

Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática

M. J. ENGUÍDANOS, J.A. TODOLÍ*, E. SARO*, G. SALVADOR*, J. VILLAR, S. GÓMEZ-BIEDMA, L. MICÓ*, J. R. CALABUIG*

*Servicio de Biopatología Clínica. *Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Fe. Valencia*

USEFULNESS OF THE TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSE OF IDIOPATHIC DEEP VENOUS THROMBOSIS ASSOCIATED CANCER

RESUMEN

Objetivo: Valorar la utilidad para el diagnóstico de neoplasia de la determinación de un perfil amplio de marcadores tumorales (MT) junto a la evaluación inicial de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) idiopática.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 48 pacientes con diagnóstico de TVP idiopática. Se determinó en suero a todos los pacientes: antígeno carcinoembrionario, alfa-fetoproteína, CA 19.9, CA 125, beta-2-microglobulina, antígeno de células escamosas, enolasa neuronal específica, antígeno prostático específico en los varones y CA15.3 en las mujeres. Los pacientes fueron evaluados para neoplasia durante el ingreso y seguidos a los 6 y 12 meses.

Resultados: La edad media fue de 65 años. En 23 pacientes (48 %) se detectó al menos un marcador elevado. Se diagnosticaron 8 neoplasias (16 %), 4 en el grupo con marcadores elevados y 4 en el grupo con marcadores normales. No apreciamos diferencias significativas en las incidencias de neoplasia entre ambos grupos. Sin embargo, de los 4 casos de neoplasias diagnosticadas en el grupo con marcadores elevados, solo 1 se consideró verdadero positivo puesto que en las otras el marcador elevado no resultó congruente con la neoplasia. Seis neoplasias se diagnosticaron durante el ingreso hospitalario y dos durante el seguimiento. Se obtuvo una sensibilidad del 12 %, una especificidad del 52 %, un valor predictivo positivo del 5 % y un valor predictivo negativo del 75 %.

Conclusiones: La incidencia de neoplasia fue similar a la comunicada por otros autores. Encontramos poca sensibilidad y especificidad, y escaso valor predictivo positivo con numerosos falsos positivos. Sin embargo, el valor predictivo del resultado negativo fue del 75 %, con lo que la mayoría de los pacientes con un perfil completo normal de MT y asintomáticos no tuvieron neoplasia al diagnóstico ni durante el tiempo de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Trombosis venosa profunda. Cáncer. Marcadores tumorales. Screening.

ABSTRACT

Objective: To evaluate a wide detection of tumor markers practiced during admission for the diagnosis of cancer in patients with idiopathic deep venous thrombosis

Material and methods: Prospective study including 48 patients with documented DVT who lacked a predisposing cause to DVT. It was determined in serum: carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, CA 19-9, CA 125, beta-2-microglobulin, SCC (squamous cell antigen), NSE (neuron-specific enolase), PSA (prostate-specific antigen) in the males and CA15-3 in the women. The patients were evaluated for cancer during admission and followed up at 6 and 12 months.

Results: The age was 65 years. A positive tumor marker at least was detected in 23 patients (48%). A cancer was diagnosed in 8 patients (16%), 4 in the group with elevated tumor markers and 4 in the group with normal tumor markers. We don't find significant differences in cancer incidence between both groups. However, of the 4 cases of cancer diagnosed in the group with elevated markers only 1 was considered true positive since in the others three cases the elevated tumor marker was not appropriated with the cancer diagnosed. Six tumors were diagnosed during admission and two during follow-up period. According to these results was obtained a sensitivity of 12%, a specificity of 52%, a positive predictive value of 5% and a negative predictive value of 75%.

Conclusions: The cancer incidence is similar to previous series. We have found a poor sensitivity, specificity and positive predictive value. However, the negative predictive value was of 75% and the patients who were normals for results of all tumor markers and was asymptomatic during admission haven't a subsequent cancer diagnosis.

KEY WORDS: Deep venous thrombosis. Cancer. Tumor markers. Screening.

Enguídanos MJ, Todolí JA, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez-Biedma S, Micó L, Calabuig JR. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 561-566.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se asocia en ocasiones con un proceso neoplásico, que puede ser clínicamente evidente cuando se diagnostica la trombosis o bien

puede detectarse posteriormente. Esta asociación suele observarse sobre todo, en los pacientes con ETV que no presentan factores de riesgo conocidos para la trombosis en el momento de su diagnóstico y que integran el subgrupo de la ETV idiopática (ETVI) (1-12).

Trabajo aceptado: 25 de julio de 2002

Correspondencia: J. A. Todolí Parra. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. e-mail: jtodoli@nexo.es

Los marcadores tumorales (MT) son sustancias detectables en sangre periférica, cuya obtención se realiza habitualmente mediante una sencilla extracción que supone escasas molestias para el paciente. La determinación de su concentración sérica es pues una prueba poco molesta y de fácil realización. Por este motivo nos propusimos valorar la utilidad que podría tener para el diagnóstico de neoplasia en los pacientes con ETVI la realización de un perfil amplio de MT junto a su evaluación clínica inicial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 48 pacientes (33 hombres y 15 mujeres) con diagnóstico de ETVI de miembros inferiores o superiores, procedentes de nuestro Servicio de Medicina Interna.

Se consideraron como idiopáticas aquellas trombosis venosas que en el momento del ingreso no tuvieran factores de riesgo conocidos que pudieran ser su causa (8-10) Como factores de riesgo se incluyeron: traumatismo, inmovilización, cirugía reciente, trombofilia, varices, neoplasia con actividad conocida al ingreso, embarazo, puerperio, tratamiento hormonal y accesos venosos (8-14). El diagnóstico de ETV fue confirmado mediante ecografía Doppler o bien por flebografía en caso de duda diagnóstica.

En el momento del ingreso se procedió a la anamnesis, exploración física completa y exploraciones complementarias esenciales (analítica básica y radiología simple), clasificándose a los pacientes en tres grupos en función de que la sospecha clínica de neoplasia fuese: a) alta (pacientes con masa tumoral objetivable); b) moderada (pacientes con clínica sugerente de neoplasia sin objetivar masa tumoral); c) nula (ausencia de toda sospecha clínica de neoplasia). Además, se determinó en suero un perfil amplio de MT a todos los pacientes, incluyendo: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-fetoproteína (AFP), CA 19.9, CA 125, beta-2-microglobulina (B2M), antígeno de células escamosas (SCC), enolasa neuronal específica (NSE), antígeno prostático específico (PSA) en los varones y CA15,3 en las mujeres. Los niveles séricos de los marcadores CEA, AFP, CA 19,9, CA 125, B2M y SCC se determinaron por un método automatizado basado en un ensayo inmunoenzimático de micropartículas (Axym e Imx, Abbot), mientras que para determinar el PSA y CA 15,3 se utilizó un método automatizado de quimioluminiscencia (Immulate, DPC) y para la NSE un ensayo inmunofluorométrico en fase sólida (Wallac). Se consideraron como valores límite de la normalidad los obtenidos en una población amplia de individuos normales según las técnicas utilizadas: CEA 5 ng/ml; AFP 10 ng/ml; CA 19,9 37 U/ml; CA 125 35 U/ml; B2M: 3 mg/l; SCC: 2,5 ng/ml; PSA 3 ng/ml; CA 15,3: 50 U/ml; NSE: 15 ng/ml.

Se llevó a cabo un seguimiento de todos los pacientes, citándolos para revisión a los 6 y 12 meses del diagnóstico de la trombosis venosa. En caso de sospecha clínica de neoplasia, tanto en la evaluación inicial como durante el período de seguimiento, se realizaron las exploraciones complementarias adecuadas para su detección. Cuando se comprobó la existencia de neoplasia se obtuvo confirmación histológica en el 75% (6/8) de los casos.

Para la obtención de la eficacia diagnóstica de los MT (teorema de Bayes), se consideró como verdaderos positivos a los pacientes con diagnóstico de neoplasia y MT elevado que fuera congruente con el tipo de tumor detectado.

RESULTADOS

La edad media de los 48 pacientes fue de 65 años (rango de 31 a 87 años). La trombosis se localizó en el miembro inferior en 45 casos y en el miembro superior en 3 casos, siendo extensa (bilateral o con extensión a cava) en 3 casos, incluidos los tres en el grupo de pacientes con neoplasia. La evaluación clínica inicial permitió clasificar a 42 pacientes (87,6%) como de Nula sospecha clínica de neoplasia, encontrándose 21 pacientes con MT elevados (21/42; 50%) y 2 neoplasias (2/42; 4,7%) en este grupo (una neoplasia pulmonar sin confirmación histológica y un carcinoma pulmonar de células claras).

Por otra parte 4 pacientes (8,3 %) se clasificaron como de sospecha clínica Moderada y en todos ellos se pudo confirmar la existencia de neoplasia (un adenocarcinoma de sigma, un mieloma múltiple, un glioblastoma multiforme recidivado y una carcinomatosis peritoneal con metástasis hepáticas de adenocarcinoma pancreático). Sólo uno tuvo MT elevados (1/4; 25%) aunque no coincidente con la neoplasia finalmente diagnosticada por lo que se consideró falso positivo.

Finalmente 2 pacientes (4,1%) fueron clasificados como sospecha clínica Alta y en ambos se confirmó la presencia de neoplasia (una recidiva de cáncer microcítico pulmonar y un adenocarcinoma de pulmón). Sólo uno tuvo MT elevados (1/2; 50%), pero no coincidentes con la neoplasia diagnosticada. Al menos un MT se encontró elevado respecto a los niveles establecidos como normales en 23 pacientes (48%), y en los 25 restantes (52%) los niveles de los MT fueron normales. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de neoplasias entre el grupo con MT elevados y el grupo con MT normales (test de Fisher). En 8 pacientes (16,6%) se diagnosticó neoplasia, 4 con MT elevados y los otros 4 con MT normales. De los 4 casos con MT elevados, sólo uno pudo sin embargo considerarse verdadero positivo, ya que en los otros tres el MT elevado no coincidía con el tipo de tumor diagnosticado. Las características de estos pacientes se muestran en la tabla I.

Según estos resultados, la elevación del MT en el diagnóstico de tumor mostró una sensibilidad del 12,5%, una especificidad del 52,52%, un valor predictivo positivo de 5% y un valor predictivo negativo de 75%.

Los pacientes fueron seguidos una media de 10 meses (rango 3-28 meses) sin diferencias significativas para el tiempo medio de seguimiento entre los grupos con y sin MT elevados. De las ocho neoplasias encontradas, 6 fueron diagnosticadas durante el ingreso hospitalario y 2 durante el período de seguimiento.

Se procedió a una revisión detallada de los 19 pacientes con niveles de MT elevados, que fueron considerados como falsos positivos al no detectarse neoplasia. Se pudo comprobar que 12 pacientes tenían un sólo MT elevado y 7 tenían dos. Los MT elevados eran: B2M en 9 casos (3 con insuficiencia renal leve), CEA en 7 casos, PSA en 6 casos (4 con hipertrofia prostática benigna), CA 125 en 3 casos y CA 19,9 en 1 caso. La distribución de los MT elevados, su nivel sérico y el porcentaje de su incremento respecto al valor límite establecido se muestran en la tabla II.

También se incluyen los valores alterados en la analítica básica de estos pacientes, siendo sobre todo de interés considerar los niveles de transaminasas y creatinina, ya que la catabolización de los MT se realiza esencialmente en hígado y riñón (15).

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LOS OCHO PACIENTES CON ETVI EN LOS QUE SE DETECTÓ NEOPLASIA

Neoplasia	Sc inicial	MT elevado	Diagnóstico	Histología	Estadio	Tratamiento	Evolución
Cáncer microcítico pulmonar (recidiva)	Alta	B2M: 4,2 g/l SCC: 12,6 ng/ml	Ingreso	No	Enfermedad extendida	Quimioterapia paliativa	Exitus a los 12 meses por progresión
Adenocarcinoma pulmonar	Alta	Ninguno	Ingreso	Sí	I	Cirugía	Vivo. Remisión
Mieloma múltiple	Moderada	Ninguno	Ingreso	Sí	III-B	Quimioterapia	Vivo. Enfermedad estable
Adenocarcinoma de sigma	Moderada	Ninguno	Ingreso	Sí	II	Cirugía	Vivo. Remisión
Glioblastoma multiforme (recidiva)	Moderada	Ninguno	Ingreso	Sí	Grado III	Paliativo	Vivo. Progresión
Adenocarcinoma pancreático con carcinomatosis peritoneal	Moderada	NSE: 25 ng/ml	12 meses	Sí	IV	Quimioterapia	Vivo. Progresión
Carcinoma pulmonar de células claras	Nula	CA125: 1.777 u/ml (*)	Ingreso	Sí	IV	Quimioterapia y Radioterapia	Exitus a los 6 meses por progresión
Neoplasia pulmonar	Nula	PSA: 14 ng/ml Cociente L/T: 0,15	6 meses seguimiento	No	I	Paliativo por enfermedad concomitante	Perdido

Sc: sospecha clínica. MT: marcador tumoral. (*): MT verdadero positivo de los 4 MT elevados.

DISCUSIÓN

Los MT son sustancias producidas por los tumores cuya detección en suero es posible realizar con escasas molestias para el paciente. Su utilidad más evidente se manifiesta en el control evolutivo de las neoplasias, pero la detección de niveles elevados puede también orientar en muchos casos hacia la presencia de un tumor. Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neoplasia aumenta generalmente en relación con el estadio tumoral (16,17).

En los pacientes con ETVI se ha observado la asociación con neoplasia en una proporción que oscila según autores entre el 2,5% y el 38% (4). Por este motivo, para descartar la posible existencia de un tumor en estos pacientes, nos propusimos evaluar lo que aportaría como prueba de fácil realización un perfil amplio de MT séricos, con el fin de poder evitar exploraciones más molestas y/o costosas. En nuestra serie de pacientes con ETVI la frecuencia global de neoplasia fue del 16.6 %, siendo similar a la encontrada en otros trabajos (4,5).

En la literatura, los estudios poblacionales amplios retrospectivos (6,7) observan que el riesgo de neoplasia oculta es superior en los pacientes con ETV frente a los pacientes que no la presentan, con una SIR (Standardized Incidence Ratio: relación entre los cánceres observados frente a los esperados) de 4.4 en el primer año según Baron et al (6) y de 3 en los seis

primeros meses según Sorensen et al (7). Se observa así que la frecuencia de neoplasia es superior en los pacientes diagnosticados de ETV, que en aquellos con otras patologías (4). Sin embargo no hay datos que nos permitan afirmar rotundamente, que la prevalencia de neoplasia oculta en pacientes con diagnóstico de ETVI sea superior a la encontrada en la población general, debido a que no disponemos de estudios metodológicamente apropiados que lo confirmen (4).

Si bien la mayoría de los autores están de acuerdo en la mayor prevalencia de neoplasia en los pacientes diagnosticados de ETVI, sus resultados no son coincidentes, ni tampoco pueden compararse debido a variaciones en la metodología aplicada. Así, hay trabajos retrospectivos con pacientes perdidos en el seguimiento, otros que se refieren a poblaciones diferentes (bien a población general o bien a población hospitalaria), con o sin síntomas de neoplasia al inicio del estudio, los hay que incluyen sólo ETVI frente a los que incluyen todas la ETV. Además hay también diferencias en cuanto a las técnicas utilizadas para el diagnóstico de la trombositis (pletismografía, venografía, ecografía) e igualmente en cuanto a la extensión de la estrategia seguida para la búsqueda de la neoplasia y que a su vez puede ser diferente para el grupo con ETV y el grupo control si lo hay.

Por otra parte, tampoco existe unidad de criterios en cuanto a qué se considera ausencia de un factor de riesgo para ETV conocido en el momento del diagnóstico (ETVI),

TABLA II

CARACTERÍSTICAS DE LOS MT ELEVADOS EN LOS PACIENTES SIN NEOPLASIA

<i>Paciente</i>	<i>MT</i>	<i>Nivel sérico</i>	<i>Incremento (**)</i>	<i>Analítica</i>	<i>Comentarios</i>
1	B2M	3,4 mg/l	13%	GOT 72 U/l GPT 62 U/l	
2	B2M	3,4 mg/l	13%	LDH 676 U/l Creatinina 1,7 mg %	
3	B2M	3,7 mg/l	23%	Creatinina 2,16 mg %	
4	B2M	3,76 mg/l	25%	Creatinina 1,7 mg %	
5	B2M	6,17 mg/l	>100%	FA 164 U/l	
6	PSA	3,1 ng/ml (0,16) (*)	3%	LDH 579 U/l	
7	PSA	3,7 ng/ml (0,19) (*)	23%	Normal	
8	PSA	7,6 ng/ml (0,22) (*)	>100%	Normal	HBP
9	CEA	5,8 ng/ml	16%	GOT 45 U/l	
10	CEA	6,1 ng/ml	22%	Normal	
11	CA 125	35,8 U/ml	2%	GPT 41 U/l	
12	CA 125	35,9 U/ml	3 %	FA 152 U/l GGT 186 U/l	Pancreatitis
13	B2M CEA	5,94 mg/l 8,3 ng/ml	98% 66%	Normal	
14	B2M PSA	3,6 mg/l 4,4 ng/ml (0,38) (*)	20% 47%	Normal	HBP
15	B2M PSA	3,6 mg/l 4,4 ng/ml (0,38) (*)	20% 47%	Normal	HBP
16	B2M PSA	3,8 31,3 ng/ml (0,09) (*)	27% >100%	GPT 51 U/l	HBP Exitus en el ingreso
17	CEA	5,4 ng/ml 16,2 ng/ml	8% >100%	Creatinina 1,6 mg %	HBP
18	CEA CA 19,9	7,3 ng/ml 131,6 U/ml	46% >100%	GPT 87 U/l FA 136 u/l	
19	CEA CA 125	5,5 ng/ml 72,5 ul/ml	10% >100%	GPT 48 U/l LDH 532 U/l	Exitus en el ingreso

MT: marcador tumoral. FA: fosfatasa alcalina. HBP: hipertrofia benigna prostática.

(*) Cociente PSA libre / PSA total.

(**) Porcentaje del incremento del MT sobre el valor límite superior establecido.

ya que la definición de ETVI varía en los diferentes trabajos en función de los factores de riesgo para ETV considerados (18).

Existen varios estudios de metaanálisis (4,5), que han analizado los datos disponibles valorando fundamentalmente aquellos trabajos realizados con una metodología apropiada. Prins (5) enumera una serie de requerimientos para considerar un estudio metodológicamente adecuado: que los trabajos se limiten a pacientes con ETV diagnosticada por un método objetivo; que los pacientes sean asintomáticos para neoplasia en el momento de la inclusión; que se diferencie entre las ETVI y las ETV secundarias; que la estrategia de búsqueda de neoplasia sea similar en los pacientes y los controles; que se incluyan casos consecutivos, prospectivos y con seguimiento de la mayoría de los pacientes.

Se ha observado que los estudios en los que no se excluye a los pacientes con clínica de neoplasia al inicio y los que no usaron una estrategia de búsqueda de neoplasia comparable en los grupos con y sin ETV, encuentran prevalencias más elevadas de neoplasia en el grupo con ETV. Así, Prandoni (8), cumpliendo todos los requisitos metodológicos señalados anteriormente, encuentra 11 neoplasias malignas en 145 pacientes con ETVI (7,6%) frente a 2 en 105 ETV secundarias (1,9%) con diferencias significativas ($p < 0,5$). Nueve de las 11 neoplasias se diagnosticaron durante el primer año. En nuestro estudio, en el que se incluyeron a todos los pacientes con ETVI en el momento del ingreso, independientemente de que se sospechará o no la presencia de enfermedad neoplásica activa en ese momento, hemos encontrado una frecuencia de neoplasia superior a la referida por Prandoni (8).

Estas evidencias nos obligan a tener que decidir, la extensión y complejidad de la evaluación clínica para la detección de neoplasia cuando se hace el diagnóstico de ETVI. En la primera evaluación, podemos sospechar la posibilidad de neoplasia activa y debemos decidir con esa información la pauta diagnóstica que vamos a aplicar. Por ello, si bien Prandoni y otros autores excluyen en sus estudios a todos los pacientes con antecedentes de neoplasia o con clínica diferente a la de la trombosis, nosotros pensamos que esta no es la población real a la que debemos enfrentarnos en nuestro quehacer diario y esta es la razón por la que no excluimos a estos pacientes. Monreal (9), en cambio, excluye a los pacientes con diagnóstico previo de neoplasia aunque no a aquellos con diagnóstico de sospecha de neoplasia concomitante al diagnóstico de la ETV. Este mismo autor, tras analizar doce estudios, señala una frecuencia total de neoplasia del 11% en el grupo de ETVI frente al 2,5% en el de ETV secundaria, con una odds ratio entre ambos grupos de 4,81 (4).

Los trabajos que utilizan exploraciones de rutina más complejas para la búsqueda de neoplasia oculta, diagnostican mayor porcentaje de neoplasias. Así sucede por ejemplo en la serie de Monreal (9) que la detecta en 7 de 31 pacientes con ETVI (22,6%). Sin embargo, también sería necesario demostrar que con esta sistemática se mejora la supervivencia, es decir, que las neoplasias se diagnostiquen en estadios más precoces en los pacientes sometidos a un estudio más riguroso, pues éste supone mayores molestias físicas y psicológicas para el paciente, más gasto, más posibilidad de reacciones adversas a los procedimientos diagnósticos, etc. Por eso hasta el momento, los datos reflejados en la bibliografía aconsejan una anamnesis rigurosa, exploración física completa, analítica general y estudio radiológico básico, dejando la realización de

pruebas más complejas para los casos en que los resultados de esta primera evaluación así lo aconsejen (18-22).

En nuestro estudio, los MT han demostrado baja sensibilidad y especificidad con escaso valor predictivo positivo. En nuestra opinión, esto responde a varias razones:

1. No disponemos de MT adecuados para determinados tumores asociados con frecuencia a ETV, como los tumores hematológicos y los glioblastomas. En nuestra serie se detectaron dos.

2. La ETV puede asociarse a enfermedad neoplásica en estadios muy precoces, cuando los MT suelen tener niveles séricos poco elevados, siendo en ese momento de difícil diagnóstico no sólo clínicamente sino también en cuanto a los niveles de MT (tres casos en nuestra serie).

3. Hay un elevado porcentaje de falsos positivos, lo que conduciría a un exceso de pruebas diagnósticas no indicadas. En nuestro grupo de pacientes, una reducción de falsos positivos podría obtenerse de dos maneras. Una sería no incluir en el perfil a la B2M, ya que es el MT que más veces aparece como falso positivo y su utilidad reconocida es como marcador pronóstico de linfomas y mielomas, pero no se le atribuye valor diagnóstico. La otra consistiría en no considerar MT positivo a las pequeñas elevaciones (inferiores al 25% del valor límite superior), o bien elevar el valor límite normal del MT cuando lo utilicemos para el diagnóstico de neoplasia asociada a ETV. Si se aplican estas dos modificaciones en nuestro estudio la sensibilidad no se modifica (12,5%), pero sí que se mejora la especificidad (90%) así como el valor predictivo positivo (20%) y el valor predictivo negativo (84%).

Si bien es cierto que con la impresión clínica inicial se clasificaron correctamente al 98% de los pacientes, también es verdad que el único MT verdadero positivo coincidió con un paciente en el que la sospecha clínica de neoplasia era nula. Ahora bien, en base a nuestros resultados y teniendo en cuenta que sería conveniente ampliar el estudio por el número reducido de pacientes incluidos, creemos que en la evaluación diagnóstica inicial de los pacientes con ETVI resulta útil realizar un perfil amplio de MT porque evita la práctica de exploraciones adicionales para descartar un tumor en pacientes con un perfil de MT negativos, es decir, que tiene interés en cuanto al valor predictivo que puede tener un resultado negativo del perfil completo (75%, según nuestro protocolo de trabajo inicial y 84% aplicando las dos modificaciones mencionadas anteriormente) clasificando bien a los pacientes sin neoplasia, ya que la mayoría de pacientes con un perfil completo inicial normal de MT no tuvieron neoplasia en el momento en que se diagnosticó la ETV ni durante el tiempo de su seguimiento. Según esto, un perfil de MT negativos serviría de apoyo a nuestra impresión clínica inicial, ya que ésta puede tener componentes subjetivos que nos lleven a realizar, en busca de una posible neoplasia, estudios complementarios que serían innecesarios y molestos para el paciente. Es por esto por lo que se puede concluir que un perfil de MT serviría de ayuda para clasificar a los pacientes negativos como pertenecientes a un subgrupo de ETV idiopática con baja incidencia de neoplasia. Sin embargo, no supone una ayuda para el diagnóstico precoz de los pacientes con cáncer. En cuanto al hallazgo inicial de un perfil negativo de MT, no debe eximir de que en el control clínico evolutivo de estos pacientes se siga buscando la existencia de neoplasia ya que es bien conocido que ésta puede diagnosticarse varios años después de la aparición de la ETV (11).

Bibliografía

1. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. Clinical, pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1.
2. Naschitz J, Yeshurun D, Lev LM. Thromboembolism in cancer. Changing trends. *Cancer* 1993; 71: 1384-90.
3. Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost* 1998; 79:19-22.
4. Monreal M, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 131-6.
5. Prins MH, Lensing AWA, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994; 154: 1310-2.
6. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
7. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis idiopathic or pulmonary embolism. *N Eng J Med* 1998; 338: 1169-73.
8. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic malignant disease. *N Eng J Med* 1992; 327: 1128-33.
9. Monreal M, Lafoz E, Casals A, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67: 541-5.
10. Aderka D, Brown A, Zelikovsky A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986; 57: 1846-9.
11. Oefelein MG, Brant M, Crotty K. Idiopathic thromboembolism as the presenting sign of occult prostate cancer. *Urology* 1998; 51: 775-80.
12. Hung SJJ. Deep vein thrombosis of the arm associated with malignancy. *Cancer* 1989; 64: 531-5.
13. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
14. Gabriel F, Labiós M, Brasó JV. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 584-96.
15. Bfrmer OP, Paus E, Nustad K. Tumor markers as seen from the clinical laboratory: physiological, biochemical and analytical aspects. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51(Supl. 206): 12-20.
16. Up dating on tumor markers in tissue and in biological fluids. AM Ballesta, GC Torre, E Bombardieri, M Gion, R. Molina. Torino:Ed. Minerva Médica, 1993 (Italy).
17. Molina R, Filella X, Ballesta AM. Marcadores tumorales: ¿Teoría o realidad? *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 189-95.
18. O'Connor N. *N Eng J Med* 1993; 328: 885-6.
19. Prins MH, Rohan Hettiarachchi RJK, Lensing WA, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997; 78: 121-5.
20. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785-93.
21. Fennerty T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. *BMJ* 2001; 323 (7315) : 704-5.
22. Piccioli A, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Acta Haematol* 2001; 106: 13-7.