatamente posteriores al episodio de la trombosis (8) aunque el riesgo de ciertos tumores podría permanecer elevado hasta 6 años después según los hallazgos de Gheshmy et al. (5). De hecho, la trombosis, a menudo se sitúa como una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes, que tal y como

reporta el metaanálisis de Robin et al., 2018 (13), alcanzando hasta el 50% durante el seguimiento y ocurriendo la mayoría de los fallecimientos en el primer año tras el diagnóstico.

Por tanto, según los hallazgos disponibles, la aparición de una ETV sin un factor desencadenante claro debe ser interpretada como una ventana de oportunidad diagnóstica para la detección precoz de un cáncer en estadios precoces y potencialmente tratables.

#### 4.2. EVALUAR EL RENDIMIENTO Y LA PRECISIÓN DE ESCALAS COMO RIETE Y SOME PARA IDENTIFICAR A PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y ALTO RIESGO DE PRESENTAR NEOPLASIA OCULTA.

Dada la baja incidencia global de cáncer oculto en la población general con ETV (entre el 3.7% y el 5.2%) (10), el cribado universal exhaustivo resulta ineficiente. Debido a que no es viable realizar pruebas complejas de forma generalizada, se vuelve imprescindible utilizar herramientas que nos ayuden a estratificar el riesgo y elegir adecuadamente a qué pacientes investigar más a fondo. Las dos herramientas que más destacan son las escalas RIETE y SOME (3, 6, 7).

El sistema de puntuación RIETE es un modelo que asigna valores positivos a variables clínicas y analíticas, y resta puntos a las causas alternativas de trombosis. Su desarrollo original se basó en datos donde los pacientes clasificados como de alto riesgo presentaban una incidencia de cáncer del 12% frente al 5.8% en los de bajo riesgo (2). El estudio de validación de Jara-Palomares et al. (6) confirmó esta efectividad al demostrar que el grupo de alto riesgo presentaba un Hazard Ratio (HR) de 2.8. Por el contrario, la escala SOME, descrita por Franco-Moreno et al. (7), es una herramienta más simplificada basada en parámetros clínicos.

En la Tabla 2 se resumen las variables clínicas y analíticas que utiliza cada escala según estudios de validación.

Si bien el uso de variables como la edad, el tabaco o la anemia resulta coherente para sospechar un tumor, los estudios más recientes que han puesto a prueba estas escalas han obtenido resultados decepcionantes, lo que nos hace dudar de si son útiles en la práctica diaria. En este sentido, investigaciones recientes como las de Franco-Moreno et al. (7) y Rosell et al. (4) coinciden en que estas escalas discriminan poco en la práctica real por lo que no aconsejan su uso aislado.

El estudio de Rosell et al., 2019 (4) evaluó el rendimiento de la escala RIETE en una cohorte en Suecia, revelando un sesgo de género. La escala funcionó bien en hombres (OR 3.31) para predecir cáncer, pero falló en mujeres (OR 1.04), lo que significa que la escala no fue mejor que el azar para detectar cáncer en el sexo femenino. Los autores sugieren que esto se debe a que la escala RIETE penaliza a las mujeres, pues no reciben el punto por sexo que sí reciben los hombres y a que los cánceres más prevalentes en mujeres podrían no cursar con la anemia o trombocitosis típica de otros tumores (4).

Franco-Moreno et al. (7) realizaron un estudio multicéntrico comparando ambas escalas y concluyeron que ninguna de las dos posee capacidad discriminativa suficiente para su uso clínico aislado. En concreto, la escala RIETE obtuvo un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.43 (IC 95%: 0.38–0.47). Dado que un AUC de 0.5 equivale a lanzar una moneda al aire, este valor indica un rendimiento incluso peor que el azar. Además, su sensibilidad fue del 32%, lo que implica que la escala clasifica de un modo erróneo como de bajo riesgo a muchos pacientes que sí tienen cáncer. La escala SOME resultó ser aún inferior, con un AUC de 0.35 (IC 95%: 0.27–0.43) y un valor predictivo positivo (VPP) del 20%.

Aunque las guías clínicas mencionadas por Chao et al., 2018 (2) recomiendan vigilar de cerca a pacientes añosos, la evidencia acumulada en esta revisión (4, 7) desaconseja el uso sistemático de las escalas RIETE y SOME para la toma de decisiones. Su baja sensibilidad podría llevar a una falsa sensación de seguridad en pacientes clasificados como de bajo riesgo que, sin embargo, tienen una neoplasia oculta. Como concluyen Barca-Hernando et al., 2025 (3), es necesario esperar a los resultados de nuevos estudios como ValRIETE o adoptar nuevas tecnologías basadas en aprendizaje automático (ML) para mejorar esta estratificación.

#### 4.3. REVISAR LA UTILIDAD DE LA PET-TAC CON 18 FLUORDESOXIGLUCOSA COMO HERRAMIENTA DE CRIBADO DE NEOPLASIA OCULTA, DETERMINANDO EN QUÉ SUBGRUPO DE PACIENTES ES REALMENTE COSTE-EFECTIVA.

La PET-TC con 18 fluordesoxiglucosa es la prueba de imagen más completa para el cribado de neoplasias ocultas, dado que nos permite rastrear todo el cuerpo de una sola vez y de manera no invasiva. Sin embargo, su uso sistemático en pacientes con ETV no provocada es motivo de debate debido a su coste y disponibilidad.

La evidencia disponible indica que la PET-TC supera de manera exponencial el rendimiento de las pruebas de cribado más limitadas. Según el metaanálisis realizado por Robin et al., 2020 (16), esta prueba presenta una sensibilidad del 87.3% y una especificidad del 70.2%.

Lo que más destacan los distintos estudios es su elevado VPN (98.9%). Esto permite descartar la presencia de un proceso oncológico con un alto margen de seguridad. No obstante, su principal limitación es el bajo Valor Predictivo Positivo (VPP) (17.9%), lo que significa que un porcentaje considerable de los positivos son en realidad falsos positivos (16). A pesar de ello, el estudio de Robin et al. (12) aclara que aunque los pacientes sometidos a PET-TC requieren más pruebas invasivas que el grupo de cribado limitado (8.1% vs 3%), estas no asocian complicaciones graves.

No hay que olvidarse de que la detección precoz no siempre es sinónimo de curación en este contexto. Como revela el metaanálisis de Robin et al. (13), el cribado extensivo no logró demostrar una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad global (Hazard Ratio 0.83; IC 95%: 0.48–1.45), tal vez debido a que los tumores que debutan con trombosis son muy agresivos.

Más allá de la precisión diagnóstica de la PET-TAC, es necesario valorar si su puesta en marcha resulta coste-efectiva para el sistema sanitario y a la vez

beneficiosa para el paciente. Para responder a esto, Robin et al., 2018 (14) analizó su rentabilidad en la sanidad pública. Demostró que, aunque añadir una PET-TC a la batería de pruebas inicial supone un gasto extra para el sistema sanitario (aproximadamente 720 euros adicionales por paciente), a la larga esta estrategia es eficiente, presentando una ratio coste-efectividad incremental de 2.163 euros por cada año de vida ganado ajustado por calidad (QALY).

Por lo tanto, los análisis económicos nos dicen que usar la PET-TC en estos casos resulta coste-efectivo para la sanidad pública, con un coste estimado de 16.370 euros por cada caso que logramos detectar a tiempo (14). En comparación, esta estrategia resulta más eficiente que el cribado mediante TC abdominopélvico extensivo evaluado en el ensayo SOME. En dicho ensayo, al igual que en el estudio de Prandoni et al. (18), Carrier et al. (19) demostraron que añadir un TC al cribado limitado no aportaba un beneficio clínico. Según los datos presentados por Delluc & Robin (17) y Robin et al. (14), el coste de esta estrategia basada en TC se dispara hasta los 419.237 euros por cada caso evitado, lo que desaconseja totalmente su uso rutinario desde una perspectiva económica. Por tanto, hacer un TC a todos los pacientes con trombosis supone un gasto injustificado para los hospitales.

A pesar de estos datos, la baja prevalencia global de cáncer oculto en la población general con ETV hace que el cribado universal con PET-TC no se recomiende de forma rutinaria. Como señalan Delluc & Robin (17) y Barca-Hernando et al., 2025 (3), el subgrupo de pacientes en el que la PET-TC es útil y resulta coste-efectiva es aquel con un perfil de alto riesgo. Este perfil se define por dos criterios principales: la edad avanzada, puesto que la prevalencia de cáncer oculto se dispara en pacientes >50 años (6.8%) en comparación con los más jóvenes (1.0%), lo que multiplica por 7 la rentabilidad del cribado (17); y la puntuación alta en escalas de riesgo, es decir pacientes con una puntuación en la escala RIETE  $\geq 3$  puntos (3).

En conclusión, el PET-TC no debe utilizarse de modo indiscriminado, debe reservarse como herramienta de segunda línea. Es coste-efectiva desde el punto de vista clínico y económico en pacientes mayores de 50 años, tal como

proponen Delluc & Robin (17) o aquellos clasificados como de alto riesgo mediante escalas validadas, donde su alto VPN permite descartar malignidad con seguridad y evitar la incertidumbre diagnóstica.

#### 4.4. VALORAR OTRAS ALTERNATIVAS EMERGENTES PARA MEJORAR LA SELECCIÓN DE PACIENTES, COMO MODELOS DE MACHINE LEARNING (ALGORITMO CLOVER) Y BIOMARCADORES ESPECÍFICOS.

Ante las limitaciones de las escalas clínicas tradicionales y el elevado coste del cribado universal con PET-TAC, la investigación actual se centra en métodos más precisos que identifiquen perfiles biológicos y datos complejos que escapaban a las herramientas tradicionales.

El propio tumor libera moléculas específicas al torrente sanguíneo, cuya detección temprana permitiría anticiparse a la aparición de síntomas clínicos. En este contexto, el estudio de casos y controles anidado realizado por Sánchez-López et al., 2024 (9) reveló que la sP-selectina se encuentra elevada en pacientes que posteriormente desarrollan cáncer. Esto concuerda con lo demostrado por Mrozinska et al. (20), quienes observaron que concentraciones elevadas de este marcador actúan como un predictor independiente de malignidad tras una ETV. Este biomarcador combinado con los niveles de Dímero-D, mostró una alta capacidad discriminativa. En concreto, los autores establecieron que la combinación de una sP-selectina  $>62$  ng/mL y un Dímero-D  $>10.000$   $\mu$ g/L ofrece una especificidad del 91% y un VPN superior al 82% para el diagnóstico de cáncer oculto (9).

De forma paralela a los avances biológicos, la aplicación de la inteligencia artificial ha permitido procesar muchísimos datos clínicos simultáneamente para detectar patrones ocultos que podrían pasar desapercibidos en una evaluación médica de rutina. El estudio CLOVER, desarrollado por Franco-Moreno et al., 2025 (8), resulta ser el primer intento de aplicar técnicas de aprendizaje automático para predecir el riesgo de cáncer oculto en pacientes con ETV.

A diferencia de las escalas clásicas como RIETE o SOME que usan un número limitado de factores, este modelo identificó 15 variables predictoras incluyendo parámetros demográficos, comorbilidades y datos de laboratorio más precisos como el Dímero-D, la hemoglobina y las enzimas hepáticas (8).

Los resultados del estudio del modelo CLOVER fueron muy superiores a los de las herramientas convencionales antes comentadas. El algoritmo alcanzó un Área Bajo la Curva de 0.86 (IC 95%: 0.83–0.87), con una especificidad del 94% y VPN del 93% (8). Si comparamos estos datos con el rendimiento de las escalas RIETE (AUC 0.43) y SOME (AUC 0.35), la diferencia está clara. Las escalas tradicionales se quedan atrás, mientras que el modelo de ML demuestra que podemos llegar a clasificar a los pacientes con mucha más precisión.

Otra técnica muy prometedora es la biopsia líquida. Según la revisión de van Es et al. (10), tecnologías como el análisis de ADN tumoral circulante (ctADN) y, en especial, las plaquetas educadas por el tumor (PEPT), están mostrando resultados prometedores. Estudios sobre el perfil de ARN plaquetario han demostrado una sensibilidad cercana al 97% para diagnosticar tumores ocultos, una vía que se está investigando en ensayos internacionales como el PLATO-VTE (10).

En definitiva, no es suficiente con hacer pruebas de imagen de forma indiscriminada, es más rentable aprender a clasificar el riesgo individual de cada paciente. La combinación de nuevos biomarcadores como la sP-selectina, con algoritmos de inteligencia artificial como CLOVER, ofrece una sensibilidad y especificidad muy superiores a las estrategias clásicas, con el compromiso de optimizar los recursos sanitarios y evitar procedimientos innecesarios (8, 9).

#### 4.5. DETERMINAR SI EXISTEN LOCALIZACIONES TUMORALES CON MAYOR PREVALENCIA EN ESTA POBLACIÓN.

Diversos estudios revelan que la distribución de las neoplasias ocultas en pacientes con ETV no es aleatoria, sino que sigue patrones donde predominan aquellos cánceres con un perfil biológico más protrombótico.

Según los datos de los diferentes estudios analizados, los tumores sólidos del tracto gastrointestinal y respiratorio junto con las neoplasias hematológicas constituyen la mayoría de los diagnósticos (1, 4, 7, 16). Según la revisión y metaanálisis de Robin et al. (13), las localizaciones más frecuentes de cáncer oculto diagnosticado durante el primer año tras una ETV no provocada son el cáncer colorrectal (18%), el cáncer de pulmón (14%), el cáncer de próstata (10%) y el cáncer de páncreas (8%).

El estudio de Skille et al., 2021 (1) respalda esta observación al comprobar que los pacientes que desarrollan una trombosis tienen una proporción mucho mayor de tumores biológicamente procoagulantes, específicamente cáncer de páncreas (6.4% vs 3.1%), pulmón (19.4% vs 11.9%) y neoplasias hematológicas (11.8% vs 8.0%).

Uno de los hallazgos más relevantes para la práctica clínica es la diferencia con la que se distribuyen los tumores en hombres y mujeres, lo cual explica en parte por qué escalas como RIETE pueden fallar en la población femenina si no se ajustan las pruebas de cribado.

En hombres, los estudios de validación de Franco-Moreno et al. (7, 8) y Rosell et al. (4) señalan al cáncer de próstata como la neoplasia oculta más frecuente, representando entre el 19.6% y el 27% de los casos detectados, seguido del cáncer de pulmón y gastrointestinal. En cambio, en mujeres el algoritmo CLOVER (8) considera que las neoplasias más frecuentes son las del tracto gastrointestinal, mientras las observaciones de Rosell et al. (4) destaca una alta prevalencia de los tumores ginecológicos y hematológicos. En algunos

estudios el cáncer de mama representa una proporción menor de lo esperado en comparación con la población general, tal vez debido a que los programas de cribado poblacional con mamografías ya detectan estos tumores en etapas precoces (8).

Es importante distinguir entre prevalencia y letalidad. Aunque el cáncer de próstata es muy frecuente en esta población, el análisis de mortalidad de Robin et al. (13) revela que su pronóstico suele ser favorable. Por el contrario, los cánceres de pulmón y páncreas mostraron tasas de mortalidad más altas. El 100% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón oculto y el 87.5% de los de páncreas fallecieron durante el seguimiento.

Esto nos plantea un dilema que no podemos pasar por alto. Tal y como reporta Delluc & Robin (17), aunque la PET-TAC detecta muchos cánceres incidentales de próstata con buen pronóstico, nuestro objetivo principal debe centrarse en identificar tumores más agresivos como el de pulmón o páncreas. (13).

Como conclusión, la búsqueda de cáncer oculto no debe ser a ciegas. En varones la atención debe dirigirse a próstata, pulmón y colon, mientras que en mujeres es necesario cubrir la esfera ginecológica y gastrointestinal. Además, la alta prevalencia de tumores pancreáticos y hematológicos en esta población justifica mantener un alto índice de sospecha clínica hacia estas patologías que a menudo escapan al cribado convencional básico (1, 16).

## 5. CONCLUSIONES

- La evidencia actual sugiere que los pacientes con ETV no provocada presentan una prevalencia de cáncer oculto significativamente superior a la de la población general, concentrándose el riesgo sobre todo en el primer año tras el evento trombótico.

- Las escalas de riesgo clínico actuales, RIETE y SOME, presentan una capacidad discriminativa insuficiente y sesgos demográficos en la práctica real. Por tanto, su uso aislado no es recomendable para descartar malignidad, ya que pueden generar una falsa sensación de seguridad al clasificar erróneamente como de bajo riesgo a pacientes que sí tienen una neoplasia.

- La PET-TC destaca por su elevado valor predictivo negativo, lo que permite descartar la presencia de un tumor con gran seguridad y reducir la incertidumbre diagnóstica. Desde el punto de vista económico, esta herramienta puede resultar coste-efectiva si se reserva como prueba de segunda línea para subgrupos específicos, como pacientes mayores de 50 años o aquellos clasificados de alto riesgo.

- Las estrategias emergentes basadas en la biología y el análisis de datos representan el futuro del cribado. La integración de nuevos biomarcadores, como la P-selectina soluble, junto con modelos de Inteligencia Artificial y técnicas de biopsia líquida, parecen ofrecer una precisión diagnóstica superior a las herramientas clásicas, y podrían permitir una selección de pacientes más exacta.

- La búsqueda de neoplasia oculta no debe ser indiscriminada, debe orientarse al perfil del paciente. Es prioritario dirigir el diagnóstico hacia las localizaciones con mayor potencial trombogénico y agresividad, prestando especial atención a los tumores gastrointestinales, pulmonares y pancreáticos, así como a las diferencias de género en la prevalencia de cáncer de próstata y ginecológico.



## 6. PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Pregunta de investigación:** ¿Es superior el uso de un modelo predictivo basado en Inteligencia Artificial combinado con biomarcadores frente al cribado clínico estándar para seleccionar qué pacientes con ETV no provocada se benefician de una PET-TC para la detección precoz de cáncer oculto?

**Objetivos:** Evaluar de forma prospectiva la eficacia, seguridad y rentabilidad diagnóstica de una estrategia de cribado de cáncer oculto guiada por ML y biomarcadores comparada con la estrategia convencional, durante un periodo de seguimiento de 24 meses en pacientes diagnosticados de un primer episodio de ETV no provocada.

**Metodología y plan de trabajo:** Realizar un ensayo clínico aleatorizado, controlado y multicéntrico en hospitales del Servicio Murciano de Salud. Se incluirán pacientes mayores de 18 años con un primer episodio de ETV no provocada. Tras firmar el consentimiento, se extraerá una muestra de sangre para medir sP-selectina y Dímero-D y se aleatorizará a los pacientes en dos grupos.

- Grupo Control: Recibirá el cribado limitado estándar (historia clínica, exploración física, analítica básica y radiografía de tórax, además de los cribados poblacionales por edad y sexo).
- Grupo de intervención: Se aplicará el algoritmo CLOVER junto con los niveles de sP-selectina. Si el modelo clasifica al paciente como de "alto riesgo", se le realizará una PET-TC de cuerpo entero en los primeros 30 días. Si es de "bajo riesgo", se procederá solo con el cribado limitado. Se realizarán visitas de seguimiento clínico a los 3, 6, 12 y 24 meses para registrar la aparición de neoplasias ocultas, recidivas trombóticas, sangrados y mortalidad, evaluando si el grupo de intervención logra diagnosticar los tumores en estadios más precoces.

**Aspectos éticos de la investigación:** Será necesario un consentimiento informado firmado por cada paciente. El estudio deberá ser evaluado y aprobado

por el Comité de Ética. Además, se garantizará la confidencialidad de los datos conforme a la actual Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Skille H, Paulsen B, Hveem K, Severinsen MT, Gabrielsen ME, Kristensen SR, et al. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in occult cancer. *Thromb Res.* 2021;205:17-23.
2. Chao CH, Wang HY, Kao CH. Occult cancer and thromboembolism: current epidemiology and its practical implications. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(9):539-544.
3. Barca-Hernando M, Otalora-Valderrama S, Lopez-Nuñez JJ, Portillo-Sanchez J, Pagan-Escribano J, Lopez-Miguel P, et al. Occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: Rationale, design, and methods of the VaLRIETEs study and the SOME-RIETE trial. *Am Heart J.* 2025;284:81-93.
4. Rosell A, Lundström S, Mackman N, Wallén H, Thålin C. A clinical practice-based evaluation of the RIETE score in predicting occult cancer in patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(1):111-118.
5. Gheshmy A, Carrier M. Venous thromboembolism and occult cancer: impact on clinical practice. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S8-11.
6. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Praena-Fernandez JM, Font C, Falga C, et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194673.
7. Franco-Moreno A, Bascuñana Morejón-Girón J, Agudo-Blas P, de Ancos-Aracil CL, Muñoz-Rivas N, Farfán-Sedano AI, et al. External validation of the RIETE and SOME scores for occult cancer in patients with venous thromboembolism: a multicentre cohort study. *Clin Transl Oncol.* 2024;26(10):2685-2692.
8. Franco-Moreno A, Madroñal-Cerezo E, de Ancos-Aracil CL, Farfán-Sedano AI, Muñoz-Rivas N, Bascuñana Morejón-Girón J, et al. Development of a Predictive Model of Occult Cancer After a Venous Thromboembolism Event Using Machine Learning: The CLOVER Study. *Medicina (Kaunas).* 2024;61(1):18.
9. Sánchez-López V, Marín-Romero S, Ferrer-Galván M, Elías-Hernández T, Lobo Beristain JL, Ballaz Quincoces A, et al. Occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a nested case-control study. *Am J Clin Pathol.* 2024;161(5):501-511.

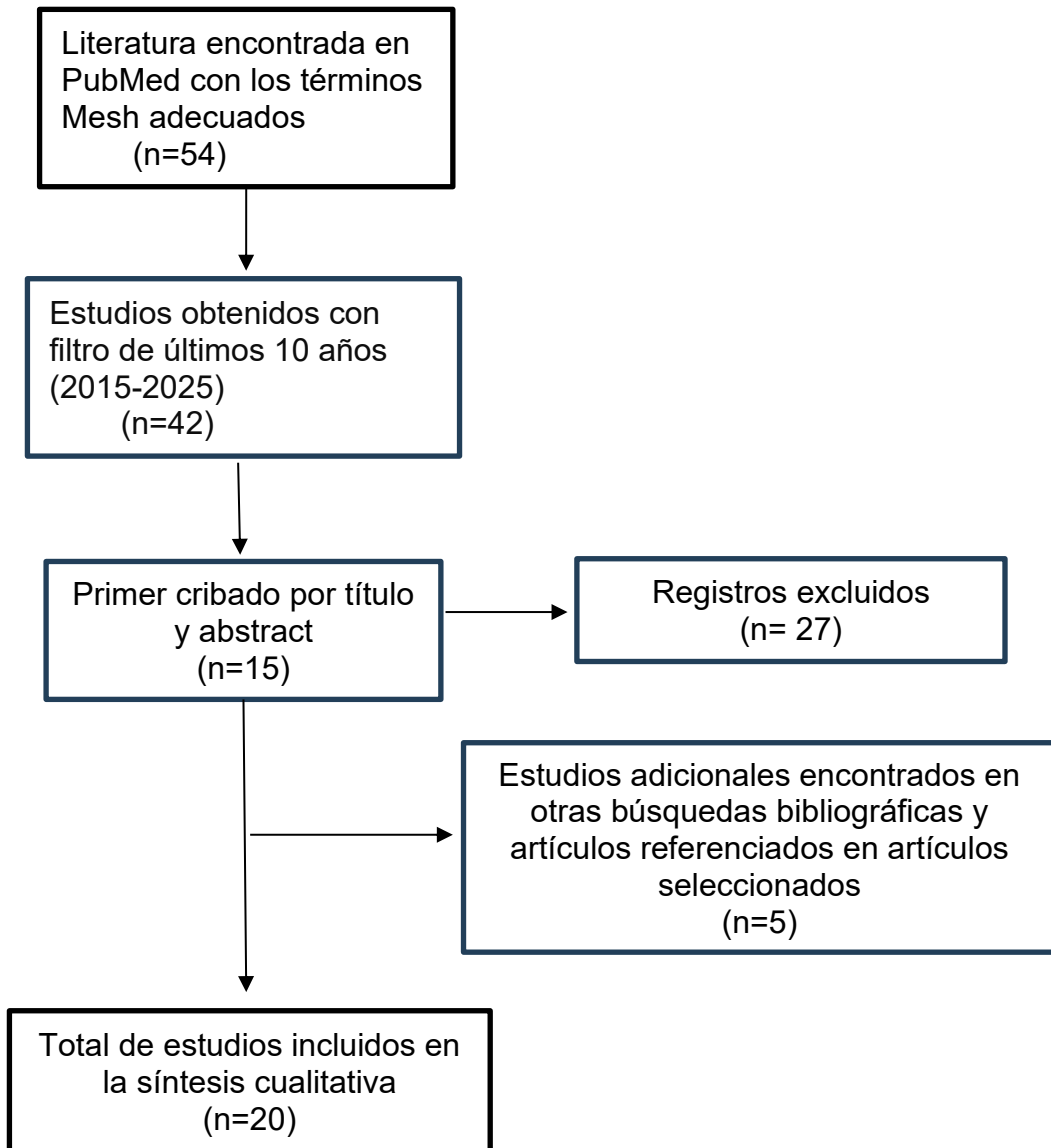
10. van Es N, Ay C, Jara-Palomares L. Screening for Occult Cancer in Patients with Venous Thromboembolism: Past, Present, and Future. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):270-279.
11. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):2076-2079.
12. Robin P, Le Roux PY, Le Moigne E, Planquette B, Prévot-Bitot N, Roy PM, et al. Additional testing following screening strategies for occult malignancy diagnosis in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2017;155:6-9.
13. Robin P, Otten HM, Delluc A, van Es N, Carrier M, Salaün PY, et al. Effect of occult cancer screening on mortality in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018;171:92-96.
14. Robin P, Kumar S, Salaun PY, Le Roux PY, Couturaud F, Planquette B, et al. In patients with unprovoked VTE, does the addition of FDG PET/CT to a limited occult cancer screening strategy offer good value for money? A cost-effectiveness analysis from the publicly funded health care systems. *Thromb Res*. 2018;171:97-102.
15. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149(5):323-333.
16. Robin P, van Es N, Le Roux PY, Rondina M, Lecumberri R, Beckers M, et al. Performance of 18F-fluorodesoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism: Results from an individual patient data meta-analysis. *Thromb Res*. 2020;194:153-157.
17. Delluc A, Robin P. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography for occult cancer among patients with unprovoked venous thromboembolism: What do we know? *Thromb Res*. 2022;213 Suppl 1:S42-S45.
18. Prandoni P, Bernardi E, Valle FD, Visonà A, Tropeano PF, Bova C, et al. Extensive Computed Tomography versus Limited Screening for Detection of Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism: A Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(8):884-890.

19. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373(8):697-704.
20. Mrozinska S, Cieslik J, Broniatowska E, Malinowski KP, Undas A. Prothrombotic fibrin clot properties associated with increased endogenous thrombin potential and soluble P-selectin predict occult cancer after unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1912-1922.



## 8. TABLAS Y FIGURAS

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.



**Tabla 1.** Resumen de las características principales y hallazgos de los estudios incluidos sobre la relación entre cáncer oculto y enfermedad tromboembólica venosa.

<b>Autor (Año)</b>	<b>Diseño del Estudio</b>	<b>Población / Muestra</b>	<b>Intervención / Comparador</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Resultados Principales / Conclusiones</b>
<b>Barca-Hernando et al. (2025)</b>	Protocolo de Estudio (Cohorte y Ensayo Clínico)	Pacientes con ETV no provocada	Diseño de estudios ValRIETE (validación score) y SOME-RIETE (cribado con PET/TC).	12 - 24 meses	Describe la justificación y metodología para validar prospectivamente el score RIETE y evaluar el beneficio del PET/TC en pacientes de alto riesgo.
<b>Franco-Moreno et al. (2025)</b>	Estudio de Inteligencia Artificial (CLOVER)	815 pacientes con ETV (56 casos de cáncer oculto).	Desarrollo de modelo predictivo mediante Machine Learning	24 meses	El modelo de IA identificó 15 variables predictoras. AUC: 0.86. Sensibilidad 62%, Especificidad 94%. Superior a scores clásicos.
<b>Sánchez-López et al. (2024)</b>	Casos y Controles (anidado en cohorte)	214 pacientes con ETV no provocada (19 casos cáncer vs 57 controles).	Medición de biomarcadores: P-selectina, Dímero-D y Vesículas Extracelulares (VE).	12 meses	La P-selectina soluble (>62 ng/mL) y el Dímero-D (>10.000 µg/L) son predictores independientes de cáncer oculto. Especificidad combinada del 91%.
<b>Franco-Moreno et al. (2024)</b>	Cohorte Retrospectiva Multicéntrica	815 pacientes con ETV aguda (56 diagnosticados de cáncer).	Validación externa de las escalas RIETE y SOME.	24 meses	Rendimiento pobre de ambas escalas. AUC RIETE: 0.43; AUC SOME: 0.35. No discriminan adecuadamente a los pacientes de alto riesgo en práctica real.
<b>Delluc &amp; Robin (2022)</b>	Revisión Narrativa	Pacientes con ETV no provocada.	Revisión sobre el papel del PET/TC con 18F-FDG.	N/A	El PET/TC tiene un alto Valor Predictivo Negativo. Aunque hay falsos positivos, las pruebas invasivas derivadas suelen confirmar patología. Ensayos en curso (MVTEP2).

<b>Skille et al. (2021)</b>	Casos-cohorte (Cohorte STAC)	16.013 sujetos (1.566 casos de ETV).	Genotipado de 5 polimorfismos	12.2 años (mediana)	Los genotipos protrombóticos aumentan el riesgo de ETV en general, pero no aumentan el riesgo en pacientes con cáncer oculto. El cáncer por sí mismo domina el riesgo trombótico.
<b>Robin et al. (2020)</b>	Metaanálisis de Datos Individuales (IPDMA)	332 pacientes de 4 estudios prospectivos.	Evaluación del rendimiento diagnóstico del PET/TC.	12 meses	Sensibilidad combinada: 87.3%. Valor Predictivo Negativo: 98.9%. El PET/TC es excelente para descartar cáncer, pero tiene bajo Valor Predictivo Positivo (17.9%).
<b>van Es et al. (2020)</b>	Revisión Narrativa	Pacientes con ETV.	Revisión "Pasado, Presente y Futuro" del cribado.	N/A	El cribado extensivo actual no mejora la supervivencia. Futuro: Biomarcadores líquidos (ADN circulante, plaquetas educadas por tumor) y selección de pacientes de alto riesgo.
<b>Rosell et al. (2019)</b>	Cohorte Retrospectiva	488 pacientes con ETV (47 casos de cáncer).	Validación clínica del score RIETE en Suecia.	24 meses	Incidencia de cáncer: 9.6%. El score RIETE no predijo significativamente el cáncer (OR 1.78; p=0.14) y falló notablemente en mujeres (OR 1.04).
<b>Jara-Palomares et al. (2018)</b>	Casos y Controles Anidado (Registro RIETE)	1.360 pacientes con ETV no provocada.	Validación interna del Score RIETE.	24 meses	Los pacientes con score RIETE $\geq 3$ tuvieron mayor riesgo de cáncer (HR 2.8) comparado con score $\leq 2$ . Identifica subgrupo de alto riesgo, aunque la capacidad discriminativa global fue modesta (C-statistic 0.61).

<b>Chao et al. (2018)</b>	Revisión Narrativa	Pacientes con ETV no provocada.	Epidemiología y estrategias de cribado.	N/A	La incidencia de cáncer oculto ha bajado del 10% histórico al ~5% actual. Recomienda cribado limitado acorde a edad y sexo, reservando TC/PET para alto riesgo.
<b>Robin et al. (2018)</b>	Metaanálisis de Datos Individuales (IPDMA)	1.830 pacientes de 3 ensayos (SOME, Trousseau, MVTEP).	Impacto del cribado extensivo en la mortalidad.	24 meses	El cribado extensivo no redujo la mortalidad global (HR 0.83) Diagnosticar el cáncer antes no se tradujo en mayor supervivencia en estos estudios.
<b>Robin et al. (2018)</b>	Análisis de Coste-Efectividad	394 pacientes (del ensayo MVTEP).	Comparación de costes: Cribado limitado vs PET/TC.	24 meses	El PET/TC es más costoso, pero gana años de vida ajustados por calidad. Ratio coste-efectividad incremental aceptable.
<b>Robin et al. (2017)</b>	Estudio Post-hoc (Ensayo MVTEP)	394 pacientes aleatorizados.	Seguridad: Pruebas adicionales invasivas tras PET/TC.	24 meses	El grupo PET/TC tuvo más pruebas invasivas (8.1% vs 3%), pero sin complicaciones graves añadidas. La mayoría de las pruebas invasivas confirmaron cáncer o patología benigna.
<b>Gheshmy &amp; Carrier (2016)</b>	Revisión narrativa	Pacientes con ETV no provocada	Impacto en la práctica clínica.	N/A	La evidencia actual no apoya el cribado extensivo rutinario (TC abdominopélvico). Recomienda adherencia a guías nacionales de cribado por edad/sexo.

**Tabla 2.** Análisis comparativo de las variables incluidas en los modelos predictivos RIETE y SOME para cáncer oculto.

Variable Clínica	Puntuación RIETE	Puntuación SOME
Edad	+2 (si > 70 años)	+1 (si ≥ 60 años)
Sexo masculino	+1	-
Tabaquismo	-	+1
Anemia	+2	-
Trombocitosis	+1	-
EPOC	+1	-
ETV previa	-1	-
ETV previa provocada	No distingue	+1
Cirugía reciente (< 2 meses)	-2	-
Nivel de riesgo alto	<b>≥ 3 puntos</b>	<b>≥ 2 puntos</b>

Elaboración propia basada en Jara-Palomares et al. (6) y Franco-Moreno et al. (7).





