

Modelización del tiempo que tarda un paciente con cáncer diferenciado de tiroides en presentar la primera recaída

Modeling of the Time it Takes for a Patient with Differentiated Thyroid Cancer to Present the First Relapse

Modelagem do tempo que um paciente com câncer diferenciado de tireoide leva para apresentar a primeira recidiva

Yarly Katery Madrid Idarraga^{1*}

Edwin Alexander Lizarazo Herrera¹

Carlos Armando Alvear Rodríguez, MSc²

Gabriel Sánchez de Guzmán, MD³

José Rafael Tovar Cuevas, PhD¹

Recibido: 5 de octubre de 2021 • **Aprobado:** 1.º de abril de 2022

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.9684>

Para citar este artículo: Madrid Idarraga YK, Lizarazo Herrera EA, Alvear Rodríguez CA, Sánchez de Guzmán G, Tovar Cuevas JR. Modelización del tiempo que tarda un paciente con cáncer diferenciado de tiroides en presentar la primera recaída. Rev Cienc Salud. 2022;20(2):1-14. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.9684>

Resumen

Introducción: de todos los carcinomas de tiroides, los diferenciados son los predominantes. Según la Asociación Colombiana de Endocrinología, la tasa de recaída puede ser de hasta del 30%, especialmente

- 1 Escuela de Estadística, Facultad de Ingeniería, Universidad del Valle (Cali, Colombia).
- 2 Departamento de Ciencias Naturales y Exactas y Estadística, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Santiago de Cali (Cali, Colombia).
- 3 Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia).

Yarly Katery Madrid Idarraga, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-6857>

Edwin Alexander Lizarazo Herrera, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9702-613X>

Carlos Armando Alvear Rodríguez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-0347>

Gabriel Sánchez De Guzmán, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0433-270X>

José Rafael Tovar Cuevas, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0432-4144>

* Autora de correspondencia: yarly.madrid.i@correounivalle.edu.co

en pacientes mayores de 45 años y con características tumorales agresivas. En esta investigación se estimó el tiempo libre de enfermedad que transcurre entre la finalización del tratamiento y la ocurrencia de la primera recaída. *Materiales y métodos:* se tomó un archivo de datos con los registros de 469 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tratados en una clínica especializada de cuarto nivel de complejidad en Bogotá (Colombia). Los datos se recolectaron entre enero de 1997 y diciembre de 2012 y se analizaron estadísticamente usando modelos paramétricos y no paramétricos para obtener las curvas de supervivencia y riesgo. *Resultados:* con el método no paramétrico se evidenció que en 8.5 años el 75 % de los pacientes no habrán presentado la primera recaída en CDT; mientras que en el método paramétrico el 50 % de los pacientes que no presentaron una tiroglobulina postratamiento menor o igual a 1 ng/mL y un tamaño del tumor menor o igual a 2 cm, su tiempo estimado de la primera recaída fue 29.2 años. *Conclusiones:* el tiempo libre de enfermedad y el riesgo de hacer recaída para pacientes con CDT está afectado por la presencia de un tamaño de tumor mayor a 2 cm en el momento de la consulta y una cantidad de tiroglobulina mayor a 1 ng/mL, registrada al terminar el tratamiento.

Palabras clave: cáncer diferenciado de tiroides; primera recaída; supervivencia; riesgo; modelos de supervivencia dependientes del parámetro de forma.

Abstract

Introduction: Between all thyroid carcinomas, the differentiated are predominant. According to the Colombian Association of Endocrinology, the relapse rate can be up to 30%, especially in patients older than 45 years old and with aggressive tumor characteristics. In this investigation, the time that elapses between the initial surgical treatment and the first relapse of the disease was estimated. *Materials and methods:* A data file was taken with the records of 469 patients with differentiated thyroid cancer (CDT) treated in a specialized clinic of fourth level of complexity IV in the city of Bogotá (Colombia). Data were collected between January 1997 and December 2012 and were statistically analyzed using parametric and non-parametric models to obtain survival curves and risk. *Results:* With the non-parametric method, it is evident that in 8.5 years 75% of the patients will not have presented the first relapse in CDT. While applying the parametric method 50% of patients who do not have a posttreatment thyroglobulin or one less than or equal to 1 ng/mL and a tumour size less than or equal to 2 cm, their estimated time of First relapse was 29.2 years. *Conclusions:* Disease-free time and the risk of relapse for patients with CDT is affected by the presence of a tumor size greater than 2 cm at the time of consultation and levels of thyroglobulin greater than 1 ng/mL, recorded at the end of the treatment.

Keywords: Differentiated thyroid cancer; first relapse; survival; risk; shape-dependent survival models.

Resumo

Introdução: de todos os carcinomas da tireoide, os diferenciados são os predominantes. Segundo a Associação Colombiana de Endocrinologia, a taxa de recaída pode ser até 30%, principalmente em pacientes com mais de 45 anos e com características de agressividade tumoral. Nesta investigação, estimou-se o tempo decorrido entre o tratamento cirúrgico inicial e a primeira recaída. *Materiais e métodos:* tomou-se um arquivo de dados com os prontuários de 469 pacientes com câncer diferenciado de tireoide (CDT) atendidos em uma clínica especializada de quarto nível de complexidade na cidade de Bogotá (Colombia). Coletaram-se os dados entre janeiro de 1997 e dezembro de 2012, que depois foram analisados estatisticamente usando modelos paramétricos e não paramétricos para encontrar curvas de sobrevida e risco. *Resultados:* com o método não paramétrico, evidenciou-se que, em 8,5 anos, 75% dos pacientes não terão apresentado a primeira recaída na CDT. Enquanto na aplicação do método paramétrico, 50% dos pacientes que não apresentaram tiroglobulina pós-tratamento ou valores menores ou iguais a 1 ng/mL e tamanho do tumor menor ou igual a 2 cm, seu tempo estimado de primeira recaída foi de 29,2 anos. *Conclusões:*

o tempo livre de doença e o risco de recaída, para pacientes com CDT são afetados pela presença de tamanho de tumor maior a 2 cm no momento da consulta e uma quantidade de tireoglobulina maior a 1 ng/mL, registrada ao terminar o tratamento.

Palavras-chave: câncer tireoidiano diferenciado; primeira recaída; sobrevivência; risco; modelos de sobrevivência dependentes dos parâmetros de forma.

Introducción

Actualmente, el cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. Representa un gran problema de salud pública, pues se espera que su incidencia aumente con los años. Este inicia cuando células con alteraciones del ADN de alguna parte del cuerpo aumentan de manera descontrolada, y debido a que no se reparan o mueren cuando sufren esta modificación, persisten en producir más células que el cuerpo no necesita. En consecuencia, las nuevas células que se crean a partir de estas tendrán igualmente el mismo ADN alterado, que llega a propagarse e invadir otros tejidos (1).

La investigación se centra en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que hace referencia a los tumores malignos más frecuentes de la glándula tiroidea originada en las células foliculares, y su nombre se debe a que las células se asemejan bastante al tejido normal de la tiroides cuando se observan en el microscopio (2). De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer, el CDT ha mostrado una tendencia creciente en su incidencia en los últimos años (3): para el 2020 se estimaron en el mundo 586 202 casos nuevos, para una tasa de incidencia de 6.6 por cada 100 000 habitantes, y ubica al CDT en el noveno puesto de los tipos de cáncer con mayor incidencia para ambos sexos. Al discriminar por género, se encuentra que la tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes es mayor en mujeres, con un 10.1 (448 915 casos nuevos) frente al 3.1 de los hombres (137 287 casos nuevos). En Colombia, para el 2020 la tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes fue de 9.1 para ambos géneros: 14.5 para mujeres y 3.1 para hombres (4). Tales cifras muestran un aumento frente a los valores que se tenían del 2007 al 2011, cuando la tasa de incidencia fue de 9.4 y 1.3 para mujeres y hombres, respectivamente, por cada 100 000 habitantes.

El tratamiento del CDT es la resección quirúrgica completa de la glándula, y según el informe de patología, en algunos casos se complementa con la administración oral de yodo radiactivo (terapia ablativa). La tiroglobulina es una proteína que se produce en las células foliculares y se utiliza como marcador tumoral para detectar una recaída de los tumores en individuos que presentan ausencia de anticuerpos antitiroglobulina.

Un trabajo previo de Sánchez et al. mostró de manera general que este tipo de cáncer presenta una mediana para el tiempo libre de recaída de 31 meses, y la supervivencia general es de 97.4 % para los 5 años y del 96.8 % para los 10 años, sin tener en cuenta características

propias del paciente (2). En las enfermedades con alta tasa de sobrevida (tiempos esperados de recaída entre 5 y 10 años) se considera importante identificar variables que puedan ser consideradas factores de riesgo, con el fin de detectar tempranamente la ocurrencia del evento. Igualmente, se ha demostrado la gran relación que presentan las concentraciones de tiroglobulina pretratamiento y la recurrencia temprana del CDT; es menos frecuente dicho evento en pacientes que mostraron concentraciones bajas de esta proteína antes del tratamiento, y más frecuente en individuos con cantidades altas al comenzar el tratamiento (5). Adicionalmente, algunos estudios reportaron que variables como extensión tumoral y metástasis a ganglios centrales y laterales del cuello son características que se vinculan al aumento del riesgo de recaída (6).

En la presente investigación se desarrolló una propuesta metodológica para estimar el tiempo esperado hasta que ocurra la primera recaída y la probabilidad que representa el riesgo de que ocurra este evento en pacientes con CDT que han sido sometidos a cirugía con o sin terapia con yodo radiactivo como tratamiento de manejo.

Materiales y métodos

Se tomó un archivo de datos que contenía la información recolectada por un cirujano de cabeza y cuello a través de la historia clínica de un grupo de pacientes diagnosticados con CDT y manejados en el servicio de cabeza y cuello, con seguimiento y controles clínicos cada seis meses en una clínica privada de cuarto nivel de complejidad ubicada en la ciudad de Bogotá (Colombia). El tratamiento y su seguimiento fue realizado por el mismo médico cirujano, quien asignaba las citas de control a cada uno de los pacientes. Los datos se tomaron en el momento de la consulta clínica con el especialista entre enero de 1997 y diciembre del 2012 y en ese momento daban su consentimiento para recibir el tratamiento. Las variables se registraron en un archivo de Excel que se actualizó en cada cita de control. El grupo de pacientes con CDT atendidos por el especialista en este periodo fue de 469 individuos. Para los análisis estadísticos se usó una versión del archivo en la que no se incluían datos personales o información que permitiera identificar al paciente. A este archivo se le realizó un control estadístico de calidad en los datos y se incluyeron los registros de pacientes que habían recibido tratamiento inicial completo, el cual constaba de cirugía (tiroidectomía total y resección de ganglios centrales), con o sin terapia de yodo radioactivo.

Como criterios de exclusión se tuvieron la presencia de fechas inconsistentes en sus tratamientos, casos con solo cirugía parcial, casos en los que no se tenía información completa sobre la terapia con yodo radiactivo o su rastreo postterapia y registros con datos faltantes en variables importantes para el estudio. Después del proceso de depuración y control de calidad, el archivo para el análisis de datos quedó conformado por 322 registros de historias clínicas.

Se definió como evento de interés (recaída) presentar valores de tiroglobulina mayores a 2 ng/mL un año después de haberlos tenido y menores a 1 ng/mL al finalizar el tratamiento, considerando que el paciente presentaba anticuerpos antitiroglobulina negativos. En caso de ser un individuo con anticuerpos positivos, se hizo un seguimiento a la curva del marcador tumoral, y si se observaba que esta iba en ascenso, se asumía que el individuo presentaba un riesgo muy alto de hacer recaída y se incluía en el grupo de los pacientes con recaída.

Para el modelamiento estadístico de los tiempos libres de enfermedad se consideró la inclusión de la información proporcionada por seis covariables: el tamaño del tumor (en centímetros), el sexo, la edad, la cantidad de tiroglobulina observada exactamente al terminar el tratamiento (ng/mL en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina positivos), presencia de invasión capsular y dosis de yodo.

Se estimaron las funciones de supervivencia (tiempo transcurrido hasta presentar recaída) y riesgo de hacer recaída, primero usando el método no paramétrico y luego considerando las distribuciones de probabilidad exponencial, Weibull y gamma para modelar el comportamiento natural de la variable aleatoria de interés (tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la presencia de recaída) (7-22). Para el ajuste de los modelos de regresión las variables continuas, como el tamaño del tumor y concentraciones de tiroglobulina fueron dicotomizadas usando como criterio de categorización los resultados informados en Mejía López (5). Los resultados obtenidos al ajustar los modelos con todas las covariables permitieron establecer que la recurrencia presenta una fuerte relación con el tamaño del tumor y la cantidad de tiroglobulina en el individuo al terminar el tratamiento. Con base en esto, se crearon cuatro grupos de acuerdo con el siguiente esquema:

- Grupo 1a: individuos con una tiroglobulina postratamiento menor o igual a 1 ng/mL y un tamaño del tumor menor o igual a 2 cm.
- Grupo 1b: individuos con una tiroglobulina postratamiento mayor a 1 ng/mL y un tamaño del tumor mayor a 2 cm.
- Grupo 1c: individuos con una tiroglobulina postratamiento mayor a 1 ng/mL y un tamaño del tumor menor o igual a 2 cm.
- Grupo 1d: individuos con una tiroglobulina postratamiento menor o igual a 1 ng/mL y un tamaño de tumor mayor a 2 cm.

Para cada uno de los grupos de pacientes se modeló el tiempo transcurrido hasta presentarse la recaída, asumiendo las tres distribuciones propuestas, y se realizó un proceso de selección, tomando como apoyo un análisis de probabilidad de residuales que evaluaba la diferencia en valor absoluto entre las curvas de supervivencia y de riesgo del método actuarial y el método paramétrico en cada distribución de probabilidad (23-26). Se consideró este criterio debido a que las funciones de supervivencia y de riesgo obtenidas con el método actuarial son las más cercanas a los datos empíricos. Las estimaciones de los parámetros de las tres distribuciones

en los cuatro grupos se realizaron mediante el método de máxima verosimilitud, y los datos se procesaron estadísticamente con el *software* R versión 3.4.1.

Resultados

Se observó que el 50% de los pacientes tenían una edad mediana de 45 años (mínimo 10 años y máximo 86 años). El 84% (269) de los registros pertenecían a mujeres. Se observaron 35 casos (11%) de recidiva y 188 individuos (58%) tenían un tumor con tamaño menor o igual a 2 cm. En 196 (61%) individuos se observó invasión capsular y en 126 (39%) las concentraciones de tiroglobulina postratamiento eran menores o iguales a 1 ng/mL. Al 64% de los individuos (206) se les había aplicado una dosis de yodo radiactivo menor o igual a 150 mCi, y la máxima dosis de yodo aplicada fue de 200 mCi.

La curva de supervivencia general estimada usando el método actuarial (figura 1) permite decir que la probabilidad de que un paciente se mantenga sin recaídas, por lo menos un año después de finalizado el tratamiento, es del 98.23% (ic95%: 96%-99%). Entre tanto, la curva de riesgo establece que la probabilidad de que ocurra una recaída un año después del tratamiento es de 0.0002. De acuerdo con la información que ofrece dicha curva, la probabilidad de hacer recaída aumenta hacia los 9.5 años, después de finalizado el tratamiento (probabilidad de 0.00076).

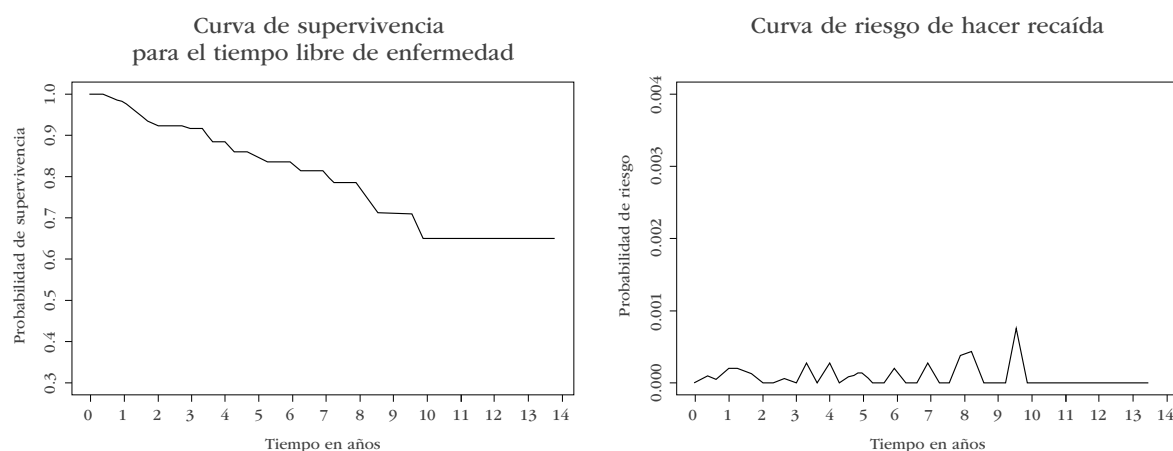


Figura 1. Probabilidades estimadas por el método no paramétrico actuarial

Los modelos paramétricos se ajustaron para cada uno de los cuatro grupos formados, al dividir la muestra de acuerdo con la información de las dos covariables identificadas como estadísticamente importantes. Las estimaciones de los parámetros en las tres distribuciones para cada grupo se presentan en la tabla 1. A partir de esta información se realiza una comparación gráfica entre las curvas de supervivencia para cada grupo y bajo cada distribución de probabilidad (figura 2).

Tabla 1. Estimaciones de los parámetros en el modelo estadístico

Grupo	Parámetros	Exponencial	Weibull	Gamma
1a	λ (escala)	4.11×10^{-5}	14115.67	10559.87
	α (forma)	---	1.25	1.32
1b	λ (escala)	1.62×10^{-4}	4792.37	3585.29
	α (forma)	---	1.25	1.32
1c	λ (escala)	7.38×10^{-5}	8813.9	6658.27
	α (forma)	---	1.25	1.32
1d	λ (escala)	9.04×10^{-5}	7675.09	5686.34
	α (forma)	---	1.25	1.32

La comparación de los cuatro grupos (figura 2) permite observar que los individuos que presentan mayor tiempo libre de recaída son los que pertenecen al grupo 1a, con una cantidad de tiroglobulina postratamiento menor a 1 ng/mL y tamaño del tumor menor a 2 cm; seguidos de los pacientes del grupo 1c, con más de 1 ng/mL y un tamaño de tumor menor a 2 cm.

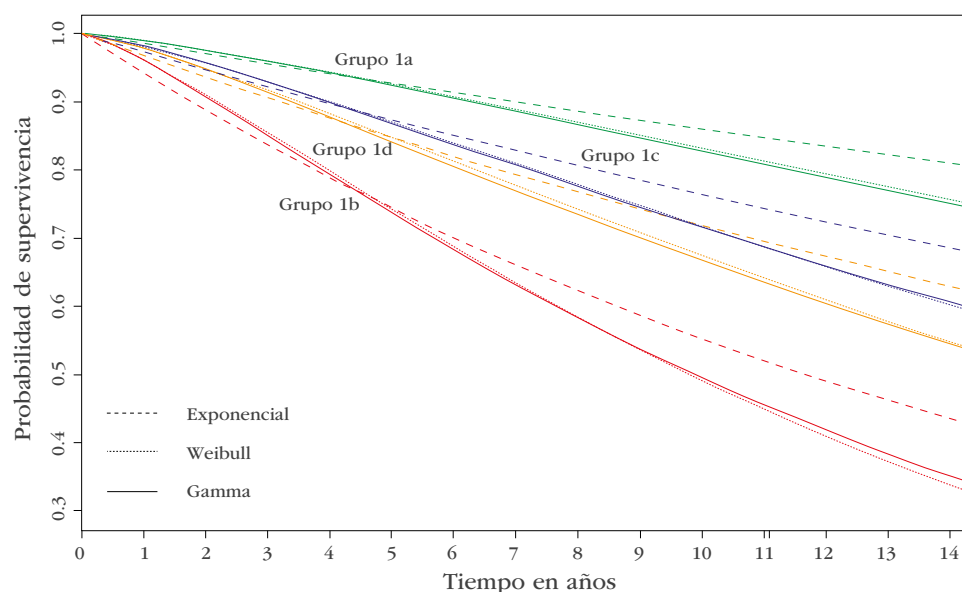


Figura 2. Curvas de supervivencia paramétricas por distribución y por grupo

Los individuos con menor tiempo sin recaída son aquellos que ingresan al tratamiento con un tamaño de tumor mayor a 2 cm y presentan cantidades de tiroglobulina mayores a 1 ng/mL al terminar su tratamiento (grupo 1b), según se ve en la figura 2.

En las componentes de la figura 3 se presentan los resultados de los tiempos libres de enfermedad y las probabilidades de recaída para los individuos de cada grupo de pacientes. Si solo se mira el análisis gráfico del método actuarial, se espera que el 50% de los pacientes

del grupo 1a lleguen a presentar hasta 29.2 años libres de enfermedad y la probabilidad de hacer recaída en un periodo comprendido entre los 2.7 y los 5.5 años después de terminado el tratamiento es de 0.0005. Los individuos del grupo 1b tienen una probabilidad de 0.003 de hacer recaída en un periodo de entre 7 y 9 años después de terminar su tratamiento y se esperaría que el 50% de estas personas permanezcan libres de enfermedad hasta aproximadamente 9.9 años, y el mayor riesgo de hacer recaída en este grupo de individuos se presenta a los 6.02 años, con una probabilidad de 0.00053. Se espera que el 50% de los pacientes con las características del grupo 1c (tiroglobulina mayor a 1 ng/mL y tamaño de tumor menor a 2 cm) permanezcan sin recaída hasta cerca de 25.7 años, y el mayor riesgo de hacer el evento en este grupo de individuos se presenta a los 6.02 años, con una probabilidad de 0.00053. Respecto a los individuos con tiroglobulina menor a 1 ng/mL al final del tratamiento y tamaño de tumor mayor a 2 cm (grupo 1d) después de cerca de 3 años, la probabilidad de hacer recaída es de 0.0005 y se esperaría que el 50% de estas personas permanezcan cerca de 21 años libres de enfermedad.

Los resultados reportados al usar el método no paramétrico están condicionados a la muestra de observaciones usadas para el proceso de estimación, lo que no permite la generalización a poblaciones de pacientes con las características descritas para cada grupo y, adicionalmente, este método no permite identificar de una forma clara el modelo que mejor ajustaba el comportamiento de los tiempos en cada grupo de pacientes. Se realizó entonces un análisis de residuos entre las curvas de sobrevida y de riesgo estimadas de manera no paramétrica con las obtenidas haciendo el ajuste con modelos de probabilidad. Este análisis permitió concluir que, para individuos con las características de los grupos 1a y 1b, el modelo de probabilidad que mejor ajusta los tiempos libres de enfermedad es la distribución gamma; mientras que para los tiempos de los individuos de los grupos 1c y 1d, el mejor ajuste se tiene con la distribución exponencial.

Con los modelos probabilísticos ajustados, se obtuvieron las probabilidades de que un individuo cualquiera de alguna de las cuatro poblaciones definidas hiciera recaída dos o más años después del tratamiento (preocupación de los clínicos, planteada por el especialista en cirugía de cabeza y cuello). Se encontró que para el grupo 1a la estimación del tiempo libre de enfermedad estimado es de 38.2 años con una probabilidad de recaída dos o más años después del 98%. Para la población de individuos con condiciones como las del grupo 1b, estos valores son 13 años y 91%; para la población definida por las características del grupo 1c, se tienen 37.1 años y 95%. Finalmente, para la población de pacientes como los del grupo 1d, el tiempo esperado para hacer recaída es de 30.3 años y la probabilidad de que se presente el evento al menos a los dos años de finalizado el tratamiento es del 94% (figura 3).

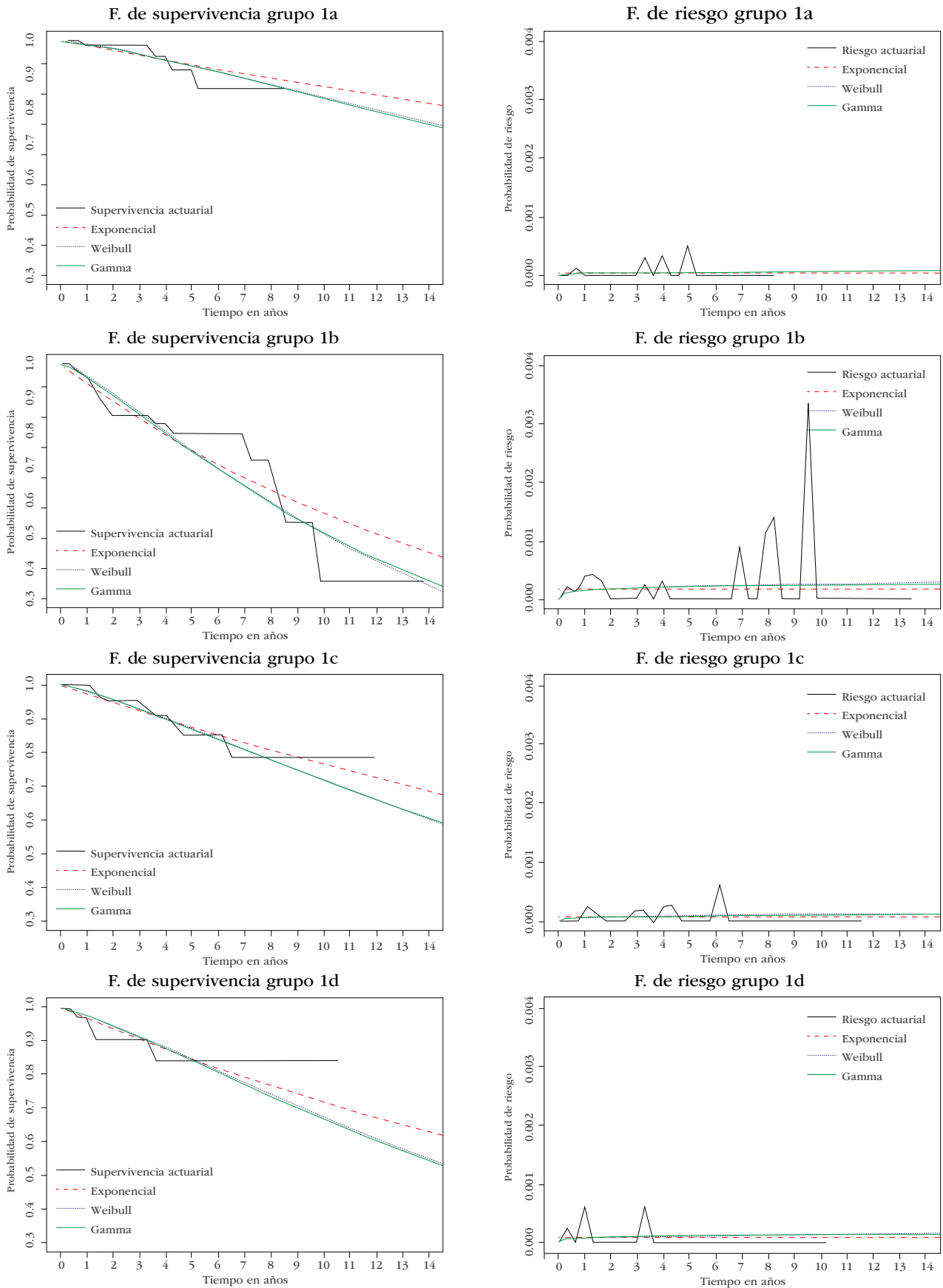


Figura 3. Comparación de las curvas de supervivencia y de riesgo paramétricas y no paramétricas para cada grupo

Discusión

En este trabajo de investigación se realizó un análisis secundario de datos sobre un archivo de datos obtenido en la consulta clínica de individuos con CDT , todos tratados por el mismo cirujano de cabeza y cuello en una institución de salud de alto nivel de complejidad ubicada en la ciudad de Bogotá (Colombia).

La aproximación aquí desarrollada permitió establecer que, en el caso del CDT , el comportamiento natural del tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento con resección, incluyendo o no yodo radioactivo, y la ocurrencia de la primera recidiva, se ve modificado por el tamaño del tumor que presenta el paciente al llegar a consulta y sus niveles de tiroglobulina inmediatamente termina el tratamiento.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tiempo libre de recaída estimado para el 50% de los pacientes con tamaño de tumor menor a los 2 cm y a los que no se les detectó tiroglobulina postratamiento o presentaban valores del marcador menores o iguales a 1 ng/mL fue de 29.2 años (esperado de 38.2 años); mientras que para el 50% de los individuos con tumores mayores a 2 cm y valores de tiroglobulina mayores a 1 ng/mL, el tiempo estimado antes de recaer es de 9.9 años (esperado de 13 años). De modo que, para los individuos que llegan a consulta con un tumor pequeño (menos de 2 cm) y al finalizar el tratamiento sus concentraciones de tiroglobulina descienden por debajo de 1 ng/mL, tienen una probabilidad menor de hacer recaída durante los 10 años subsiguientes a la intervención terapéutica para la enfermedad. Estos resultados les permiten a los especialistas tomar medidas y ser más estrictos en los controles clínicos periódicos de los pacientes con CDT , lo que, a su vez, permite detectar más tempranamente una recaída de la enfermedad. Los valores aquí encontrados se ajustan a través de la probabilidad y la generalizabilidad a las poblaciones; los valores reportados en análisis descriptivos previos de series de pacientes llevados a cabo por Sánchez et al. y Mejía López (2,5).

El análisis de supervivencia es una de las áreas más estudiadas tanto por epidemiólogos como por bioestadísticos y estadísticos en el mundo entero. Desde el punto de vista de la epidemiología, los métodos estadísticos más comúnmente estudiados para establecer las probabilidades empíricas de que un individuo sobreviva una cantidad de tiempo igual o mayor a un tiempo esperado, son las curvas de Kaplan–Meier y las curvas obtenidas usando análisis actuarial (7). Dichos métodos son comúnmente clasificados dentro de los métodos no paramétricos de la estadística clásica (frecuentista), pues no soportan sus resultados en el supuesto de que los datos observados en la muestra provienen de una población en la que el comportamiento natural de la variable de interés (en este caso el tiempo de supervivencia) se le puede ajustar un modelo de probabilidad teórico indexado por parámetros (11,20,26).

De acuerdo con algunos autores como Martínez y Achcar, Valencia y Tovar y Valencia et al., los métodos no paramétricos comúnmente utilizados tienen algunas limitaciones a la

hora de realizar inferencias o generalizaciones a la población de interés, pues con estos se pueden estimar tiempos o probabilidades de tiempos que solo pueden ser aplicadas a individuos que cumplen con las condiciones establecidas en la muestra de estudio (10, 27-29). Esto puede interpretarse como dificultad a la hora de generalizar los resultados a poblaciones de personas con características similares, ya que solo es posible extrapolar a grupos con exactamente las mismas condiciones bajo las que se obtuvieron los datos del estudio (30,31). Más recientemente, la bioestadística propone el uso de modelos probabilísticos paramétricos para el estudio del comportamiento de los tiempos observados en el conjunto de individuos participantes en el estudio (10-13). Esta aproximación permite ajustar mejor la teoría a los datos empíricos, lo que implica que se pueda generalizar a las poblaciones de individuos a través de las probabilidades estimadas con el modelo teórico.

Este estudio presenta algunas limitaciones: los resultados se obtuvieron a partir de un análisis secundario realizado sobre un archivo de datos que no se recolectó dentro de un proyecto de investigación con condiciones bajo control. Las observaciones utilizadas se lograron a través de la práctica clínica de un médico cirujano de cabeza y cuello, que trata a los individuos que el sistema de salud remite a la clínica donde labora. Esta condición hace que muchas de las variables que deberían ser medidas a los pacientes no cuentan con datos, pues las instituciones prestadoras de salud anteriores a la remisión no las miden o no los reportan en la remisión del individuo, lo cual hace que un buen número de los sujetos aparezcan con datos faltantes. Esta limitante obliga a que el ajuste de los modelos estadísticos no incluya otras variables que podrían ser importantes para explicar el tiempo libre de enfermedad en la persona como la raza, el tiempo de evolución, la presencia de carcinoma multicéntrico, la presencia de invasión a ganglios o la diseminación a otros órganos. Algunas variables, como la dosis de yodo I31, fueron consideradas para el ajuste, pero no se incluyeron en los modelos finales debido a la falta de significancia estadística, probablemente porque a la mayoría de los individuos se les aplicó la misma dosis de yodo. Puede ser que con un grupo de individuos que presente, respecto a las dosis de yodo, una variabilidad mayor a la encontrada en este estudio, sea posible encontrar resultados asociados al efecto de esta variable. Son muchas las variables clínicas que podrían tenerse en cuenta para recabar en un estudio similar con condiciones controladas. Por ejemplo, incluir el carcinoma medular que no fue tomado en este trabajo, debido a que el interés radica en estudiar el CDT (carcinomas folicular, papilar y células de Hurthle), o la presencia de antecedentes de neoplasias y sus tratamientos que pueden ser causa del carcinoma tiroideo.

Finalmente, el artículo tenía dos objetivos: uno fue hacer un análisis de variables que pueden estar relacionadas con la presencia de recaída (parte clínica), parte en la que se presentaron limitaciones, por la forma como se presta la atención a los pacientes en el sistema de salud del país. El segundo objetivo estaba dirigido a presentar una propuesta metodológica estadística, centrada en las bondades de los modelos de análisis de supervivencia paramétricos comparando con las técnicas comúnmente utilizadas como el análisis actuarial y el

análisis de Kaplan-Meier. Se espera poder llamar la atención de los profesionales de la salud sobre esta posibilidad de análisis estadístico para situaciones en las que, los tiempos libres de enfermedad y las probabilidades asociadas, sean el objetivo de interés.

Contribución de los autores

Yarly Madrid y Edwin Lizarazo: búsqueda de literatura, análisis de datos y elaboración del documento. José Rafael Tovar: desarrollo de la metodología y supervisión en las actividades de procesamiento de datos y obtención de resultados. Carlos Armando Alvear: asesoramiento en la metodología y obtención de resultados, revisión y mejora del documento final. Gabriel Sánchez: gestor de la idea original, recolección de los datos de pacientes y revisión del documento.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado.

Referencias

1. American Cancer Society. Cáncer de tiroides [internet]. 2014 [citado 2016 nov 4]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/que-es-cancer-de-tiroides.html>
2. Sánchez G, Gutiérrez C, Valenzuela A, Tovar JR. Carcinoma diferenciado de la glándula tiroidea: hallazgos en 16 años de manejo multidisciplinario. Rev Colomb Cir. 2014;29(2):102-9.
3. International Agency for Research on Cancer. Thyroid cancer incidence [internet]; 2020 [citado 2022 feb 11]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
4. Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011 [internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015 [citado 2016 nov 4]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
5. Mejía López A. Relación de la tiroglobulina pre-ablación con la recurrencia/persistencia temprana del cáncer diferenciado de tiroides [tesis de especialización]. Universidad del Rosario; 2011. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/2732/Mejia-Lopez-Arturo-2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Garavito G. Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. Rev Colomb Cancerol. 2005;9(2):21-30.

7. Barakat A, Mittal A, Ricketts D, Rogers BA. Understanding survival analysis: actuarial life tables and the Kaplan-Meier plot. *Br J Hosp Med*. 2019;80(11):642-6. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.642>
8. Rao S, Schoenfeld D. Survival methods. *Circulation*. 2007;115(1):109-13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614859>
9. Singh NS, Singh NS, Narendra R. Survival analysis of duration of waiting time to conception. *Electron J App Stat Anal*. 2011;4(2):144-54. <https://doi.org/10.1285/i20705948v4n2p144>
10. Valencia Orozco A, Parra Lara LG, Martínez JW, Tovar Cuevas JR. Aplicación de modelos paramétricos alternativos para el análisis de supervivencia de pacientes con cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(2):341-8. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4269>
11. Ciampi A, Hogg SA. Parametric models in the analysis of survival data and the generalized f family. *Rivista di Statistica Applicata*. 1987;20(3):231-49.
12. Burke K, MacKenzie G. Multi-parameter regression survival modeling: an alternative to proportional hazards. *Biometrics*. 2017;73(2):678-86. <https://doi.org/10.1111/biom.12625>
13. Montaseri M, Charati JY, Espahbodi F. Application of parametric models to a survival of hemodialysis patients. *Nephrourol Mon*. 2016;8(6):1-6. <https://doi.org/10.5812/nu-monthly.28738>
14. Bakhshi E, Khoei RAA, Azarkeivan A, Kooshesh M, Biglarian A. Survival analysis of thalassemia major patients using Cox Gompertz proportional hazard and Weibull accelerated failure time models. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31(1):97-101. <https://doi.org/10.14196/mjiri.31.97>
15. Mazucheli J, Achcar JA, Coelho Barros EA, Louzada Neto F. A general survival regression model with nonconstant shape parameter. *Rev Bras Biom*. 2008; 26(2):27-40.
16. Banbeta A, Seyoum D, Belachew T, Birlie B, Getachew Y. Modeling time-to-cure from severe acute malnutrition: application of various parametric frailty models. *Arch Public Health*. 2015;73(1):6-14. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-73-6>
17. Gelfand LA, MacKinnon DP, DeRubeis RJ, Baraldi AN. Mediation analysis with survival outcomes: accelerated failure time vs. proportional hazard models. *Front Psychol*. 2016;7(1):423-33. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00423>
18. Janurová K. Mortality risk modelling in colorectal surgery using Weibull accelerated failure time regression model. *The International Conference on Information and Digital Technologies*. 2015;120-127. <https://doi.org/10.1109/DT.2015.7222961>
19. Islam M, Khan HR, Hawlader T. Modified profile likelihood estimation for the Weibull regression models in survival analysis. *Commun Stat Theory Methods*. 2019; 48(9):2329-43. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03610926.2018.1472784>
20. Khan SA. Exponentiated Weibull regression for time-to-event data. *Lifetime Data Anal*. 2018; 24(1):328-54. <https://doi.org/10.1007/s10985-017-9394-3>
21. Bradley E. Logistic regression, survival analysis, and the Kaplan-Meier curve. *J Am Stat Assoc*. 1988;83(402):414-25.

22. Oluyede BO, Makubate B, Fagbamigbe AF, Mdlongwa P. A New Burr XII-Weibull-logarithmic distribution for survival and lifetime data analysis: model, theory and applications. *Stats*. 2018;1(1):77-91. <https://doi.org/10.3390/stats1010006>
23. Arribalzaga EB. Interpretación de las curvas de supervivencia. *Rev Chilena Cir*. 2007;59(1):75-83. <https://doi.org/10.4067/S0718-40262007000100013>
24. Letón E, Zuluaga P. Cómo elegir el test adecuado para comparar curvas de supervivencia. *Med Clin*. 2006;127(3):96-99. <https://doi.org/10.1157/13090265>
25. Baghestani AR, Moghaddam SS, Majd HA, Akbari ME, Nafissi N, Gohari K. Survival analysis of patients with breast cancer using Weibull parametric model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(18):8567-71. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.18.8567>
26. Lawless JF. *Statistical models and methods for lifetime data*. 2.^a ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2003.
27. Martinez EZ, Achcar JA. Bayesian bivariate generalized Lindley model for survival data with a cure fraction. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2014; 117(2):145-57. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.07.011>
28. Valencia Orozco A, Tovar Cuevas JR. Parametric survival model based on the Levy distribution. *Commun Stat Appl Methods*. 2019;26(5):445-61. <https://doi.org/10.29220/CSAM.2019.26.5.445>
29. Faraway JJ. *Extending the linear model with R: generalized linear, mixed affects and nonparametric regression models*. 2.^a ed. Bath: CRC Press; 2016.
30. Bickel PJ, Doksum KA. *Mathematical statistics: basic ideas and selected topics*. 2.^a ed. Bath: CRC Press; 2015.
31. Casella G, Berger RL. *Statistical inference*. 2.^a ed. Duxbury: Pacific Grove; 2002.