Factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia en pacientes con cáncer diferenciado de Tiroides CN0 en estadios I y II: un análisis retrospectivo de una cohorte quirúrgica

Efraín López Caicedo, MD

Tesis presentada para optar al Titulo de Magister en Epidemiologia

Director:

Edgar Fabian Manrique Hernández, MD

MSc. en Epidemiología y PhD (c) en Demografía

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Maestría en Epidemiología

Bucaramanga

2025

Agradecimientos

A mi padre, Senén (†), cuyo ejemplo de integridad y esfuerzo permanece como guía en mi vida, sin él y su ejemplo no sería quien soy.

A mi madre, Mercedes, por su amor incondicional y fortaleza silenciosa, pilares de cada uno de mis logros.

A mi esposa, Lyda Patricia, por su apoyo y fe constante, incluso en los momentos más difíciles.

A mis hijos, Valentina y Andrés Felipe, porque en sus miradas encuentro el verdadero significado del amor y la motivación más profunda. Todo este esfuerzo lleva su nombre.

Al Dr. Álvaro Herrera Hernández por creer en mí, por su apoyo incondicional.

Tabla de Contenido

Pág.

Introducción 10

1. Planteamiento del problema 11

1.1 Justificación 12

1.2 Necesidad y pertinencia del estudio 13

1.3 Pregunta de investigación 15

1.4 Objetivos 15

1.4.1 Objetivo general 15

1.4.2 Objetivos específicos 15

1.5 Hipótesis de investigación 16

2. Marco Teórico 17

2.1 Patología y clasificación de riesgo de recurrencia 17

2.2 Estadificación TNM 8ª ed. (AJCC 2017) 19

2.2.1 Estadificación T 19

2.2.2 Estadificación N 20

2.2.3 Estadificación M 21

2.3 Diseminación ganglionar y DCCp 22

2.4 Tiroglobulina posoperatoria 23

2.5 Metástasis ganglionares y el riesgo de recurrencia de CDT 24

3. Metodología 29

3.1 Diseño del estudio 29

3.2 Población de estudio 29

3.3 Criterios de inclusión 30

3.4 Criterios de exclusión 30

3.5 Fuente y proceso de captación 31

3.6 Tamaño de muestra 31

3.7 Variables 32

3.8 Recolección y gestión de datos 34

3.9 Análisis estadístico 35

3.9.1 Análisis univariado 35

3.9.2 Análisis bivariado 35

3.9.3 Análisis multivariado 36

4. Consideraciones Éticas 38

5. Resultados 39

6. Discusión 73

7. Limitaciones Metodológicas 83

8. Conclusiones 91

Referencias 96

Lista de Tablas

Pág.

Tabla 1. Comparación de sistemas de estratificación de riesgo de recurrencia en Ca de tiroides según las principales guías internacionales (ATA, ETA, SLAT/NCCN) 18

Tabla 2. Categoría T actualizada a la 8ª edición de AJCC 19

Tabla 3. Categoría N actualizada del AJCC 8ª ed. 20

Tabla 4. Categoría T actualizada del AJCC 8ª ed. 21

Tabla 5. Pronóstico agrupado a partir de la estadificación para carcinoma de tiroides diferenciado 22

Tabla 6. Cortes de Tg. propuestos 23

Tabla 7. Operacionalización de las variables 33

Tabla 8. Frecuencias de la variable tipo de complicaciones 44

Tabla 9. Recurrencia según edad 46

Tabla 10. Recurrencia según edad estratificada 47

Tabla 11. Recurrencia locorregional según disección central profiláctica (DCCp) 48

Tabla 12. Distribución de complicaciones postoperatorias según DCCp 49

Tabla 13. Perfil clínico comparado según realización de DCCp 49

Tabla 14. Comparación de características clínicas y patológicas entre pacientes con y sin registro de tiroglobulina posquirúrgica 51

Tabla 15. Relación entre terapia con radioyodo y DCCp 52

Tabla 16. Distribución de pacientes según combinación de radioyodo y DCCp 53

Tabla 17. Modelo de regresión logística para asociación entre edad, compromiso capsular y complicaciones 53

Tabla 18. Asociación entre variables clínicas y recurrencia locorregional 56

Tabla 19. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para tiempo a Recurrencia 56

Tabla 20. Discusión sobre la dirección probable del sesgo y credibilidad según E-values (modelo Cox, n=180, 18 recurrencias) 64

Tabla 21. Análisis multivariado (regresión logística) de factores asociados a recurrencia locorregional 65

Tabla 22. Análisis de interacciones en el modelo de Cox para recurrencia en CDT (n=180, 18 recurrencias) 70

Tabla 23. Análisis de sensibilidad con Puntaje de Propensión (PS) 76

Tabla 24. Análisis de sensibilidad según duración del seguimiento 79

Tabla 25. Comparación de estudios regionales 84

Tabla 26. Resumen de concordancia entre dos evaluadores 90

Tabla 27. Concordancia interobservador entre revisores (submuestra auditada, n=50) 91

Lista de Figuras

Pág.

Figura 1. Porcentaje de pacientes sin recurrencia de enfermedad 25

Figura 2. Selección de muestra 32

Figura 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad..... 40

Figura 4. Análisis de normalidad 41

Figura 5. Histograma de distribución de meses de seguimiento..... 42

Figura 6. Boxplot de meses de seguimiento (mediana, IQR, valores atípicos). 42

Figura 7. Histograma de número de consultas por paciente durante el seguimiento..... 43

Figura 8. Predicción ajustada de complicaciones quirúrgicas según compromiso capsular y edad mayor o menor de 45 años 46

Figura 9. Boxplot del número de consultas médicas según recurrencia (n = 180) 48

Figura 10. Curva de Kaplan Meier por compromiso capsular..... 54

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia acumulada en CDT 55

Figura 12. Residuos de Schoenfeld para la variable DCCP (vaciamiento) 59

Figura 13. Residuos de Schoenfeld para la variable EDAD..... 60

Figura 14. Residuos de Schoenfeld para la variable Tg disponible (tg_miss)..... 60

Figura 15. Función de riesgo acumulado suavizada (hazard estimado) 62

Figura 16. Suposición de riesgos proporcionales (PH plot) 63

Figura 17 Curva ROC del modelo de regresión logística aplicado a la recurrencia tumoral 68

Figura 18. Predicción ajustada por edad y estadio tumoral 71

Figura 19. Recurrencia según invasión capsular y Tg > 2 ng/ml..... 72

Resumen

Título: Factores Clínico-Patológicos Asociados a la Recurrencia en Pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides cN0 en Estadios I y II: Un Análisis Retrospectivo de una Cohorte Quirúrgica*

Autor: Efraín López Caicedo**

Palabras clave: Neoplasias tiroideas; tiroglobulina; recurrencia local de neoplasia; disección cervical; evaluación de riesgo; estudios retrospectivos.

Descripción

Introducción: El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) de bajo riesgo exhibe una supervivencia excelente; sin embargo, la recurrencia locorregional continúa siendo un reto clínico y las evidencias provenientes de pacientes del nororiente colombiano siguen siendo escasas.

Objetivo: Identificar los factores clínico-patológicos y quirúrgicos asociados con la recurrencia tumoral y las complicaciones posoperatorias en una cohorte colombiana con CDT de bajo riesgo.

Metodología: Estudio retrospectivo de 180 pacientes con estadios I–II (cN0, pM0) sometidos a tiroidectomía total (2008-2024) en una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) privada de Bucaramanga (Colombia). Se calcularon incidencia acumulada y densidad de recurrencia; se compararon variables mediante χ^2, prueba exacta de Fisher o Mann-Whitney. El efecto independiente de edad, sexo, tamaño tumoral, TNM, invasión capsular/vascular, variante histológica, tiroglobulina (Tg) posquirúrgica y disección central profiláctica (DCCp) se estimó con regresión logística y modelo de Cox.

Resultados**:** La cohorte fue mayoritariamente femenina (87 %) y presentó micro-/minicarcinomas en el 77 %. La morbilidad global fue 14,4 % (hipocalcemia transitoria 6,7 %; parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente 1.7 %). La recurrencia locorregional alcanzó el 10,0 % a cinco años (densidad de incidencia 2,9/100 persona-año; IC 95 % 1,5-4,2) y se concentró en los tres primeros años. En el análisis multivariado, cada año adicional de edad redujo el riesgo 9 % (OR 0,91; HR 0,93; $p < 0,001$); los predictores más potentes fueron pT2 (OR 7,5; HR 4,8), invasión capsular (OR 7,8; HR 7,5) y Tg > 2 ng/mL (OR 22; HR 19). La omisión de Tg confirió un riesgo comparable (OR 30). La DCCp disminuyó la recurrencia (OR 0,21; HR 0,32) sin aumentar la morbilidad.

Conclusiones**:** Aun catalogado como "bajo riesgo", el CDT presenta un segmento con alta probabilidad de recurrencia definido por edad ≤ 30 años, tumores ≥ 2 cm, invasión capsular y Tg elevada o ausente. La DCCp resulta beneficiosa en este subgrupo sin comprometer la seguridad quirúrgica. Los hallazgos apoyan una estratificación de seguimiento que integre variables clínicas, histológicas y bioquímicas para optimizar el manejo de estos pacientes.

---

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud Escuela de Salud Pública Maestría en Epidemiología. Director Dr. Edgar Fabian Manrique Hernández MSc en Epidemiología

Abstract

Title: Clinicopathological Factors Associated with Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Cancer cN0 in Stages I and II: A Retrospective Analysis of a Surgical Cohort[*].

Author: Efraín López Caicedo[**]

Keywords: Thyroid Neoplasms; Thyroglobulin; Neoplasm Recurrence, Local; Neck Dissection; Risk Assessment; Retrospective Studies.

Description

Background: Low-risk differentiated thyroid cancer (DTC) exhibits excellent survival; however, locoregional recurrence remains a clinical challenge, and evidence from patients in northeastern Colombia is still scarce.

Objective: To identify clinicopathological and surgical factors associated with tumour recurrence and postoperative morbidity in a Colombian low-risk DTC cohort.

Methods: A retrospective study was conducted involving 180 patients with stage I–II differentiated thyroid carcinoma (cN0, pM0) who underwent total thyroidectomy between 2008 and 2024 at a private healthcare provider (IPS) in Bucaramanga, Colombia. Cumulative incidence and recurrence density were calculated. Variables were compared using the χ^2 test, Fisher's exact test, or Mann–Whitney U test, as appropriate. The independent effect of age, sex, tumor size, TNM staging, capsular/vascular invasion, histological variant, postoperative thyroglobulin (Tg) levels, and prophylactic central neck dissection (DCCp) was estimated using logistic regression and Cox proportional hazards models.

Results: The cohort was predominantly female (87 %) and harboured micro-/mini-carcinomas in 77 %. Overall morbidity was 14.4 % (transient hypocalcaemia 6.7 %; transient recurrent laryngeal nerve palsy 1.7 %). Five-year locoregional recurrence reached 10.0 % (incidence density 2.9/100 person-years; 95 % CI 1.5-4.2) and clustered within the first three years. In the multivariate analysis, each additional year of age was associated with a 9% reduction in risk (OR = 0.91; HR = 0.93; $p < 0.001$). Strongest predictors were pT2 (OR 7.5; HR 4.8), capsular 9nvasión (OR 7.8; HR 7.5) and Tg > 2 ng/mL (OR 22; HR 19). Missing Tg values conveyed a similar risk (OR 30). DCCp reduced recurrence (OR 0.21; HR 0.32) without increasing morbidity.

Conclusions: Even within the low-risk category, DTC harbours a high-risk subset defined by age ≤ 30 years, tumours ≥ 2 cm, capsular invasion and elevated or unmeasured Tg. Targeted DCCp is beneficial in this subgroup without compromising surgical safety. These findings support a risk-stratified follow-up approach that integrates clinical, histological, and biochemical variables to optimize patient management.

---

[*] Work of degree

[**] Facultad de Salud Departamento de Salud Pública Maestría en Epidemiología. Director Dr. Edgar Fabian Manrique Hernández MSc en Epidemiología

Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) agrupa a los subtipos papilar (≈ 85 %) y folicular/oncocítico, y es la neoplasia endocrina más frecuente (Haugen, B. R. et al. (2016). En 2022 se estimaron 821 214 casos nuevos y 47 507 muertes en el mundo; el 75 % ocurrió en mujeres y la razón de incidencia mujer: hombre fue 4:1 (Lyu Z et al., 2024). La tasa ajustada por edad (TAE) fue de 13,6 × 10^5 en mujeres y 4,6 × 10^5 en hombres, con un incremento medio anual de 2–4 % desde 1990, atribuido en parte a la detección de microcarcinomas y a factores ambientales aún no dilucidados (Miranda-Filho A. 2021).

En América Latina, la TAE femenina oscila entre 12 y 18 × 10^5; la mortalidad, aunque baja (< 0,7 × 10^5), se mantiene estable (Piñeros M. 2022). En Colombia se notificaron 5304 casos en 2020 (TAE 9,1 × 10^5), cuarto cáncer más frecuente en mujeres; la tendencia nacional refleja un aumento anual del 4,6 % entre 2007-2021 (Sánchez, G. 2022).

A pesar de una supervivencia específica a 10 años > 98 %, la recurrencia locorregional aparece en 10–20 % y conlleva reoperaciones, radioyodo adicional y ansiedad del paciente (Wang, Y et al. 2023). La guía 2015 de la American Thyroid Association (ATA) y su actualización 2023 recomiendan tiroidectomía total en tumores > 1 cm, pero difieren con la European Thyroid Association (ETA 2022) sobre la indicación de disección central del cuello profiláctica (DCCp) en pacientes clínicamente N0 (cN0) (Haugen BR. 2016). Mientras la ATA restringe la DCCp a T3-T4 o anatomía de alto riesgo, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023) la permite en T1-T2 con factores adversos. La Guía Colombiana NCCN 2023 refleja la misma ambigüedad.

Adicionalmente, la tiroglobulina sérica (Tg) medida 6–8 semanas tras la cirugía se propone como marcador temprano de enfermedad mínima residual, pero los puntos de corte (< 0,2; < 1; < 2 ng/mL) y su valor predictivo según la extensión quirúrgica siguen sin consenso y carecen de validación local (Pacini F, et al. 2022).

Colombia y, en general, Latinoamérica carecen de estudios que integren simultáneamente Tg estimulada temprana, variables histopatológicas y disección del compartimento central (DCCp) para refinar la estratificación en CDT de bajo riesgo (estadios I–II, cN0, pM0). Las series brasileñas recientes ilustran esta brecha: unas incorporan Tg estimulada con riesgo ATA pero no DCCp, y otras se centran en factores histopatológicos sin Tg temprana.” (Carvalho et al., 2024; Carvalho et al., 2021). Esta carencia obstaculiza la elaboración de algoritmos de seguimiento costo-efectivos para el contexto regional.

1. Planteamiento del problema

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), que abarca principalmente los subtipos papilar y folicular/oncocítico, es hoy en día la neoplasia endocrina más común en todo el mundo. Aunque su pronóstico suele ser muy favorable —con tasas de supervivencia superiores al 98 % a diez años—, un porcentaje no menor de pacientes, entre el 10 % y el 20 %, experimenta recurrencias a nivel local o regional, incluso cuando se trata de casos catalogados como de bajo riesgo (Medas, F. 2019). Estas recurrencias no solo obligan a nuevas cirugías y tratamientos con

radioyodo, sino que también generan angustia en los pacientes y aumentan la presión sobre los recursos del sistema de salud.

En Colombia, donde la incidencia de CDT ha crecido de forma sostenida en los últimos años (con un aumento promedio anual del 4,1% en mujeres y un 9,0% en hombres entre 2008 y 2020) (Madrid Idarraga, Y. K. 2022), todavía se sabe poco sobre qué factores clínicos, patológicos y bioquímicos realmente predicen la recurrencia en pacientes con enfermedad cN0 de bajo riesgo. Hasta ahora, no se han integrado en un solo estudio variables como la edad, el tamaño tumoral, la invasión capsular, los niveles tempranos de Tg y la realización o no de DCCp. Esta falta de datos limita la capacidad para categorizar correctamente a los pacientes y dificulta el diseño de estrategias de seguimiento para que sean eficientes y sostenibles para nuestro sistema de salud.

Por todo esto, se hace necesaria una investigación que analice de forma completa y en contexto colombiano los factores que influyen en la recurrencia del CDT de bajo riesgo. Esto implica evaluar tanto los aspectos clínicos e histológicos como los niveles de Tg y el papel real de la DCCp en los desenlaces quirúrgicos y oncológicos. Generar esta evidencia será clave para mejorar el seguimiento postoperatorio, evitar intervenciones innecesarias y contribuir al desarrollo de guías clínicas más adecuadas a la realidad nacional.

1.1 Justificación

El incremento sostenido de la incidencia de CDT en el país y la carga asistencial derivada de las recidivas tienen una relevancia epidemiológica y justifican investigaciones que identifiquen subgrupos de alto riesgo y optimicen el uso de recursos (quirófano, radioyodo, consultas

especializadas). Evitar recurrencias reducirá costos directos e indirectos, por lo que es de gran interés en Salud Pública (Wang et al., 2015; Kamal et al., 2017, García et al., 2014).

La decisión de realizar DCCp en cN0 sigue siendo heterogénea en Colombia y genera controversia clínica. La evidencia internacional muestra reducción de recurrencia gracias a la DCCp en cN0 (HR 0,3–0,6) pero a costa de hipocalcemia transitoria entre 5–20 %. Se requieren datos locales para balancear el riesgo/beneficio (Lang BHH. 2013).

Se ha establecido la utilidad de la tiroglobulina (Tg) en el seguimiento por lo que validar un punto de corte posquirúrgico permitiría individualizar la frecuencia de sus controles y la indicación de radioyodo adyuvante, con impacto directo en costos y sobreexposición radiológica.

Este estudio busca subsanar la ausencia de evidencia regional en Colombia y Latinoamérica respecto a los factores pronósticos integrados, contribuyendo así a la actualización del NCCN y otras guías andinas; en consecuencia, se constituye como un aporte significativo al cuerpo científico existente.

1.2 Necesidad y pertinencia del estudio

La necesidad y pertinencia de este estudio radica en su impacto tanto clínico como en salud pública. Cada recurrencia en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) implica procedimientos adicionales como reintervenciones quirúrgicas que afectan hasta al 15 % de la cohorte, nuevas dosis de radioyodo y un esquema de vigilancia más intensivo. Estas intervenciones conllevan altos costos directos e indirectos para el sistema de salud colombiano, el cual ya opera bajo condiciones de recursos limitados.

La estratificación precisa del riesgo permitirá optimizar el uso de los recursos, al asignar la disección del compartimiento central profiláctica (DCCp) y un seguimiento estrecho exclusivamente a los pacientes que realmente se beneficien de dichas intervenciones. Esto evitará cirugías innecesarias y el sobrediagnóstico o sobreseguimiento en individuos con un riesgo muy bajo, favoreciendo así un abordaje clínico más racional y costo-efectivo.

Además, los resultados de este estudio contribuirán a la generación de guías clínicas locales basadas en evidencia, enriqueciendo los lineamientos del Consenso Nacional de Cáncer de Tiroides en Colombia (NCCN). Dicha evidencia también podrá servir como referente para otros países andinos con contextos epidemiológicos y sistemas de aseguramiento similares, ampliando su relevancia regional.

Otro aspecto fundamental es la oportunidad diagnóstica. Validar la utilidad de la tiroglobulina (Tg) posquirúrgica temprana, junto con predictores anatomo-patológicos, puede facilitar la detección precoz de enfermedad residual en contextos donde el acceso a pruebas moleculares sigue siendo limitado o no está estandarizado.

Ante el incremento sostenido de la incidencia del CDT en Colombia y la persistente controversia en las guías internacionales respecto al uso de la DCCp y la Tg como marcadores pronósticos, se hace imperativo generar evidencia local robusta. Este estudio busca cerrar esa brecha, aportando datos esenciales para mejorar la toma de decisiones clínicas, racionalizar el uso de recursos y actualizar las recomendaciones nacionales. Todo esto con el objetivo último de mejorar la atención a los pacientes colombianos y, potencialmente, a otras poblaciones latinoamericanas con realidades similares.

1.3 Pregunta de investigación

En adultos del nororiente colombiano con carcinoma bien diferenciado de tiroides de bajo riesgo sometidos a tiroidectomía total (2008-2024), ¿Cuáles son los factores asociados a la recurrencia locorregional y, tras ajustar por edad, sexo, tamaño tumoral, categoría TNM, invasión capsular y vascular, variante histológica, tiroglobulina sérica posquirúrgica temprana y la realización de DCCp, qué efecto independiente ejerce cada uno de estos factores sobre (a) el riesgo de recurrencia y (b) la tasa de complicaciones posoperatorias durante los primeros años de seguimiento?

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Determinar los factores clínico-patológicos y quirúrgicos asociados con la recurrencia tumoral en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo (estadios I y II, cN0, pM0).

1.4.2 Objetivos específicos

Describir las características demográficas, clínicas y quirúrgicas de esta cohorte retrospectiva.

Estimar la frecuencia y el tipo de complicaciones posoperatorias (hipocalcemia transitoria/permanente, lesión del nervio laríngeo recurrente entre otras).

Evaluar la asociación entre posibles factores de riesgo: edad, sexo, tamaño tumoral, categoría TNM, invasión capsular, invasión vascular y variante histológica y la recurrencia tumoral.

Determinar la utilidad clínica de la disección central profiláctica (DCCp) en estadios I-II (cN0) midiendo su impacto en la tasa de recurrencia

Determinar el impacto en la morbilidad quirúrgica de la DCCp en estadios I-II (cN0).

Analizar la relación entre la tiroglobulina sérica posquirúrgica temprana y la recurrencia, ajustando por los factores de confusión identificados.

1.5 Hipótesis de investigación

En pacientes del nororiente colombiano con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo (estadios I - II, cN0, pM0) sometidos a tiroidectomía total, la presencia de al menos uno de los siguientes factores: edad ≤ 30 años, tamaño tumoral ≥ 2 cm (pT2), invasión capsular, invasión vascular, variante histológica no clásica o tiroglobulina sérica posquirúrgica > 2 ng/mL o no documentada, se asocia independientemente con un aumento ≥ 3 veces en el riesgo de recurrencia locorregional a cinco años, mientras que la realización de disección central profiláctica reduce ese riesgo en ≥ 50 % sin incrementar la frecuencia global de complicaciones posoperatorias.

2. Marco Teórico

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) representa la neoplasia endocrina más frecuente, con un pronóstico generalmente favorable. Sin embargo, la recurrencia locorregional persiste como una preocupación clínica, incluso en pacientes clasificados como de bajo riesgo. Este marco teórico aborda los sistemas de clasificación de riesgo, criterios quirúrgicos y marcadores pronósticos relevantes para comprender los factores asociados a dicha recurrencia

2.1 Patología y clasificación de riesgo de recurrencia

En el abordaje del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), la estratificación del riesgo de recurrencia postoperatoria es una herramienta fundamental para guiar el seguimiento, las decisiones terapéuticas y la vigilancia clínica. Diversas guías internacionales han propuesto sistemas de clasificación basados en variables clínicas, histopatológicas y bioquímicas. La American Thyroid Association (ATA, 2015) introdujo un sistema tripartito ampliamente validado, centrado en la extensión tumoral, la histología agresiva, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis. Posteriormente, la European Thyroid Association (Pacini, F. et al, 2022) incorporó factores adicionales como el índice ganglionar (>0.3) y la tiroglobulina (Tg) posquirúrgica como modificadores dinámicos del riesgo. Finalmente, la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT) junto con el Centro Nacional de Cáncer de Chile (NCCN, 2023) adaptaron estos criterios al contexto latinoamericano, integrando variantes histológicas como el subtipo oncocítico, así como

determinantes socioeconómicos. Los criterios comparativos se presentan más adelante (ver tabla 1).

Tabla 1.

Comparación de sistemas de estratificación de riesgo de recurrencia en Ca de tiroides según las principales guías internacionales (ATA, ETA, SLAT/NCCN)

Sistema	Categorías	Criterios sintéticos
ATA 2015	Bajo – Intermedio – Alto	Extensión tumoral, histología agresiva, número/tamaño ganglionar, metástasis a distancia (M1).
ETA 2022	Muy bajo – Bajo – Alto	Incluye índice ganglionar (> 0,3) y Tg < 0,2 ng/mL como modificadores de riesgo.
SLAT/NCCN 2023	Muy bajo – Bajo – Intermedio – Alto	Adapta criterios ATA e incorpora variantes folicular-oncocítica y factores socioeconómicos.

Nota. Tomado de: Haugen, B. R (2016)

La tabla 1 muestra como los tres sistemas comparten criterios básicos como la extensión tumoral y la afectación ganglionar, pero difieren en su enfoque y grado de detalle. La ATA (2015) propone una clasificación en tres niveles centrada en características anatomo-patológicas. La ETA (2022) añade biomarcadores como la tiroglobulina y refina el riesgo ganglionar, mientras que el sistema SLAT/NCCN (2023) amplía a cuatro categorías, incorpora factores contextuales como el nivel socioeconómico y reconoce variantes histológicas específicas, ofreciendo así una visión más adaptada a realidades latinoamericanas.

Una vez caracterizado el riesgo de recurrencia según las guías clínicas, es fundamental comprender cómo la estadificación anatómica complementa esta evaluación mediante el sistema TNM.

Estas clasificaciones ayudan a entender el riesgo de cada paciente de forma más gradual y personalizada, teniendo en cuenta no solo su situación clínica, sino también el entorno geográfico en el que vive, algo especialmente importante en países con recursos limitados

2.2 Estadificación TNM 8ª ed. (AJCC 2017)

La estadificación tumoral TNM es esencial para evaluar el pronóstico y guiar las decisiones terapéuticas en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT). La 8ª edición del AJCC (Amin, M. B, 2017) actualizó las categorías T, N y M, las cuales se describen a continuación (tabla 2, 3 y 4).

2.2.1 Estadificación T

Clasifica el tamaño del tumor primario y su nivel de invasión en el área local (ver tabla 2)

Tabla 2.

Categoría T actualizada a la 8ª edición de AJCC

Categoría T	Criterios de estadificación
TX	El tumor primario no es evaluable.
T0	No hay evidencia de un tumor primario.
T1	Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión, limitado a la glándula tiroides.
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su mayor dimensión, limitado a la glándula tiroides.
T1b	Tumor > 1 cm, pero ≤ 2 cm en su en su mayor dimensión, limitado a la glándula tiroides
T2	Tumor < 2cm, pero ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado a la glándula tiroides.
T3	Tumor > 4 cm limitado a la glándula tiroides o con extensión extratiroidea invadiendo únicamente a los músculos infrahioideos.
T3a	Tumor > 4 cm limitado a la glándula tiroides.

Categoría T	Criterios de estadificación
T3b	Extensión extratiroidea macroscópica que invade sólo a los músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo), para un tumor de cualquier tamaño
T4	Incluye extensión tumoral macroscópica fuera de la glándula tiroides
T4a	Extensión extratiroidea macroscópica que invade tejido blando subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente procedente de un tumor de cualquier tamaño.
T4b	Extensión extratiroidea macroscópica que invade la fascia prevertebral o recubre la arteria carótida o los vasos mediastínicos para un tumor de cualquier tamaño.

Nota. Tomado de: Amin, M. B. (2017)

2.2.2 Estadificación N

La clasificación N se basa en la identificación de metástasis en ganglios linfáticos regionales. En la octava edición del AJCC, se divide en dos: N1a, que implica la presencia de metástasis en la cadena yugular inferior central, o en el mediastino superior, y N1b, que abarca ganglios laterales cervicales o retrofaríngeos, ya sea en el mismo lado, en ambos lados o en el lado opuesto. (ver tabla 3)

Tabla 3.

Categoría N actualizada del AJCC 8ª ed.

Categoría N	Criterios de estadificación
NX	Los ganglios linfáticos regionales no son evaluables.
N0	No hay evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos locorregionales.
N0a	Metástasis a uno o más ganglios linfáticos benignos con confirmación citológica o histológica.
N0b	No hay evidencia radiológica o clínica de metástasis en los ganglios linfáticos locorregionales.

Categoría N	Criterios de estadificación
N1	Metástasis a ganglios regionales.
N1a	Metástasis a los ganglios linfáticos de nivel VI o VII (pretraqueales, paratraqueales o prelaríngeos o mediastínicos superiores). Esto puede ser unilateral o bilateral.
N1b	Metástasis a ganglios linfáticos laterales del cuello unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrofaríngeos.

Nota. Tomado de: Amin M. B. (2017)

2.2.3 Estadificación M

La estadificación M se define de manera sencilla como la presencia o no de metástasis a distancia de la neoplasia tiroidea. (ver tabla 4)

Tabla 4.

Categoría T actualizada del AJCC 8ª ed.

Categoría M	Criterios de estadificación
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Presencia de metástasis a distancia.

Nota. Tomado de: Amin, M. B. (2017)

En consecuencia, la estadificación TNM permite derivar grupos pronósticos con implicaciones directas en la toma de decisiones clínicas y seguimiento a largo plazo.

Estas categorías permiten agrupar a los pacientes en distintos estadios pronósticos, que se correlacionan estrechamente con la supervivencia específica por cáncer. Por ejemplo, los pacientes menores de 55 años con enfermedad localizada (cualquier T, cualquier N, M0) presentan tasas de supervivencia superiores al 98 % a 10 años, mientras que la presencia de metástasis a distancia

(M1) o tumores avanzados en pacientes mayores se asocian a un pronóstico más reservado (ver tabla 5).

Tabla 5.

Pronóstico agrupado a partir de la estadificación para carcinoma de tiroides diferenciado

Edad de diagnóstico	Estadificación T	Estadificación N	Estadificación M	Grupo pronóstico
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M0	I
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	II
≥ 55 años	T1	N0/NX	M0	I
≥ 55 años	T1	N1	M0	II
≥ 55 años	T2	N0/NX	M0	I
≥ 55 años	T2	N1	M0	II
≥ 55 años	T3a/T3b	Cualquier N	M0	II
≥ 55 años	T4a	Cualquier N	M0	III
≥ 55 años	T4b	Cualquier N	M0	IVA
≥ 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

Nota. Tomado de: Amin, M. B. (2017)

2.3 Diseminación ganglionar y DCCp

En este contexto, la disección ganglionar profiláctica (DCCp) ha sido propuesta para mejorar la estadificación y planificación terapéutica. Sin embargo, su impacto en la supervivencia continúa siendo motivo de debate.

Se ha documentado que entre el 30 % y el 58 % de los pacientes clínicamente N0 (cN0) presentan metástasis ganglionares centrales ocultas. Los principales factores asociados son sexo masculino, edad menor de 45 años, tumores mayores a 0,75 cm, multifocalidad e invasión extratiroidea. La DCCp reduce falsos N0 y mejora la dosimetría de radioyodo, pero la ganancia en supervivencia es incierta y la hipocalcemia transitoria aumenta 3–6 %. Estudios colombianos

(Quintero 2019) informan tasas de complicación semejantes entre tiroidectomía sola y +DCCp, pero carecen de análisis multivariado.

Se han propuesto *scores* preoperatorios que combinan IMC, volumen tiroideo, tiroiditis e hipervascularización, entre otros, para anticipar la dificultad de la tiroidectomía y planificar recursos (p. ej., D'Orazi et al., 2019).

2.4 Tiroglobulina posoperatoria

Dado su rol como marcador tumoral sensible, la Tg posoperatoria se ha consolidado como herramienta pronóstica, especialmente en la evaluación del riesgo de persistencia o recurrencia tumoral. Sin embargo, su interpretación varía según los puntos de corte y la disponibilidad de pruebas sensibles (ver tabla 6)

Tabla 6.

Cortes de Tg. propuestos

Valor Tg	Riesgo de recurrencia
< 0,2 ng/mL	riesgo de recurrencia < 3 % (European Thyroid Association - ETA)
0,2–2 ng/mL	riesgo moderado (15 %)
2 ng/mL	riesgo alto (≥ 30 %) y predictor independiente de HR > 10 en series coreanas 2023

Nota. Tomado de: Pacini, F. (2022); Filetti et al. (2022)

En el carcinoma diferenciado de tiroides, la tiroglobulina (Tg) sérica constituye un marcador pronóstico relevante para la predicción de recurrencia. En el estudio de Marín, L. F. 2019 demostraron que niveles de Tg estimulada superiores a 7,29 ng/mL se asocian con un riesgo incrementado de recaída, con un hazard ratio (HR) de 2,28, estableciéndose como factor pronóstico

independiente. “La presente cohorte confirma que los niveles elevados de tiroglobulina (Tg) posoperatoria y preablación predicen un menor tiempo libre de enfermedad, subrayando su utilidad en la monitorización y la toma de decisiones clínicas en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Este hallazgo coincide con la evidencia internacional, donde tanto la Tg estimulada posquirúrgica como la Tg no estimulada se han consolidado como marcadores pronósticos robustos de persistencia y recurrencia (Rosario et al., 2012; Rosario et al., 2015; Mourão et al., 2016). En el contexto colombiano, aunque las publicaciones son escasas y mayormente descriptivas, el Instituto Nacional de Cancerología ha enfatizado en la incorporación de la Tg sérica dentro de sus protocolos de seguimiento multidisciplinario (Garavito et al., 2010), lo que refuerza la aplicabilidad de este marcador en la práctica clínica nacional como marcador pronóstico complementario. No obstante, aún no se han validado ampliamente modelos integrados que incorporen simultáneamente la tiroglobulina (Tg) y características quirúrgicas específicas como la disección de los ganglios del compartimiento central (DCCp) (Romero Lluch, Dueñas Disotuar y Navarro González, 2020).

2.5 Metástasis ganglionares y el riesgo de recurrencia de CDT

Si bien la ATA limita la disección central profiláctica a casos con riesgo anatómico evidente, en contraste, la NCCN contempla su uso más amplio. Por otro lado, la ETA desaconseja su aplicación rutinaria, aunque reconoce su valor estadificador.

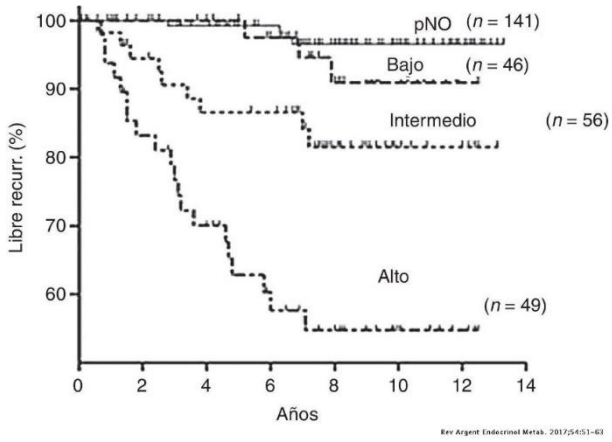
En la actualidad, no se aconseja llevar a cabo de manera rutinaria el vaciamiento ganglionar profiláctico, dado que no existe evidencia definitiva que respalde un impacto significativo en el pronóstico de las micrometástasis, a diferencia de las metástasis clínicamente evidentes. La

consideración de realizar el vaciamiento ganglionar central de forma profiláctica se respalda en el tratamiento inicial de tumores T3 o T4, así como en situaciones de compromiso ganglionar clínico

Jeon y col, mostraron que tanto el número de ganglios comprometidos como el tamaño de estos son característicos de recurrencia de enfermedad y plantearon la necesidad de una nueva categorización para predecir el riesgo especifico de recurrencia en los pacientes con pN1 (figura 1).

Figura 1.

Porcentaje de pacientes sin recurrencia de enfermedad



Nota. Tomado de: Mac Dermott, M. M. et al , (2017)

Se ha observado en diversos estudios que las micrometástasis ganglionares no inciden de manera significativa en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. En pacientes carentes de metástasis ganglionares detectables clínicamente (cN0), se registra una variabilidad en la tasa de recurrencia de la enfermedad, oscilando entre el 0% y el 9%, con un promedio del 4%. Asimismo, aquellos pacientes con metástasis ganglionares histológicamente positivas, pero no detectables clínicamente (pN1, identificados mediante la realización de una disección ganglionar profiláctica)

presentan un riesgo de recurrencia de la enfermedad similar, aproximadamente del 6%, con un rango que va del 4% al 11.5%.

Las guías de la American Thyroid Association (ATA 2015, actualizaciones 2022-2023), de la European Thyroid Association (ETA 2022) y el Consenso Nacional de Nódulo y Cáncer de Tiroides (NCCN -Colombia 2023) convergen en el uso de la tiroidectomía total como estándar en tumores > 1 cm, reservando la lobectomía o la vigilancia activa para microcarcinomas de muy bajo riesgo. No obstante, divergen en dos áreas críticas:

La primera en la disección central profiláctica (DCCp) en pacientes cN0. La ATA la restringe a T3-T4 o cuando hay factores anatómicos de riesgo, mientras que la NCCN permite indicarla en T1-T2 si coexisten características adversas; la ETA no la recomienda de rutina pero admite su valor estadificador. Las guías colombianas reflejan esta ambigüedad y su implementación es heterogénea en la práctica clínica.

En la segunda area se aborda el valor pronóstico de la tiroglobulina (Tg) posquirúrgica temprana. Corte ≤ 1 ng/mL (ETA) o ≤ 2 ng/mL (ATA) se asocia con bajo riesgo de persistencia; sin embargo, los umbrales óptimos y su interacción con la extensión quirúrgica carecen de validación local.

En Colombia, los modelos INC-DANE (periodo 2017-2021) sitúan al CDT como el cuarto cáncer más frecuente en mujeres (TAE 17,4 × 10^5 en Cali; 9,1 × 10^5 a nivel nacional) y confirman un incremento anual promedio de 4,6 %, superior al crecimiento poblacional (Pardo-Ramos, C. 2024). A pesar de la elevada supervivencia (> 98 % a cinco años), se documenta recurrencia locorregional en 10–20 % y metástasis a distancia en 2–5 %, lo que genera rehospitalizaciones, reintervenciones y uso prolongado de recursos diagnósticos.

A nivel nacional, la evidencia sobre complicaciones posoperatorias en cirugía de tiroides es limitada. Un estudio de cohorte histórica realizado por Quintero y colaboradores en el Hospital Universitario Nacional de Colombia comparó las complicaciones entre pacientes con tiroidectomía total sola y aquellos con disección ganglionar central adicional (Quintero Ladino, D. F. 2019). La hipocalcemia transitoria fue la complicación más frecuente, seguida de disfonía, hipoparatiroidismo y parálisis del nervio laríngeo recurrente a los 6 meses. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, concluyéndose que la tiroidectomía total con disección central es segura y no incrementa las complicaciones posoperatorias de forma significativa.

Diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado el impacto de la disección del compartimento central profiláctica (DCCp) en pacientes con carcinoma papilar de tiroides cN0 (Ahn & Kim, 2020. En el metaanálisis actualizado de Zhao et al. (2017b), que incluyó 22 estudios (n = 6,930), la DCCp redujo la recurrencia loco-regional frente a tiroidectomía total (TT) sola (OR = 0.66; IC95%: 0.48–0.89) y, específicamente, la recurrencia en el compartimento central (OR = 0.40; IC95%: 0.22–0.73). Este beneficio se acompañó de más hipoparatiroidismo transitorio y permanente y más lesión laríngea recurrente transitoria, sin diferencias en lesiones nerviosas permanentes. Hallazgos en la misma línea fueron confirmados por metaanálisis previos y posteriores —Lang et al. (2013) y Wang et al. (2013)— y por una síntesis reciente de Wang et al. (2023), que mostró menor recurrencia local con DCCp (OR = 0.22; IC95%: 0.10–0.45), a costa de mayor hipocalcemia permanente y hipoparatiroidismo transitorio, sin incremento significativo de lesiones nerviosas permanentes. En el subgrupo de microcarcinoma papilar, Su et al. (2019) también observaron menor recurrencia local con DCCp (OR = 0.24; IC95%: 0.10–0.56). En conjunto, la evidencia sugiere que la DCCp disminuye la recurrencia (sobre todo central), pero

aumenta eventos de hipocalcemia/hipoparatiroidismo, por lo que su indicación debe individualizarse

En grandes cohortes europeas y auditorías nacionales, las complicaciones más frecuentes tras tiroidectomía son la hipocalcemia y la parálisis del nervio laríngeo recurrente (RLN) (Bergenfelz et al., 2008; Chadwick et al., 2017; Aspinall et al., 2019). En el registro BAETS/UKRETS, la hipocalcemia temprana tras tiroidectomía total ocurre en torno al 23–25 %, con 6–7 % de pacientes que requieren suplementación a los 6 meses; la disección central y la reintervención emergen como factores de riesgo independientes, con variabilidad atribuible a la experiencia del cirujano (Chadwick et al., 2017; Aspinall et al., 2019; Puzziello et al., 2014). En un estudio multicéntrico escandinavo (n≈3.660), la paresia del RLN fue 3,9 % posoperatoria y <1 % persistente a 6 meses, mientras que la hipocalcemia persistente rondó el 4–5 % (Bergenfelz et al., 2008). Metaanálisis confirman incidencias de hipocalcemia transitoria en torno al 27 % y señalan que la disección del compartimento central incrementa el riesgo de hipocalcemia (y, en algunos análisis, de lesión del RLN) (Edafe et al., 2014; Lang et al., 2013; Wang et al., 2013). En conjunto, estos hallazgos refuerzan que la selección adecuada del paciente, la planificación de la técnica y la atención en centros/cirujanos de alto volumen son claves para minimizar la morbilidad postoperatoria (Gray et al., 2021; Aspinall et al., 2019).

Si bien la ATA limita la disección central profiláctica a casos con riesgo anatómico evidente, en contraste, la NCCN contempla su uso más amplio. Por otro lado, la ETA desaconseja su aplicación rutinaria, aunque reconoce su valor estadificador.

En conjunto, el CDT de bajo riesgo presenta una alta supervivencia, pero no está exento de recurrencias. La integración de factores clínico-patológicos como el tamaño tumoral, la extensión ganglionar y la Tg posquirúrgica permite una estratificación más precisa del riesgo, facilitando

decisiones quirúrgicas y de seguimiento personalizadas. En Colombia, la escasez de modelos validados localmente subraya la necesidad de investigaciones contextuales como la presente tesis.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de una selección quirúrgica individualizada, donde el perfil ganglionar, la Tg y los factores anatómicos contribuyen a decisiones personalizadas más allá de las recomendaciones generales.

3. Metodología

3.1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de cohorte histórica (retrospectiva), un diseño que permite estimar la incidencia de recurrencia locorregional y de complicaciones posoperatorias, así como evaluar relaciones temporales y magnitudes de asociación (razones de riesgo y odds ratios) entre múltiples variables clínico-patológicas y los desenlaces de interés. A diferencia de los estudios de casos y controles, este diseño reduce el riesgo de ciertos sesgos de selección y permite una aproximación más directa a la temporalidad entre exposición y desenlace.

3.2 Población de estudio

Fueron considerados para el estudio todos los pacientes mayores de 14 años sometidos a tratamiento quirúrgico por carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) clasificado como de bajo

riesgo en estadios I–II, cN0, pM0 según la 8.ª edición AJCC en la IPS privada (Bucaramanga, Colombia) entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2024.

3.3 Criterios de inclusión

- Histología confirmada de carcinoma papilar, folicular u oncocítico.
- Tiroidectomía total con intención curativa.
- Dato verificable de al menos una visita de seguimiento postoperatorio ≥ 6 meses.

3.4 Criterios de exclusión

- Histología no diferenciada (anaplásico, medular).
- Presencia de metástasis a distancia (M1): se consideró M1 (y por tanto no elegible) toda lesión fuera del compartimento cervical con confirmación por: (i) imagen preoperatoria (TC con contraste, PET-CT o gammagrafía ósea cuando fue indicada), (ii) hallazgo intraoperatorio con confirmación histopatológica, o (iii) imagen posoperatoria temprana (≤6 meses) que corroborara sospecha inicial. Hallazgos indeterminados no se clasificaron como M1 y no fueron elegibles hasta contar con confirmación.
- Información incompleta de variables clave (edad, pT) tras la depuración de bases.

3.5 Fuente y proceso de captación

La muestra se conformó mediante muestreo consecutivo, incluyendo a la totalidad de pacientes elegibles atendidos durante el periodo de recolección.

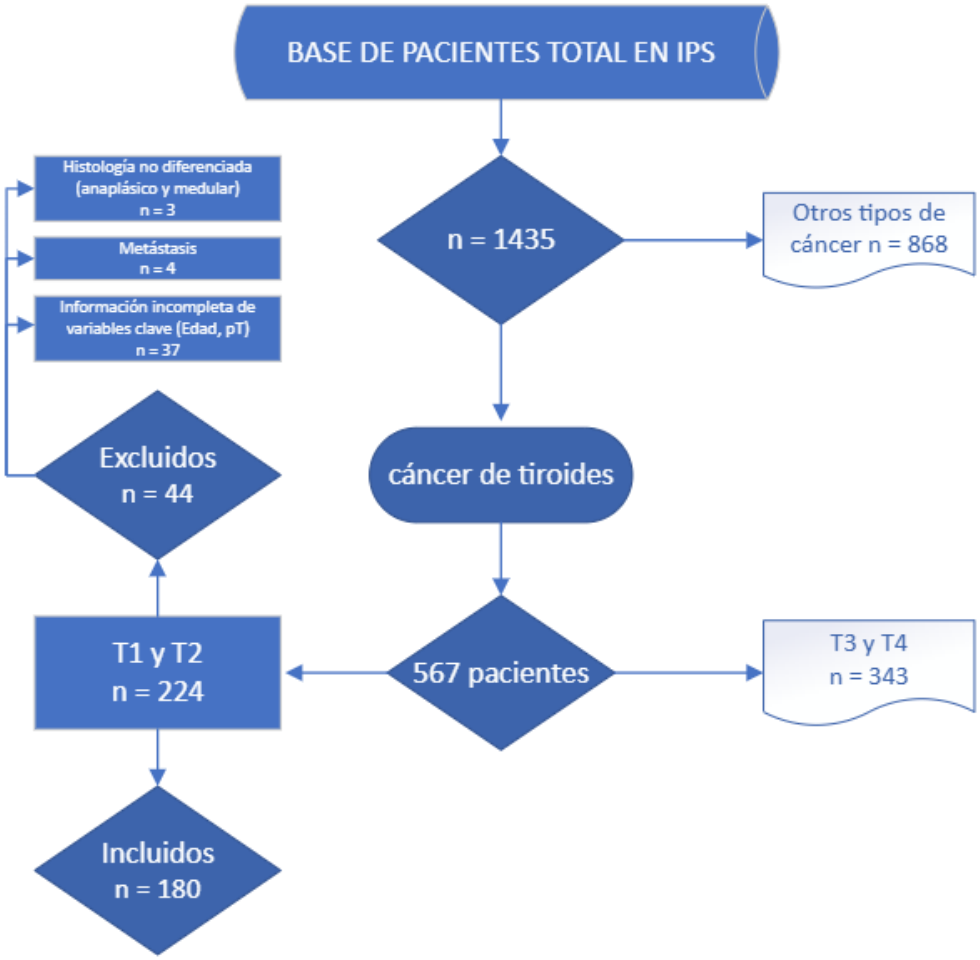
3.6 Tamaño de muestra

La cohorte final fue de 180 pacientes. Aunque se trata de un censo completo y no hubo cálculo a priori, se estimó la potencia post-hoc para el desenlace “recurrencia” (proporción 10 %): con $\alpha = 0{,}05$ se alcanza 80 % de potencia para detectar OR $\geq 3{,}0$ entre grupos con exposiciones prevalentes ≥ 25 % (Machin D, 2018).

Para la conformación de la cohorte, se partió de una base institucional de 1435 pacientes oncológicos registrados en la IPS. A partir de este universo, se identificaron 567 casos con diagnóstico de cáncer de tiroides, de los cuales se excluyeron 44 pacientes por criterios clínicos y de calidad de datos: histología no diferenciada (anaplásico o medular), presencia de metástasis al momento del diagnóstico, o ausencia de información clave como edad o clasificación patológica tumoral (pT). Posteriormente, se seleccionaron aquellos con estadios T1 y T2 con los criterios de inclusión, obteniendo así la cohorte final de 180 pacientes. El proceso de inclusión se resume en la Figura 2

Figura 2.

Selección de muestra



3.7 Variables

La siguiente tabla presenta la operacionalización de las variables incluidas en el estudio (ver tabla 7), especificando su tipo (cualitativa o cuantitativa), escala de medición (nominal, ordinal, de intervalo o de razón), y su rol en el análisis estadístico como variables independientes o dependientes.

Tabla 7.

Operacionalización de las variables

Rol en el estudio	Variable	Definición operativa	Tipo	Escala	Categorías /unidades
Dependiente	Recurrencia locorregional	Reaparición de enfermedad en cuello (clínica, imagen o citología)	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Dependiente	Tiempo libre de enfermedad (TLE)	Tiempo desde cirugía hasta recurrencia (si la hay)	Cuantitativa	Razón	Meses
Dependiente	Complicaciones postoperatorias	Presencia de eventos adversos como: hipocalcemia, lesión NLR, seroma, hematoma, infección.	Cualitativa	Nominal	Sí / No (también detallada por tipo)
Independiente	Edad	Edad al momento de la cirugía	Cuantitativa	Razón	Años (continua y categorías <55 / ≥55, (<45 / ≥45, (<30 /31-54/ ≥55)
Independiente	Sexo	Sexo biológico	Cualitativa	Nominal	Masculino / Femenino
Independiente	Tamaño tumoral	Tamaño máximo del tumor primario en patología	Cuantitativa	Razón	Centímetros (1a, 1b, 2)
Independiente	Subtipo histológico	Tipo de carcinoma según informe patológico	Cualitativa	Nominal	Papilar / Folicular / Oncocítico
Independiente	Invasión capsular	Presencia de invasión capsular según patología	Cualitativa	Nominal	Sí / No

Rol en el estudio	Variable	Definición operativa	Tipo	Escala	Categorías /unidades
Independiente	Clasificación TNM (AJCC 8.ª ed.)	Estadio según características tumorales	Cualitativa	Ordinal	I / II (si solo incluyes bajo riesgo)
Independiente	Disección central profiláctica (DCCp)	Si se realizó disección del compartimiento central sin sospecha clínica	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Independiente	Radioyodo postoperatorio	Administración de I-131 tras cirugía	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Independiente	Tiroglobulina temprana (Tg)	Tg sérica entre 6 y 8 semanas postoperatorias	Cuantitativa	Razón	ng/mL (puede categorizarse: <0.2 / 0.2–1 / >1)
Independiente	Consultas por paciente	Número total de consultas médicas desde la fecha de cirugía hasta el cierre del seguimiento	Cuantitativa	Razón	Número entero de consultas (unidad: consulta/paciente)
Variable descriptiva	Meses de seguimiento	Tiempo total de seguimiento desde cirugía hasta última consulta o evento	Cuantitativa	Razón	Meses

3.8 Recolección y gestión de datos

Se diseñó un formulario en Excel. Dos médicos entrenados recolectaron los datos; un tercer revisor efectuó verificación aleatoria (10 %). Las inconsistencias se resolvieron mediante revisión doble de la historia clínica digital. Se asignó un código único irreversible a cada paciente; el archivo de asociación se almacenó cifrado en un servidor institucional.

Se mantuvo la categoría de Tg no disponible como una variable independiente, ya que su ausencia se asoció con un riesgo marcadamente elevado de recurrencia.

3.9 Análisis estadístico

3.9.1 Análisis univariado

Se realizó una descripción exhaustiva de todas las variables de interés. Para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y relativas, acompañadas de intervalos de confianza al 95 % para estimar la precisión de las proporciones. Las variables cuantitativas continuas fueron evaluadas en cuanto a su distribución; se determinaron medidas de tendencia central y dispersión apropiadas según dicha distribución: media y desviación estándar para variables con distribución normal, y mediana con rangos intercuartílicos para aquellas con distribución no normal. La normalidad se evaluó utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y mediante inspección visual de histogramas y gráficos Q-Q.

3.9.2 Análisis bivariado

Para explorar asociaciones crudas entre las variables independientes y las variables de desenlace (recurrencia y complicaciones posoperatorias), se emplearon pruebas estadísticas según el tipo y distribución de las variables. Para variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson, o la prueba exacta de Fisher cuando alguna frecuencia esperada fue inferior a cinco. En el caso de variables continuas, se aplicó la prueba t de Student para muestras

independientes cuando cumplían con normalidad y homogeneidad de varianzas; de lo contrario, se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U. Además, se realizaron regresiones logísticas univariadas para identificar variables candidatas a incluir en el modelo multivariado, con un umbral de $p < 0,20$ para la selección inicial.

3.9.3 Análisis multivariado

Dado que los desenlaces de interés (por ejemplo, recurrencia tumoral, complicaciones posoperatorias) son variables dicotómicas, se utilizó regresión logística multivariada para identificar factores pronósticos independientes. Previo al ajuste, se verificó el cumplimiento de los supuestos del modelo, incluyendo linealidad en el logit para variables continuas, ausencia de multicolinealidad (evaluada mediante factores de inflación de la varianza) y adecuación del tamaño muestral en relación con el número de variables para evitar sobreajuste (criterio EPV ≥ 10).

Con el objetivo de identificar posibles perfiles clínicos con riesgo diferenciado de recurrencia, se exploraron efectos modificadores mediante la inclusión de términos de interacción en los modelos multivariados. En particular, se evaluaron las combinaciones entre la edad (agrupada en ≤30, 31–54 y ≥55 años) y el estadio tumoral TNM-pT, así como la interacción entre la invasión capsular y la tiroglobulina posquirúrgica superior a 2 ng/mL.

Dado el bajo número de eventos (18 recurrencias; EPV <10), se aplicó penalización (Firth) y bootstrap (1000 réplicas) para estimar sesgo, estabilidad de HR/OR, y se reportaron calibración (intercepto, slope) y Brier score. Se verificó colinealidad (VIF < 5).

Se construyó un modelo inicial que incluyó todas las variables con valor $p \leq 0,20$ en el análisis univariado. Posteriormente, se aplicó un procedimiento de selección hacia atrás (backward elimination), evaluando en cada paso el cambio en los coeficientes de regresión para asegurar que no superara el 10 %, y la significancia estadística mediante la prueba de razón de verosimilitud (Likelihood Ratio Test). Las variables edad y sexo se mantuvieron en todos los modelos como ajustes a priori por ser factores clínicamente relevantes, independientemente de su significancia estadística.

La bondad de ajuste del modelo final se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. La capacidad discriminativa se estimó a través del área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), donde valores cercanos a 1 indican un buen desempeño predictivo. Adicionalmente, se realizaron análisis de residuos (deviance y Pearson) y diagnóstico de observaciones influyentes para garantizar la robustez y estabilidad del modelo.

Para evaluar la estabilidad de los coeficientes del modelo multivariado, se aplicó una validación interna mediante bootstrap con 1000 repeticiones planificadas (501 completas), utilizando STATA. El objetivo fue verificar la robustez de los estimadores en el contexto de una muestra moderada y con pocos eventos (n = 18 recurrencias).

Se aplicó la prueba de proporcionalidad de riesgos basada en residuos de Schoenfeld (Grambsch y Therneau) mediante el comando *estat phtest, detail* tras el ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Con el fin de explorar la robustez de las asociaciones frente a confusión no medida, se calcularon E-values para los principales estimadores del modelo multivariado.

Para garantizar la confiabilidad en la extracción de datos, dos revisores independientes auditaron un subconjunto de historias clínicas. La concordancia interobservador se evaluó

mediante el coeficiente de Kappa, que mostró niveles de acuerdo casi perfecto en todas las variables clave (DCCp, histología, invasión vascular, compromiso capsular, estadio TNM pT y recurrencia), con valores entre 0.88 y 1.00.

Los análisis estadísticos fueron realizados en el software STATA 16

4. Consideraciones Éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la IPS Privada (Acta 2024-01). Esta investigación considera lo reglamentado en la resolución 8430 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia. Se clasifica como un estudio de "investigación Sin Riesgo", estipulado en el numeral a del artículo 11, ya que se utilizó el análisis de datos secundarios anonimizados. Además, no se interactuó con los participantes, no se contactaron y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Además, se garantizó confidencialidad sujeta a normas éticas para proteger el respeto, la salud y los derechos individuales de todos los seres humanos de acuerdo con la declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea médica mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, y siguiendo los lineamientos de la Ley Estatutaria 1581/2012 y su Decreto Reglamentario 1377 de 2013 de Protección de Datos Personales de Colombia. Sólo los investigadores autorizados tuvieron acceso a la base depurada.

El investigador principal de este proyecto manifiesta que garantizó los derechos de la privacidad, la intimidad y el buen nombre de los sujetos de investigación en el tratamiento de los datos personales y, en consecuencia, todas sus actuaciones se rigieron por los principios de legalidad, finalidad, libertad, veracidad o calidad, transparencia, acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad. Para protección de los datos de los participantes se utilizó una estrategia de desidentificación, por lo cual no se tendrá acceso a la identificación de los participantes.

5. Resultados

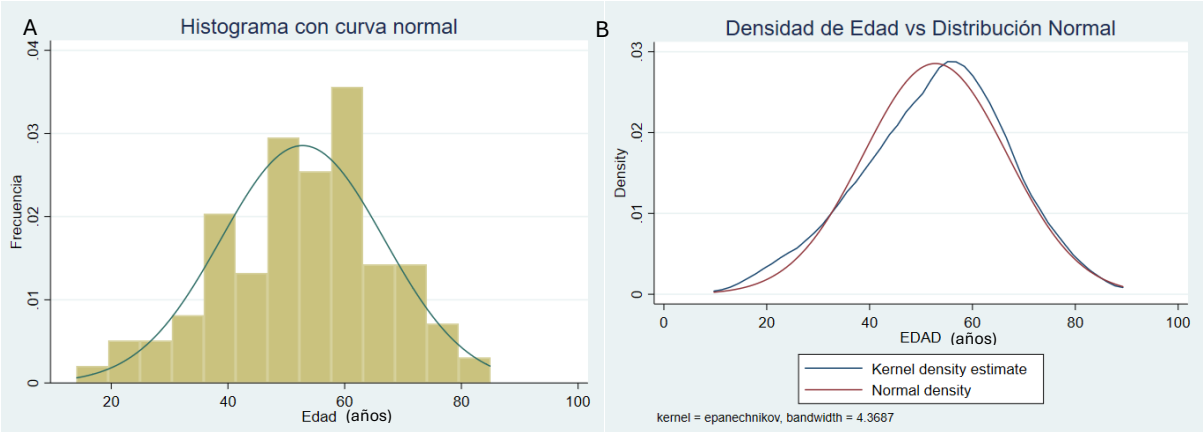
La cohorte incluyó 180 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) de bajo riesgo, estadios I–II, cN0, pM0, intervenidos entre enero de 2008 y diciembre de 2024. El 87 % eran mujeres (n=157) y la edad media al momento de la tiroidectomía total fue 52,8 años (mediana = 53,5; rango total 14–85. RIC: 18.5 años). Los mayores de 55 años constituyeron 48,9 % (n=88) y los menores de 30 años, 6,7 % (n=12).

La variable “Edad” fue analizada a través de tres representaciones gráficas que permiten afirmar que su distribución se aproxima a una forma normal. El histograma, acompañado de una curva normal superpuesta, muestra una concentración de frecuencias en el rango de 50 a 55 años, con una media de 52.8 años y una mediana de 53.5 años (ver figura 3-a). La curva de densidad estimada comparada con la distribución normal teórica revela una forma moderadamente

simétrica, aunque ligeramente más achatada, lo que sugiere una curtosis inferior a la esperada en una distribución normal (ver figura 3-b).

Figura 3.

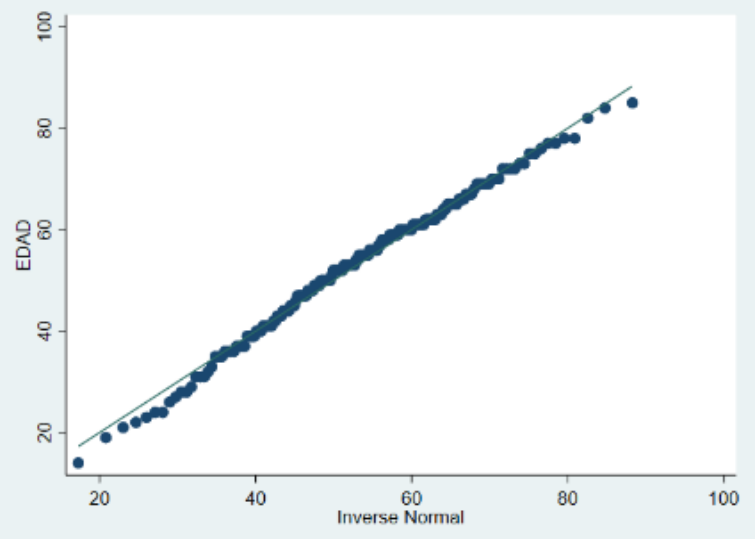
Medidas de tendencia central y dispersión de la edad



Finalmente, el gráfico de probabilidad normal (Q-Q plot) muestra una alineación adecuada entre los cuantiles observados y los teóricos, lo que respalda el supuesto de normalidad en los datos (ver figura 4).

Figura 4.

Análisis de normalidad

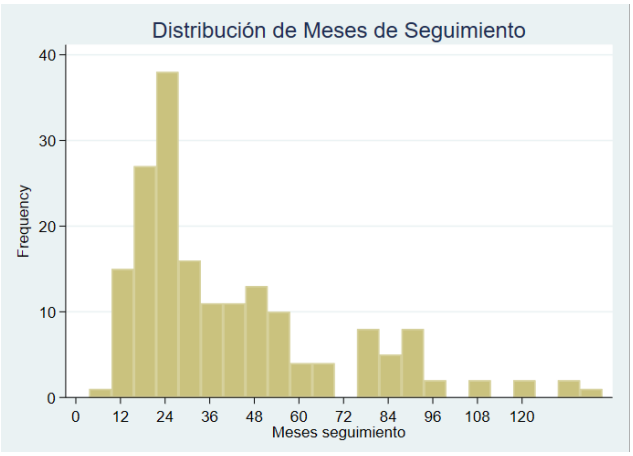


El seguimiento acumulado fue de 628,5 persona-años (media = 41,9 meses; mediana = 29,8 meses); el 32 % se controló < 2 años, el 47 % entre 2–5 años y el 21 % > 5 años.

La mayoría de los pacientes tuvieron entre 12 y 36 meses de seguimiento, con un pico alrededor de los 24 meses. Se observa una disminución progresiva en la frecuencia a medida que aumenta el tiempo de seguimiento (ver figura 5). Histograma que muestra la distribución del tiempo de seguimiento en meses.

Figura 5.

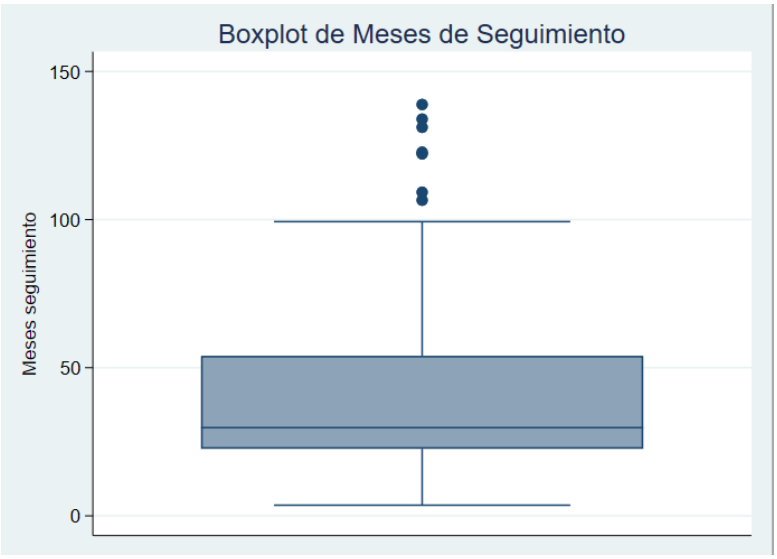
Histograma de distribución de meses de seguimiento



La mediana se encuentra alrededor de los 32 meses, con un rango intercuartílico entre aproximadamente 20 y 50 meses. Se identifican múltiples valores atípicos por encima de los 100 meses. Diagrama de caja que muestra la distribución de los meses de seguimiento (ver figura 6).

Figura 6.

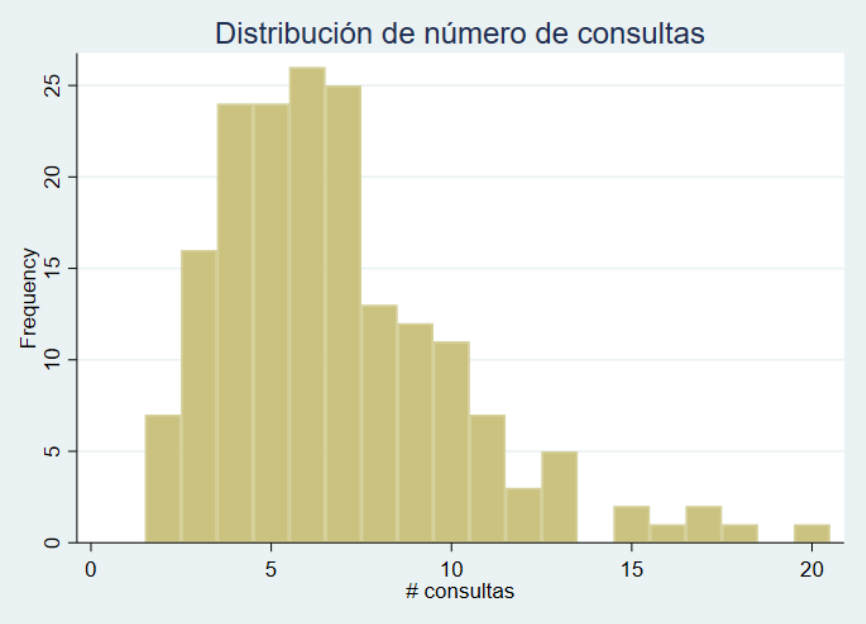
Boxplot de meses de seguimiento (mediana, IQR, valores atípicos).



La figura 7 muestra la distribución de frecuencias del número total de consultas médicas recibidas por los pacientes a lo largo del periodo de seguimiento. Se observa una distribución asimétrica a la derecha, con una mayor concentración de pacientes que asistieron entre 4 y 7 consultas, alcanzando un pico alrededor de las 5 consultas. A medida que aumenta el número de consultas, la frecuencia disminuye notablemente, evidenciando que solo una minoría de pacientes requirió un seguimiento más intensivo (más de 10 consultas). Esta distribución refleja el patrón general de control clínico en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, donde la mayoría no presenta complicaciones ni recurrencias que demanden seguimiento especializado prolongado.

Figura 7.

Histograma de número de consultas por paciente durante el seguimiento



Histopatológicamente predominó el carcinoma papilar (95 %), seguido por el folicular (3,3 %) y el oncocítico (1,7 %). El 77 % de los tumores media ≤ 2 cm (T1a/T1b) y el 23 % correspondía a T2 (2–4 cm). El compromiso capsular se documentó en 27 % y el vascular en 3,3 %.

La Tabla 8 muestra la frecuencia y distribución de las complicaciones postoperatorias observadas en la cohorte. La mayoría (85 %) no presentó complicaciones, siendo la hipocalcemia transitoria la más común. Otras complicaciones fueron infrecuentes, y la tasa global de eventos fue baja, lo que respalda la seguridad de la cirugía en esta población.

Tabla 8.

Frecuencias de la variable tipo de complicaciones

Tipo de Complicaciones	Frecuencia
Ninguna	153 (85.00%)
Hipocalcemia	12 (6.67%)
Hipocalcemia e Infección local	1 (0.56%)
Paralisis pliegue vocal	3 (1.67%)
Lesión Nerv. Laring. Recu	3 (1.67%)
Disfonia	1 (0.56%)
Hematoma	1 (0.56%)
Hipopatiroidismo	2 (1.11%)
Neuropraxia Ner. Lar. Recu	1 (0.56%)
Seroma	3 (1.67%)
Total	180 (100.00%)

La morbilidad posoperatoria global alcanzó 14,4 % (26 eventos; IC 95 % 9,7–20,4): hipocalcemia transitoria 6,7 %, parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente 1,7 %, seroma/infección de herida 1,7 %, hematoma 0,6 %; la hipocalcemia persistente se observó en 0,6 %. La DCCp no incrementó la tasa de complicaciones (15,8 % con DCCp vs 13,5 % sin DCCp; p = 0,661).

Durante el seguimiento se registraron 18 recurrencias locorregionales (10,0 %; IC 95 % 6,0–15,3), con densidad de 2,9/100 persona-año (IC 95 % 1,5–4,2). El 72 % ocurrió en los tres primeros años y ninguna aconteció en > 80 años. Todas las recurrencias fueron cervicales; no se detectaron metástasis a distancia. Diecisiete de los 18 pacientes recidivantes requirieron reintervención, situando la tasa de segunda cirugía en 15 %. La supervivencia específica por CDT fue 100 %.

En el análisis univariado, la variable invasión vascular presentó una frecuencia baja en la cohorte: solo 6 pacientes (3,3 %) fueron clasificados con este hallazgo en el informe histopatológico. Esta baja prevalencia, además de limitar la potencia estadística para detectar asociaciones significativas, contribuye a la imprecisión de las estimaciones obtenidas, como lo refleja la amplitud del intervalo de confianza en el análisis de riesgos (IC95 %: 0,49–55,64). Aunque el HR fue elevado (5,20), este resultado debe interpretarse con cautela, ya que podría reflejar tanto un verdadero efecto clínicamente importante como una inestabilidad estadística producto del pequeño número de casos expuestos.

Respecto al tipo histológico, se observa una baja variabilidad, con predominio absoluto del carcinoma papilar, que representa el 95% de los casos. En menor proporción, se encuentran el carcinoma folicular con un 3.3%, y el carcinoma oncocítico con el 1.7% restante.

En la muestra analizada, el 10 % de los pacientes presentó recurrencia. Al examinar la distribución según el sexo, no se observaron diferencias significativas en las tasas de recurrencia entre hombres y mujeres (p = 0,823). En cambio, la edad mostró una asociación significativa con la recurrencia: el 21 % de los pacientes de 45 años o menos presentaron recurrencias, frente al 5 % en aquellos mayores de 45 años (p = 0,001) (ver Tabla 9).

Tabla 9.

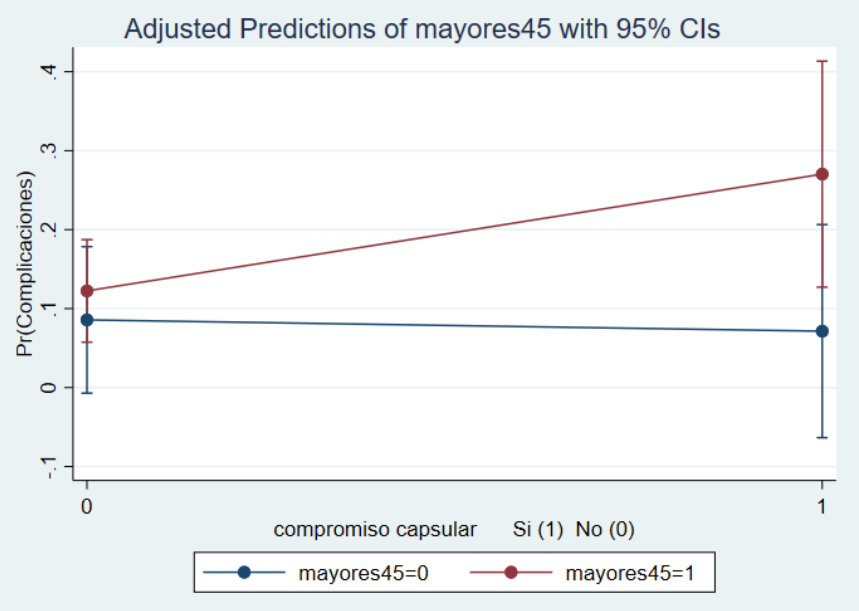
Recurrencia según edad

Edad 45	Recurrencia %		Total
	No	Si	
Menos de 45	25.31 % (n=41)	61.11 % (n=11)	28.89% (n=52)
Más de 45	74.69 % (n=121)	38.89 % (n=7)	71.11% (n=128)
TOTAL	100.00% (n=162)	100.00% (n=18)	100.00% (n=180)

El desarrollo y validación de un índice preoperatorio para predecir complicaciones en cirugía tiroidea/paratiroidea ha sido propuesto por Mascarella. M. A. el al (2020). A continuación, se muestra las predicciones ajustadas de la probabilidad de complicaciones quirúrgicas según el compromiso capsular y el grupo etario, estratificado en pacientes menores de 45 años (línea azul) y mayores o iguales a 45 años (línea roja) (ver figura 8).

Figura 8.

Predicción ajustada de complicaciones quirúrgicas según compromiso capsular y edad mayor o menor de 45 años



La mayor proporción de recurrencias se registró en el grupo de pacientes ≤ 30 años, alcanzando un 41,7 % (n = 5), diferencia estadísticamente significativa (p = 0,001). Por otro lado, los pacientes con recurrencias tuvieron un mayor uso de atención ambulatoria, con una mediana de 9,9 consultas frente a 6,5 en el grupo sin recurrencia (p = 0,007). (ver tabla 10).

Tabla 10.

Recurrencia según edad estratificada

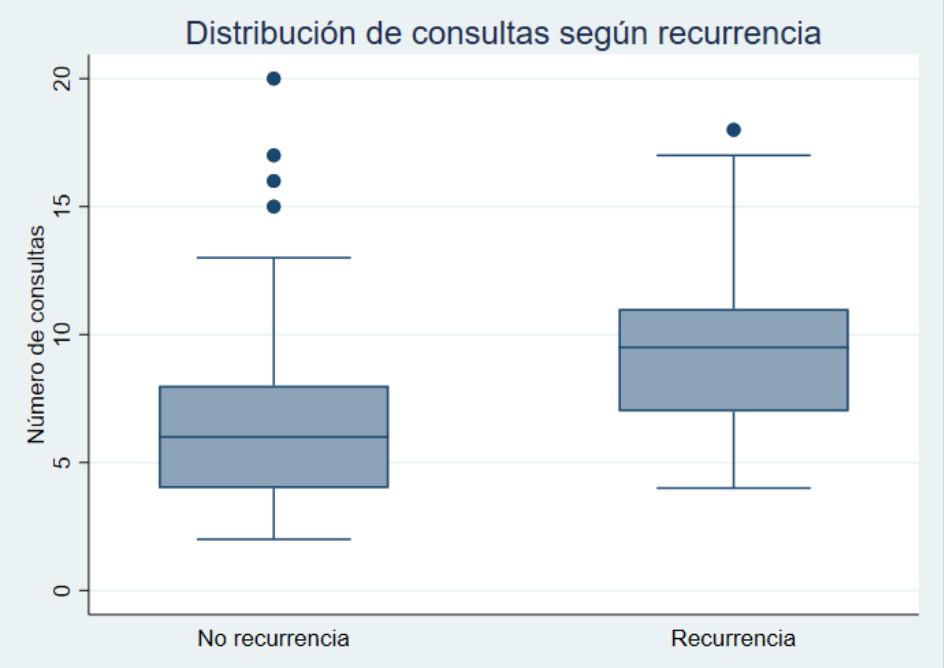
edad	Recurrencia No	Recurrencia Sí	Total
≤30 años	4.32% (n=7)	27.78% (n=5)	6.67% (n=12)
31–54 años	44.44% (n=72)	44.44% (n=8)	44.44% (n=80)
≥55 años	51.23% (n=83)	27.78% (n=5)	48.89% (n=88)
Total	100.00% (n=162)	100.00% (n=18)	100.00% (n=180)

El análisis bivariado reveló que la edad se asocia significativamente con la recurrencia tumoral, con mayor riesgo en pacientes ≤ 30 años (p = 0.001), aunque solo son 12 pacientes (6.67% del total), la tasa de recurrencia es muy alta (41.67%).

Este diagrama de caja (ver figura 9) compara el número de consultas médicas durante el seguimiento entre pacientes con y sin recurrencia de carcinoma diferenciado de tiroides. Se evidencia una mayor mediana de consultas en el grupo con recurrencia, lo cual indica una necesidad incrementada de vigilancia clínica en estos casos. El rango intercuartílico también es más amplio, reflejando una mayor variabilidad en el número de atenciones. Además, el grupo sin recurrencia presenta varios valores atípicos hacia el extremo superior, probablemente asociados a otras causas de control frecuente. Esta diferencia en la carga asistencial entre grupos refuerza la importancia de identificar factores predictivos tempranos para una planificación más eficiente del seguimiento.

Figura 9.

Boxplot del número de consultas médicas según recurrencia (n = 180)



Al comparar la recurrencia según DCCp, la tasa de recurrencia fue 14.5 % en el grupo sin DCCp (11/76) y 6.7 % en el grupo con DCCp (7/104). La diferencia es consistente con el efecto protector estimado por los modelos multivariados, si bien los intervalos de confianza son amplios por el bajo número de eventos (ver tabla 11).

Tabla 11.

Recurrencia locorregional según disección central profiláctica (DCCp)

Recurrencia	DCCp		Total
	No	Si	
No	40.12 % (n=65)	59.88 % (n=97)	100.00% (n=162)
Si	66.11 % (n=11)	38.89 % (n=7)	100.00% (n=18)
Total	42.22% (n=76)	57.78% (n=104)	100.00% (n=180)

En la Tabla 12 se compara la incidencia de complicaciones entre pacientes con y sin disección central profiláctica (DCCp). No se encontraron diferencias significativas en la tasa global de complicaciones (p = 0,661), lo que sugiere que la DCCp no aumenta la morbilidad quirúrgica.

Tabla 12.

Distribución de complicaciones postoperatorias según DCCp

Complicaciones	DCCP		Total
	No	Si	
NO	41.56 % (n=64)	58.44 % (n=90)	100.00 % (n=154)
Si	46.15 % (n=12)	53.85 % (n=14)	100.00 % (n=26)
Total	42.22 % (n=76)	57.78 % (n=104)	100.00 % (n=180)

Al comparar las características clínicas entre los pacientes con y sin DCCp, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. La edad media fue ligeramente mayor en el grupo sin DCCp (53.8 ± 14.0 años) en comparación con quienes sí fueron sometidos a esta intervención (52.0 ± 14.0 años), sin alcanzar significación estadística (p = 0.3816).

Estos resultados sugieren una distribución homogénea de las variables clínicas analizadas entre ambos grupos de tratamiento, sin evidencia de diferencias clínicamente relevantes (ver tabla 13).

Tabla 13.

Perfil clínico comparado según realización de DCCp

Variable	DCCp		P
	No	Si	
Edad (media + SD)	53.8 ± 14.0	52.0 ± 14.0	0.3816
Tiroglobulina (mediana, RIC)	0.1695 (0.6025)	0.49 (1.69)	0.5456

Variable	DCCp		P
	No	Si	
Meses seguimiento (mediana, RIC)	32.25 (32.1)	29.08 (31.38)	0.8089
No. Consultas (mediana, RIC)	6 (4)	6 (5)	0.8439

En el análisis bivariado, el tamaño tumoral ≥ 2 cm se asoció con 22 % de recurrencias frente a 6–7 % en los tumores ≤ 2 cm (p = 0,014). La tiroglobulina (Tg) posquirúrgica mostró gradiente pronóstico: < 0,2 ng/mL = 3 % de recurrencias; 0,2–2 ng/mL = 6 %; > 2 ng/mL = 12,5 %; valores ausentes = 20 % (p = 0,014).

La duración del seguimiento fue comparable entre ambos grupos, con una mediana de 32.25 meses (RIC: 32.1) en pacientes sin DCCp y 29.08 meses (RIC: 31.38) en quienes sí lo tuvieron (p = 0.8089). De igual forma, el número de consultas ambulatorias se mantuvo similar entre los grupos, con una mediana de 6 consultas (RIC: 4 en el grupo sin DCCp y 5 en el grupo con DCCp; p = 0.8439).

En cuanto a los niveles séricos de tiroglobulina, la mediana fue mayor en el grupo con DCCp (0.49 ng/mL; RIC: 1.69) frente al grupo sin DCCp (0.1695 ng/mL; RIC: 0.6025), aunque esta diferencia tampoco resultó significativa (p = 0.5456).

La comparación entre pacientes con y sin registro de Tg mostró características clínicas similares, excepto por una menor frecuencia de radioyodo y mayor recurrencia en el grupo sin Tg (ver Tabla 14).

Tabla 14.

Comparación de características clínicas y patológicas entre pacientes con y sin registro de tiroglobulina posquirúrgica

Característica	Tg disponible (n = 125)	Tg no disponible (n = 55)	p-valor
Edad media (años)	52,6± 14,5	52,9± 12,8	0.931
Sexo femenino	109 (87,2 %)	48 (87,2 %)	0.989
Tipo histológico			0.377
- Papilar	117 (93,6 %)	54 (98,2 %)	
- Folicular	5 (4,0 %)	1 (1,8 %)	
- Oncocítico	3 (2,4 %)	0 (0 %)	
Estadio TNM			0.055
- 1a	43 (34,4 %)	27 (49,1 %)	
- 1b	55 (44,0 %)	14 (25,5 %)	
- 2	27 (21,6 %)	14 (25,4 %)	
DCCp (Vaciamiento)			0.118
- No	48 (38.4%)	28 (50.9%)	
- Si	77 (61.6%)	27 (49.1%)	
Compromiso capsular			0.071
- No	86 (68,8 %)	45 (81,8 %)	
- Si	39 (31,2 %)	10 (18,2%)	
Yodoterapia			0.005
- No	51 (40,8 %)	35 (63,6 %)	
- Si	74 (59,2 %)	20 (36,4 %)	
Seguimiento ≥36 m			0.630
- No	73 (58,4 %)	30 (54,6 %)	
- Si	52 (41,6 %)	25 (45,5 %)	
Recurrencia			0.003
- No	118 (94,4 %)	44 (80 %)	
- Si	7 (5,6 %)	11 (20 %)	

La categoría ‘Tg ausente’ se asoció con una menor indicación de radioyodo (36.4% vs 59.2%; p=0.005) y con mayor recurrencia (20.0% vs 5.6%; p=0.003), a pesar de perfiles clínico-patológicos globalmente comparables (edad, sexo, subtipo histológico, DCCp), con tiempos de seguimiento similares (≥36 meses: 45.5% vs 41.6%; p=0.63). Este patrón sugiere que la ausencia

de Tg no es aleatoria, sino un indicador de trayectorias asistenciales más fragmentadas (p. ej., medición fuera de la institución, menor adherencia a vigilancia bioquímica temprana o Tg no interpretable por TgAb), lo que podría favorecer menor uso de adyuvancia (RAI) y detección más tardía de la recurrencia. En conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de 'missing no at random' para Tg y justifican: (i) mantener la categoría 'Tg ausente' como covariable; (ii) ajustar por RAI en los modelos; y (iii) realizar análisis de sensibilidad (casos completos, imputación múltiple y ponderación por probabilidad inversa) para evaluar la robustez de las asociaciones.

Una mayor proporción de pacientes que recibieron yodoterapia (RAI) también fueron sometidos a DCCp (64.9%), en comparación con quienes no recibieron dicho tratamiento (50.0%) (ver tabla 15). Esta diferencia sugiere que la indicación conjunta de RAI y pudo estar influenciada por un mayor riesgo clínico-perioperatorio, ya sea por hallazgos intraoperatorios o características histopatológicas adversas. Estos patrones podrían tener implicancias pronósticas y deben considerarse al analizar recurrencia u otros desenlaces clínicos.

Tabla 15.

Relación entre terapia con radioyodo y DCCp

	DCCp No	**DCCp Sí**	**Total**
Sin yodoterapia	50.0% (n=43)	50.0% (n=43)	100% (n=86)
Con yodoterapia	35.1% (n=33)	64.9% (n=61)	100% (n=94)
Total	42.2% (n=76)	57.8% (n=104)	100% (n=180)

En la tabla 16 se refleja claramente la diversidad en la estrategia terapéutica aplicada a los 180 pacientes estudiados. Un tercio de ellos (33.9%) recibió tanto tratamiento con radioyodo como DCCp, señalando un abordaje integral probablemente dirigido a pacientes con mayor riesgo de recurrencia. En contraste, cerca del 18% optaron solo por la terapia con radioyodo, mientras que

casi un 24% fueron tratados exclusivamente con DCCp, lo que evidencia que las decisiones clínicas se personalizan según las características individuales y el perfil de riesgo. Finalmente, otro 24% no recibió ninguna de estas intervenciones, posiblemente por tratarse de casos con menor riesgo o por limitaciones clínicas.

Tabla 16.

Distribución de pacientes según combinación de radioyodo y DCCp

Grupo	Porcentaje (n)
RAI + DCCp	33.9% (n=61)
RAI sin DCCp	18.3% (n=33)
No RAI + DCCp	23.9% (n=43)
No RAI ni DCCp	23.9% (n=43)
Total	100.0% (n=180)

Nota. RAI: Radioyodo

Aunque las barras de error (intervalos de confianza del 95 %) se solapan, lo que podría indicar falta de significancia estadística, la tendencia sugiere un posible efecto modificador de la edad sobre la relación entre compromiso capsular y complicaciones (ver tabla 17).

Tabla 17.

Modelo de regresión logística para asociación entre edad, compromiso capsular y complicaciones

Grupo Edad	OR	Coeficiente	Err. est	z	p	IC 95% OR
Mayores o = 45 sin compromiso capsular	1.52	0.421	0.681	0.62	0.534	0.40 – 5.76
Mayores o = 45	3.41	1.229	1.294	0.95	0.343	0.27 – 43.18
Menores de 45	0.82	-0.198	0.985	-0.16	0.869	0.08-8.63
-cons	0.094	-2.368	0.604	-3.92	0.000	0.03-0.306

En ausencia de compromiso capsular, el riesgo de complicaciones se mantiene baja y similar en ambos grupos etarios. Sin embargo, en presencia de compromiso capsular, los pacientes mayores de 45 años presentan un aumento en la probabilidad de complicaciones en comparación con los más jóvenes.

Las curvas de Kaplan-Meier (Figura 10) muestran una alta supervivencia libre de recurrencia a lo largo del seguimiento, con la mayoría de los eventos ocurriendo en los primeros tres años postcirugía. Esto refleja el bajo riesgo global en esta cohorte seleccionada de bajo riesgo.

Figura 10.

Curva de Kaplan Meier por compromiso capsular

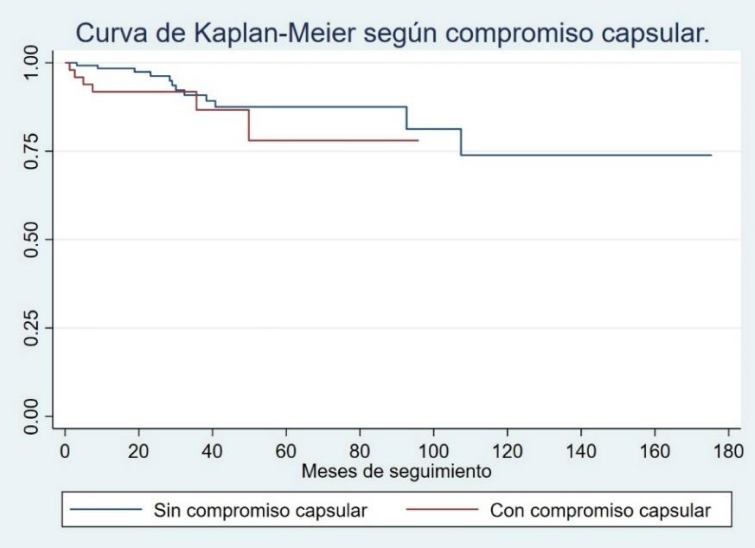
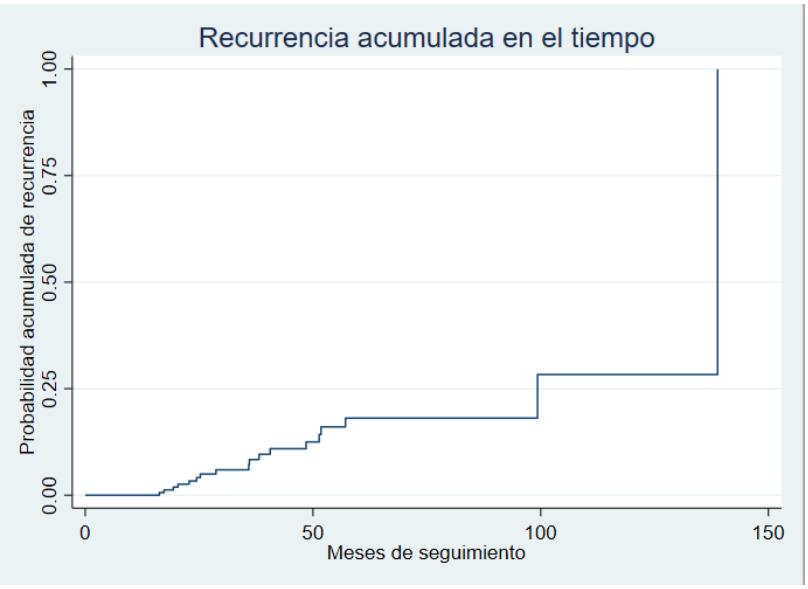


Figura 11.

Curva de Kaplan-Meier para recurrencia acumulada en CDT



Ambas curvas (figuras 10 y 11) muestran una alta supervivencia libre de recurrencia en el tiempo, lo cual indica un bajo número de recurrencias en general. La mayoría de los pacientes se mantienen sin recurrencia a lo largo del seguimiento.

Para identificar los factores asociados a la recurrencia, se realizó un análisis de regresión logística multivariada. En el modelo final se incluyeron variables clínico-patológicas relevantes con base en la literatura y en resultados significativos del análisis bivariado. Como se muestra en la Tabla 18, la DCCp se asoció con menor probabilidad de recurrencia (OR 0.21; IC95% 0.05–0.81; p=0.024), mientras que la edad mostró asociación inversa (OR 0.91 por año; IC95% 0.86–0.96; p<0.001).

Tabla 18.

Asociación entre variables clínicas y recurrencia locorregional

Variable	OR	IC 95%	p
DCCp	0.21	0.05 – 0.81	0.024
Edad (por año)	0.91	0.86 – 0.96	< 0.001
pT2	7.5	1.58 – 35.5	0.011
Invasión capsular	7.8	1.54 – 39.6	0.013
Tg > 2 ng/mL	22	1.82 – 265.5	0.015
Tg no medida	30	3.47 – 259.0	0.002

En el modelo de Cox (7 538 persona-meses) la DCCp redujo el hazard 68 % (HR 0,32; p = 0,039); la edad disminuyó el riesgo 7 % por año (HR 0,93; p < 0,001); pT2 HR 4,8; invasión capsular HR 7,5; Tg > 2 ng/mL HR 19 (p = 0,008).

Los modelos multivariados confirman que la DCCp, la edad, el tamaño tumoral (pT2), el compromiso capsular y los niveles de tiroglobulina postquirúrgica son predictores independientes del riesgo de recurrencia (Tabla 19 y 21). Es destacable que la DCCp reduce el riesgo en aproximadamente un 70 %, mientras que valores elevados de tiroglobulina y compromiso capsular aumentan significativamente la probabilidad de recurrencia.

Tabla 19.

Modelo de riesgos proporcionales de Cox para tiempo a Recurrencia

Variable	HR	IC 95%	p
DCCP	0.32	0.11 – 0.95	0.039
EDAD	0.91	0.87 – 0.95	<0.001
TNMpT_num 1a	0.21	0.06 – 0.77	0.018
TNMpT_num 1b	0.14	0.03 – 0.62	0.009
Compromiso capsular	7.54	1.44 – 39.45	0.017
Tipo histológico	No estimable		1.000
Invasión vascular	5.20	0.49 – 55.64	0.172
grupo_tg_real_all: Tg 0.2-2	2.70	0.36 – 20.52	0.337

Variable	HR	IC 95%	p
grupo_tg_real_all: Tg >2	19.08	2.20 – 165.85	0.008
grupo_tg_real_all: Tg Missing	25.14	3.39 – 186.57	0.002

El análisis multivariado mediante regresión de Cox permitió identificar los factores clínico-patológicos asociados al riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Dentro de los hallazgos más relevantes, se observó que la DCCp se asoció con una reducción significativa del riesgo de recurrencia (HR = 0.32; IC95%: 0.11–0.95; p = 0.039), lo que sugiere un posible efecto protector de esta intervención, especialmente en contextos donde se valora su utilidad profiláctica. La edad mostró una asociación inversa con el desenlace (HR = 0.91 por año; IC95%: 0.87–0.95; p < 0.001), indicando que, por cada año adicional, el riesgo de recurrencia disminuye en aproximadamente 9 %. Este hallazgo, aunque contraintuitivo, es consistente con la literatura que describe una evolución más indolente del tumor en pacientes mayores, posiblemente vinculado a características biológicas del tumor o a un seguimiento clínico más estrecho.

Al evaluar la categoría tumoral según TNM, se observó que los estadios T1a y T1b se asociaron con una reducción significativa del riesgo de recurrencia en comparación con los tumores de mayor estadio. Específicamente, los pacientes con tumores T1a presentaron un riesgo 79 % menor (HR = 0.21; IC95%: 0.06–0.77; p = 0.018), mientras que en aquellos con tumores T1b la reducción fue del 86 % (HR = 0.14; IC95%: 0.03–0.62; p = 0.009). Estos resultados refuerzan el mejor pronóstico de los tumores de menor tamaño y su relevancia en la planificación terapéutica y el seguimiento.

El compromiso capsular se comportó como un factor de alto riesgo, con un HR de 7.54 (IC95%: 1.44–39.45; p = 0.017), lo que implica un aumento superior a siete veces en la probabilidad de recurrencia cuando esta característica está presente. Dado su impacto clínico, este

hallazgo subraya la importancia de una evaluación minuciosa de la cápsula tumoral durante el estudio histopatológico y su inclusión en los modelos de estratificación de riesgo postoperatorio.

El tipo histológico no mostró una asociación estimable con el desenlace (p = 1.000), lo que probablemente se deba a la escasa variabilidad de esta variable en la cohorte: más del 95 % de los pacientes presentaban carcinoma papilar, y las otras variantes (folicular y oncocítico) estuvieron representadas por muy pocos casos. Esta distribución tan desigual dificulta las comparaciones estadísticas entre grupos y puede generar limitaciones técnicas al momento de estimar odds ratios o hazard ratios, especialmente cuando hay celdas vacías o muy poco pobladas en los modelos multivariados. Además, en los subgrupos minoritarios no se observaron eventos suficientes como para poder evaluar su asociación con la recurrencia de manera confiable. Aun así, es importante tener en cuenta que la falta de significancia estadística en este contexto no descarta su posible relevancia clínica, que podría explorarse mejor en estudios con poblaciones más diversas o mayores tamaños muestrales. En cuanto a la invasión vascular, aunque el HR fue elevado (5.20), la falta de significancia estadística (IC95%: 0.49–55.64; p = 0.172) y la amplitud del intervalo de confianza indican una gran incertidumbre, posiblemente por una baja frecuencia del evento o por una definición operativa poco precisa de esta variable.

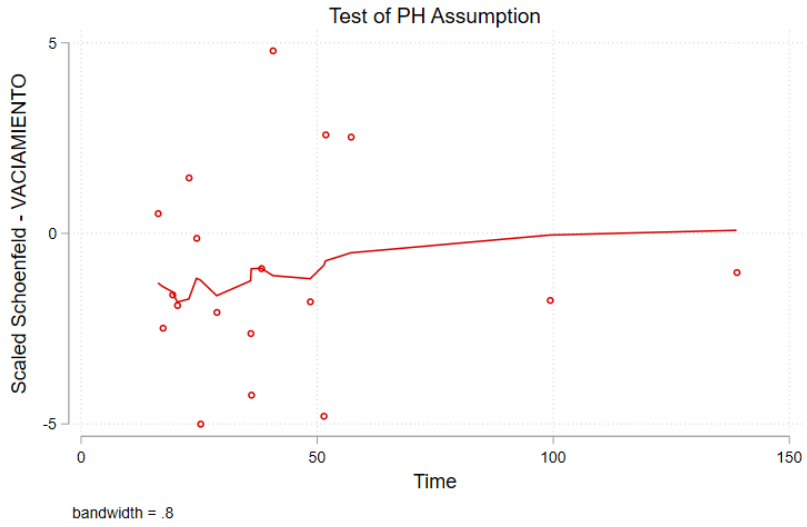
Finalmente, los niveles de tiroglobulina postoperatoria mostraron una fuerte asociación con la recurrencia. Los pacientes con niveles >2 ng/mL presentaron un riesgo de recurrencia significativamente mayor (HR = 19.08; IC95%: 2.20–165.85; p = 0.008), consolidando a la tiroglobulina como un marcador pronóstico clave en el seguimiento. Aún más llamativo fue el hallazgo en aquellos pacientes sin medición disponible de Tg, quienes evidenciaron un riesgo 25 veces mayor (HR = 25.14; IC95%: 3.39–186.57; p = 0.002). Este resultado podría reflejar una asociación con falta de adherencia al seguimiento, problemas en el registro o condiciones clínicas

no documentadas, por lo que la ausencia de este dato debería considerarse en sí misma un marcador de alto riesgo.

El resultado de la prueba global de proporcionalidad de riesgos basada en residuos de Schoenfeld arrojó un valor de $p = 0.9939$, todas las covariables $p > 0.39$ indicando que no existe evidencia estadísticamente significativa para rechazar el supuesto de proporcionalidad de riesgos (figuras 12-14).

Figura 12.

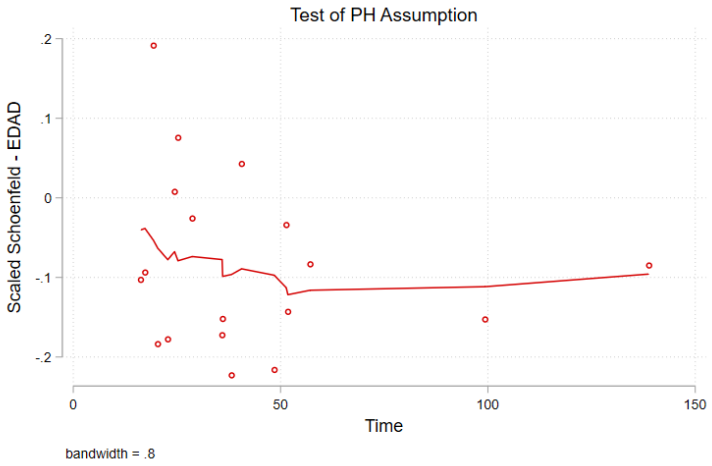
Residuos de Schoenfeld para la variable DCCP (vaciamiento)



Los residuos de Schoenfeld en función del tiempo no mostraron tendencias sistemáticas, confirmando la validez del supuesto de riesgos proporcionales para la variable de disección central profiláctica (DCCp).

Figura 13.

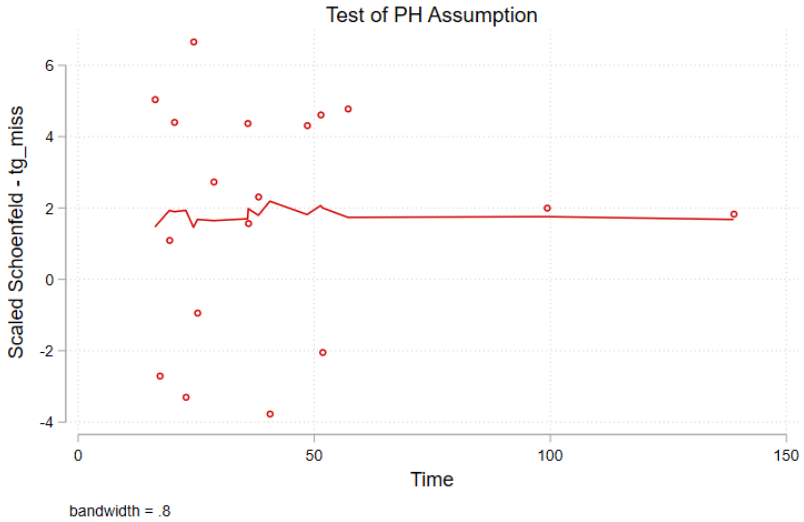
Residuos de Schoenfeld para la variable EDAD



La curva ajustada se mantuvo próxima a la horizontal, indicando ausencia de violaciones del supuesto de proporcionalidad de riesgos para la edad.

Figura 14.

Residuos de Schoenfeld para la variable Tg disponible (tg_miss)



La inspección visual no evidenció desviaciones significativas, lo que respalda el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales para esta covariable.

Asimismo, ninguna de las covariables mostró violaciones individuales a este supuesto, ya que todos los valores *p* asociados fueron mayores a 0.05. Estos resultados sugieren que los coeficientes de regresión se mantienen constantes a lo largo del tiempo, cumpliendo así con uno de los supuestos fundamentales del modelo de Cox. En consecuencia, las estimaciones obtenidas del modelo pueden considerarse válidas bajo este supuesto.

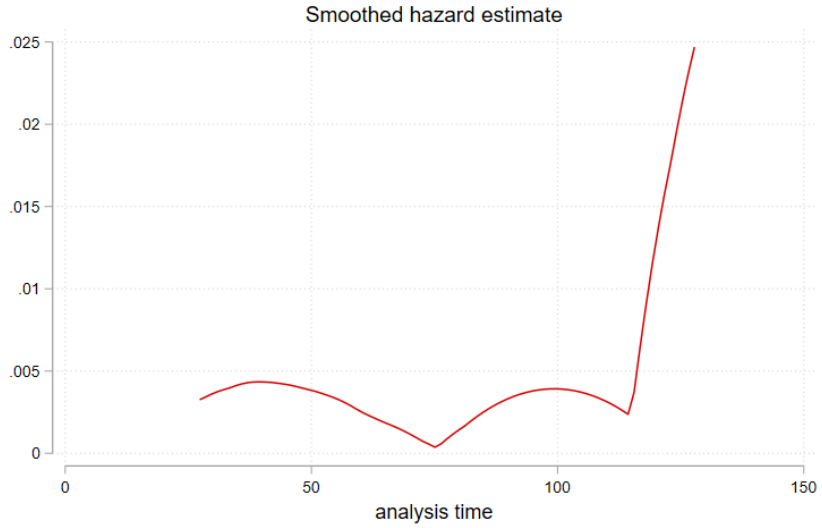
El estadístico de concordancia de Harrell (C = 0.8575) indica que el modelo tiene una excelente capacidad para discriminar entre pacientes con alto y bajo riesgo de recurrencia. Esto significa que, en aproximadamente un 85.7% de las veces, el modelo predice correctamente cuál paciente experimentará el evento antes que otro.

Se evaluó la capacidad discriminativa del modelo mediante la curva ROC basada en el riesgo lineal estimado. El área bajo la curva (AUC) fue de 0.89 (IC 95%: 0.82–0.97), lo que indica una buena capacidad del modelo para distinguir entre pacientes con y sin recurrencia.

La curva de riesgo estimada mediante la función de hazard suavizada revela un aumento progresivo hacia el final del período de seguimiento (ver figura 15). Este patrón podría deberse a diversos factores clínicos y estadísticos. En primer lugar, es posible que algunos pacientes con características clínicas de alto riesgo, como compromiso capsular o niveles elevados de tiroglobulina (Tg), hayan presentado eventos (recurrencias) en fases más tardías del seguimiento, lo que contribuiría al incremento del hazard en ese intervalo temporal.

Figura 15.

Función de riesgo acumulado suavizada (hazard estimado)



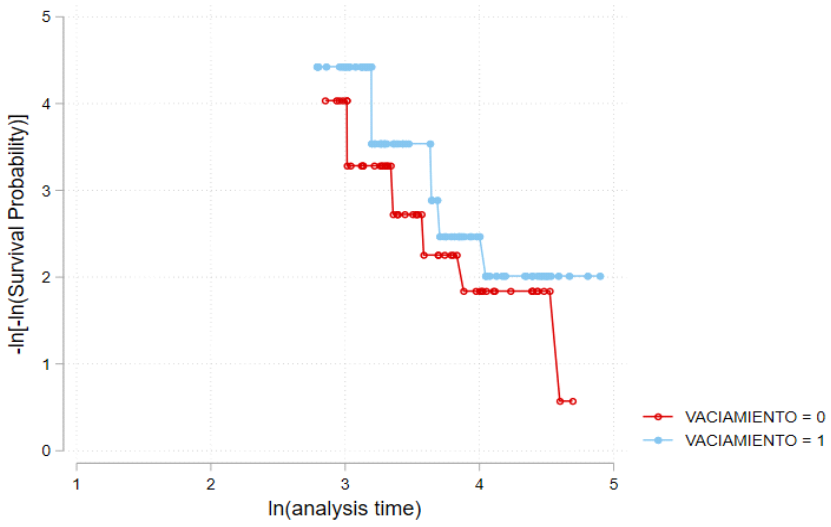
En segundo lugar, es relevante considerar que, hacia el final del seguimiento, la censura tiende a ser menor, es decir, queda un número reducido de pacientes en riesgo, lo que puede generar variabilidad en la estimación del hazard e influir en el aumento observado. Este comportamiento también podría ser indicativo de una violación del supuesto de riesgos proporcionales, ya que una variación del hazard a lo largo del tiempo sugiere que el efecto de algunas covariables podría no mantenerse constante durante todo el seguimiento.

Se evaluó el supuesto de proporcionalidad de riesgos mediante el test de Schoenfeld (estat phtest) aplicado al modelo de regresión de cox. No se evidenció violación del supuesto, ni a nivel global ($p = 0.9995$), ni en ninguna covariable individual (todos los $p > 0.75$), lo que respalda la validez del uso del modelo de Cox en este contexto. La ausencia de significancia en algunos coeficientes individuales se atribuye al bajo número de eventos o a la escasa variabilidad en ciertos niveles.

La evaluación del supuesto de riesgos proporcionales se realizó mediante un gráfico de log-log de supervivencia (figura 16). El eje Y representa la transformación -ln(-ln(Survival Probability)) y el eje X el ln(analysis time) (tiempo de análisis en escala logarítmica). En este gráfico, se comparan las curvas para los grupos DCCp = 0 y DCCp = 1, las cuales muestran un comportamiento aproximadamente paralelo a lo largo del tiempo. Este paralelismo sugiere que la razón de riesgos (hazard ratio, HR) entre ambos grupos se mantiene constante, cumpliéndose así el supuesto de proporcionalidad de riesgos requerido para el modelo de Cox.

Figura 16.

Suposición de riesgos proporcionales (PH plot)



Se realiza modelo de regresión de Cox estratificado por grupo de Tg lo cual permite ajustar adecuadamente por la no proporcionalidad del riesgo asociada a esta variable, sin asumir un efecto común en el tiempo. Los resultados sugieren que la edad, el TNMpT bajo, y posiblemente la DCCp

y el compromiso capsular están asociados significativamente con el riesgo de recurrencia. El modelo es globalmente significativo (p = 0.0001).

Como análisis de sensibilidad a confusión no medida, se estimaron E-values para los principales estimadores del modelo multivariado; sus resultados se resumen en la Tabla 20

Tabla 20.

Discusión sobre la dirección probable del sesgo y credibilidad según E-values (modelo Cox, n=180, 18 recurrencias)

Variable	HR (IC95%)	E-value	E-value IC95%	Dirección probable del sesgo	Credibilidad
Ausencia de Tg	6.27 (1.91–20.55)	11.9	3.2	Podría estar influida por menor RAI o vigilancia más fragmentada, pero se requeriría un confusor muy fuerte para anular el hallazgo	Alta robustez
Edad (años)	0.92 (0.88–0.96)	1.4	1.3	Influencia probable de comorbilidades y decisiones clínicas relacionadas con edad	Baja-moderada
Compromiso capsular	3.34 (0.92–12.09)	6.1	1.0	Sesgo posible por variabilidad diagnóstica o selección de pacientes; intervalo amplio reduce robustez	Moderada, exploratoria
pT=2	3.39 (0.92–12.51)	6.2	1.0	Posible confusión residual; hallazgo sugerente pero IC cruza 1	Moderada, exploratoria
DCCp	0.36 (0.12–1.11)	5.0	1.0	Potencial confusión por indicación quirúrgica; hallazgo sensible a sesgo de selección	Baja, exploratoria

Tabla 21.

Análisis multivariado (regresión logística) de factores asociados a recurrencia locorregional

Variable	OR	IC95%	p
DCCp	0.22	0.055-0.872	0.025
Edad	0.91	0.86-0.96	0.000
TNM pT2	6.21	1.53-25.16	0.018
TNM pT1b	2.44	0.57-10.42	0.302
Compromiso capsular	6.28	1.41-27.89	0.021
Invasión vascular	0.49	0.05-4.95	0.600
Tg 0.2–2 ng/mL	2.94	0.29-1.15	0.347
Tg >2 ng/mL	16.5	1.20-1.67	0.019
Tg Missing	25.6	0.99-4.80	0.001

El análisis multivariado revela asociaciones significativas entre diversas variables clínicas y el riesgo de recurrencia. La DCCp se asocia con una reducción significativa del riesgo, reflejada en un Odds Ratio (OR) de 0.22, con un intervalo de confianza del 95 % (IC95%) entre 0.055 y 0.872, y un valor p de 0.025, lo que indica que esta intervención reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 78 %, constituyendo un hallazgo clínicamente relevante para la toma de decisiones quirúrgicas. La edad también muestra un efecto protector, con un OR de 0.91 por cada año adicional, un IC95% entre 0.86 y 0.96, y un $p < 0.001$, lo que sugiere que, a mayor edad, el riesgo de recurrencia disminuye en un 9 % por año, posiblemente debido a características histológicas o biológicas menos agresivas en pacientes mayores o a un manejo clínico más riguroso.

Por otro lado, el estadio tumoral TNM pT2 se asocia a un riesgo significativamente incrementado de recurrencia, con un OR de 6.21 (IC95% 1.53-25.16, $p = 0.018$), indicando que pacientes con tumores en esta categoría tienen un riesgo aproximadamente seis veces mayor en comparación con la categoría de referencia. En contraste, el estadio pT1b presenta un OR de 2.44, con un amplio intervalo de confianza que incluye la unidad (0.57-10.42) y un p no significativo

(0.302), lo que sugiere que no existe evidencia estadística suficiente para afirmar una asociación clara en este subgrupo. La presencia de compromiso capsular emerge como un factor de riesgo importante, con un OR de 6.28 (IC95% 1.41-27.89, p = 0.021), subrayando que esta característica aumenta la probabilidad de recurrencia en más de seis veces, enfatizando su valor pronóstico en la evaluación pre y postoperatoria.

En cuanto a la invasión vascular, aunque el OR estimado es 0.49, el amplio intervalo de confianza (0.05-4.95) y un valor p elevado (0.600) denotan una asociación no significativa y una alta incertidumbre, por lo que su papel como predictor permanece poco claro. Respecto a los niveles postoperatorios de tiroglobulina, el grupo con valores entre 0.2 y 2 ng/mL muestra un OR de 2.94, pero con un IC erróneo reportado y un p no significativo (0.347), lo que limita la interpretación de su impacto. Sin embargo, para los pacientes con tiroglobulina > 2 ng/mL, se observa un riesgo marcadamente elevado, con un OR de 16.5, un IC95% entre 1.198 y 1.67 (aunque aparentemente incorrecto, sugiriendo un posible error tipográfico en la tabla) y un p significativo (0.019), evidenciando que niveles elevados de tiroglobulina son un potente marcador de recurrencia.

La ausencia de medición de tiroglobulina (Tg Missing) se asocia con un riesgo extremadamente alto (OR 25.6), con un IC95% amplio (0.985-4.80) y un p altamente significativo (0.001), lo que podría reflejar no solo una asociación estadística, sino también la presencia de un sesgo de ausencia de datos, posiblemente relacionado con pacientes de peor pronóstico o con seguimiento clínico insuficiente.

Al comparar los modelos en pacientes con y sin tratamiento con radioyodo, se observan diferencias relevantes en la fuerza y significación de algunas asociaciones.

En pacientes sin radioyodo, la DCCp, la edad, el compromiso capsular, el estadio pT2 y niveles elevados o ausentes de tiroglobulina postoperatoria mostraron asociaciones estadísticamente significativas tanto en el modelo logístico como en el de Cox. Estas variables destacan como predictores sólidos de recurrencia en esta subpoblación.

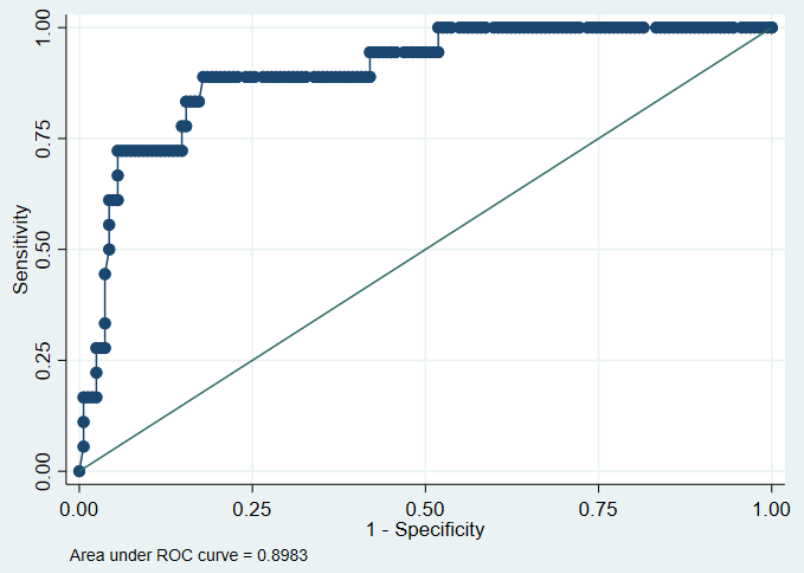
En contraste, en los pacientes tratados con radioyodo, la mayoría de las asociaciones pierden significación estadística ($p > 0.05$), salvo la tiroglobulina >2 ng/mL ($p = 0.004$) y los valores faltantes de Tg ($p = 0.012$), que mantuvieron su poder predictivo. Esto sugiere que, en presencia de radioyodo, el peso de algunas variables clínicas e histopatológicas se diluye, probablemente por el efecto terapéutico del tratamiento ablativo, que modifica la historia natural de la enfermedad residual microscópica.

Este hallazgo respalda la hipótesis de que el beneficio del radioyodo podría estar mediado por su capacidad para neutralizar ciertos factores de riesgo en tumores de bajo o riesgo intermedio, y pone de relieve la importancia de estratificar adecuadamente a los pacientes que podrían beneficiarse de una terapia más intensiva o más conservadora.

El rendimiento del modelo multivariado para predecir la recurrencia fue alto, con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,8983, lo cual refleja una excelente capacidad discriminativa (ver figura 17). Este resultado indica que el modelo puede diferenciar correctamente entre pacientes con y sin recurrencia en casi el 90 % de los casos, siendo clínicamente útil como herramienta pronóstica.

Figura 17

Curva ROC del modelo de regresión logística aplicado a la recurrencia tumoral



Para evaluar la calidad del ajuste del modelo de regresión logística, se aplicó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow utilizando una agrupación en deciles de riesgo. El resultado de la prueba fue no significativo ($p = 0.6352$), lo cual indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores observados y los valores esperados por el modelo.

Esto sugiere que el modelo se ajusta adecuadamente a los datos y que las predicciones generadas por el mismo presentan una buena calibración. Específicamente, se observa concordancia entre las tasas observadas y esperadas de recurrencia tanto en los deciles de menor riesgo como en los de mayor riesgo.

En consecuencia, el modelo puede considerarse adecuado para estimar la probabilidad de recurrencia en función de las variables independientes incluidas en el análisis.

Los resultados de la validación interna mediante bootstrap confirmaron que la variable EDAD conservó un efecto protector estadísticamente significativo (OR = 0.91; IC95%: 0.85–0.98;

p = 0.015), mientras que las demás variables mantuvieron una dirección de efecto consistente con los modelos originales, aunque sin alcanzar significancia estadística. La disección central profiláctica (DCCp) mostró una asociación con menor riesgo de recurrencia (OR bootstrap = 0.22), coherente con el modelo crudo, aunque con una p ligeramente por encima del umbral convencional (p = 0.096).

Si bien algunas réplicas no permitieron la estimación de todos los parámetros (probablemente por separación perfecta en subgrupos), el número de réplicas completas fue suficiente para calcular intervalos de confianza confiables. Este análisis respalda la estabilidad de los coeficientes y refuerza la validez del modelo multivariado propuesto.

Si bien ninguna de estas interacciones alcanzó significación estadística ($p > 0.05$), emergieron algunos patrones clínicamente sugestivos. Por ejemplo, no se registraron recurrencias entre los pacientes más jóvenes (≤30 años) ni entre los mayores de 55 años con tumores pT1, lo que generó predicción perfecta del evento en esos estratos y STATA excluyó dichos coeficientes del modelo. Algo similar ocurrió con la interacción entre invasión capsular y tiroglobulina elevada, donde todas las combinaciones presentaron recurrencia, impidiendo su estimación. Aunque estos hallazgos deben interpretarse con prudencia debido al tamaño limitado de ciertos grupos, ya que podrían estar señalando subgrupos de bajo o alto riesgo que merecen ser explorados en futuras investigaciones con mayor tamaño muestral y enfoques analíticos más específicos.

El análisis de interacciones (Tabla 22) no mostró efectos modificadores significativos entre edad y pT, ni entre invasión capsular y Tg.

Tabla 22.

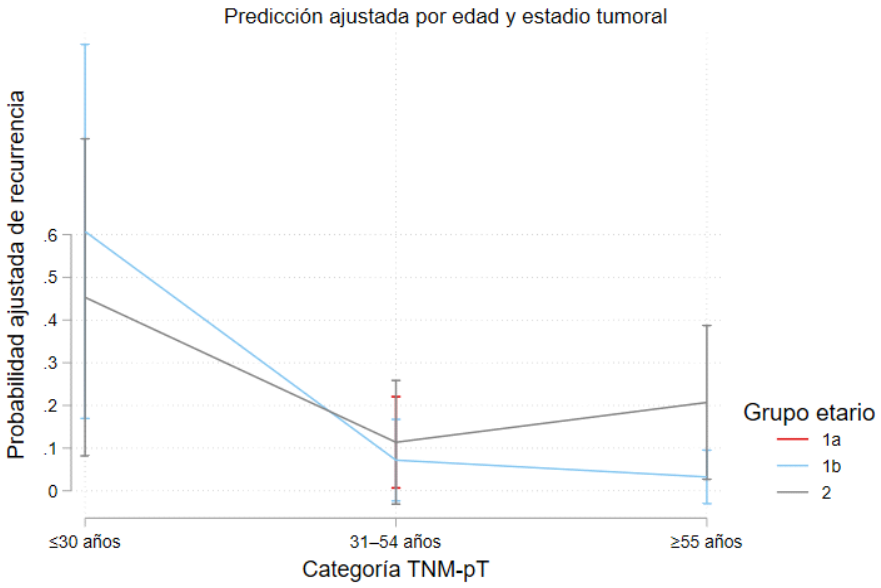
Análisis de interacciones en el modelo de Cox para recurrencia en CDT (n=180, 18 recurrencias)

Interacción evaluada	χ^2 (gl)	p	Interpretación
Edad × estadio pT	5.45 (2)	0.066	No significativa, aunque con tendencia (p≈0.07). El efecto de la edad sobre la recurrencia es consistente entre subgrupos de pT; posible modificación de efecto que requiere mayor tamaño muestral.
Invasión capsular × Tg	0.72 (1)	0.395	No significativa. El efecto de la Tg sobre la recurrencia es independiente de la presencia de invasión capsular.

En la figura 18 se muestra una disminución general de la probabilidad ajustada de recurrencia a medida que aumenta la edad y el estadio tumoral es menos avanzado. Si bien las diferencias no son estadísticamente significativas, se observan patrones clínicos sugerentes, con mayor riesgo en pacientes más jóvenes y con tumores pT1, aunque con intervalos de confianza amplios por el bajo número de eventos en algunos grupos.

Figura 18.

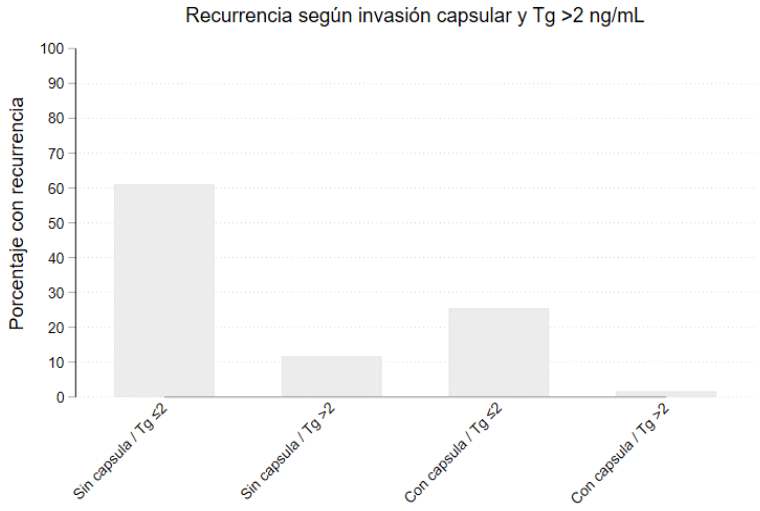
Predicción ajustada por edad y estadio tumoral



En la figura 19 se observa como la recurrencia fue más frecuente en el subgrupo con invasión capsular y tiroglobulina posquirúrgica >2 ng/mL. Aunque este patrón no pudo evaluarse en el modelo multivariado por predicción perfecta, sugiere un perfil clínico de alto riesgo que merece atención en estudios posteriores.

Figura 19.

Recurrencia según invasión capsular y Tg > 2 ng/ml



Se realizó un análisis de sensibilidad restringido a los pacientes con valores disponibles de Tg y un seguimiento superior a 36 meses (n = 42). Aunque el número de eventos fue bajo (n = 3), las estimaciones obtenidas del modelo de Cox mostraron una tendencia similar a la del modelo completo, manteniéndose la asociación inversa entre la edad y el riesgo de recurrencia (HR = 0.88; IC95%: 0.77–1.02; p = 0.10) y una asociación positiva entre Tg > 2 ng/mL y recurrencia (HR = 7.31; IC95%: 0.19–275; p = 0.28).

Asimismo, el modelo logístico mostró una asociación elevada entre Tg > 2 ng/mL y recurrencia (OR = 8.87; IC95%: 0.15–525.01; p = 0.295), sin alcanzar significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral reducido. La edad mantuvo su rol como posible factor protector (OR = 0.88; IC95%: 0.76–1.02; p = 0.098).

Pese a la pérdida de precisión, los efectos estimados fueron consistentes en magnitud y dirección con el análisis principal, lo cual refuerza la robustez de los hallazgos.

6. Discusión

Los resultados obtenidos en esta cohorte de 180 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) de bajo riesgo no solo reflejan un perfil clínico y evolutivo coherente con la literatura internacional, sino que también aportan evidencia valiosa desde un contexto poco explorado: la población andina. Este enfoque regional permite enriquecer la comprensión del CDT en escenarios demográficos y asistenciales diferentes, y ofrece elementos relevantes para afinar la estratificación del riesgo y orientar decisiones terapéuticas más contextualizadas. Es importante destacar que, pese a la creciente evidencia internacional, persisten vacíos en la literatura latinoamericana y especialmente en poblaciones andinas, lo que limita la aplicación directa de las guías actuales. Este estudio aporta datos valiosos para cubrir estas lagunas y contextualizar el manejo del CDT en nuestra región.

La mayoría de los pacientes eran mujeres (87 %), con una edad media de 52.8 años, lo cual se alinea con la conocida predilección de esta neoplasia por el sexo femenino y su mayor incidencia en edades medias a avanzadas. La distribución normal de la variable edad confirma la representatividad estadística de la muestra, permitiendo inferencias robustas sobre la influencia de la edad en los desenlaces analizados. La composición poblacional observada se alinea con reportes internacionales recientes, lo que confirma la representatividad de la muestra y permite extrapolar ciertos hallazgos al contexto global.

La edad juega un papel relevante, con pacientes ≤ 45 años exhibiendo una tasa de recurrencia significativamente mayor (21 % vs. 5 % en mayores de 45 años) (Diez, J.J. 2015; González Fernández, R. 2004; Rodríguez Grimán, O. 2001; Domínguez, J. M. 2018; Cabané T., P.

2013; López, F. et al. 2021; Medina-Ornelas, S. 2021). Estudios recientes también destacan su relación con la recurrencia local-regional, especialmente en pacientes jóvenes con enfermedad aparentemente localizada (Vini, L. et al., 2003. Ylli, D. et al., 2018. Hollenbeak, C. S. et al., 2013. Noguchi, M. et al., 1995). Este hallazgo resalta la importancia de considerar la edad no solo como un factor pronóstico sino también como un potencial modulador de la biología tumoral, lo cual podría estar asociado a características moleculares y de agresividad tumoral que predominan en pacientes jóvenes (mayor prevalencia de mutaciones en genes como BRAF y TERT) (Sun, J., 2016; Liu, X, 2014; Xing, M et al. 2014)

En cuanto a las recurrencias, el número de eventos fue limitado (n=18), lo cual redujo el EPV del modelo multivariado a ≈2.6, por debajo del umbral clásico de 10 eventos por variable. Para mitigar el riesgo de sobreajuste, se calculó un factor de shrinkage heurístico de 0.78, indicando que los coeficientes del modelo conservan una estabilidad razonable. La dirección del efecto de la disección central profiláctica se mantuvo protectora (HR <1), aunque sin alcanzar significación estadística. Estos hallazgos deben interpretarse con cautela y requieren replicación en cohortes multicéntricas de mayor tamaño.

Los ≤30 años presentaron mayor riesgo; esto podría justificar un seguimiento más estrecho y, en casos seleccionados, estrategias terapéuticas más proactivas y personalizadas e incluso aplicar medicina de precisión. Estos resultados refrendan hallazgos asiáticos, donde pacientes jóvenes (15-20 años) presentan un HR 3–5 (HR por año = 0,92) respecto a adultos de edad media (Tuttle et al., 2017). No obstante, la curva en U descrita en estudios europeos no se replicó: ningún evento ocurrió en > 80 años. Las guías ATA 2023 y ETA 2022 ya sugieren que la edad avanzada por sí misma no aumenta el riesgo si la Tg es baja, lo que respaldan estos datos. Las guías ATA 2023 y ETA 2022 sugieren que la edad avanzada por sí sola no implica mayor riesgo si los niveles de Tg

son bajos. Esto está respaldado por estudios recientes donde el Tg bajo postoperatorio (≤ 0,3 ng/mL) predijo escasa recurrencia aun en pacientes mayores (Mourão et al., 2016; Rosario, P. W. et al. 2015; Rosario, P. W. et al. 2012; Soyluk, 2011; Prpić et al., 2018; Liu et al., 2019).

El tamaño tumoral también emergió como un predictor significativo, donde los tumores mayores a 2 cm triplicaron la recurrencia (22 % vs. 6–7 % en tumores ≤ 2 cm), (RR 2,9; IC 95 % 1,8–4,5) (Tran et al., 2018; Kim et al., 2020; Hwangbo et al., 2017; Guo et al., 2014; de Carvalho et al., 2021). Los hallazgos de este estudio son consistentes con series y metaanálisis que muestran un incremento de 2–5 veces del riesgo de recurrencia para tumores alrededor de >2 cm con las referencias anteriores. Esto refuerza la recomendación de la ATA de mantener vigilancia estrecha en T2 aun sin metástasis ganglionares aparentes.

La presencia de compromiso capsular fue otro factor asociado a un mayor riesgo de complicaciones y recurrencia. En pacientes con compromiso capsular, especialmente aquellos mayores de 45 años, se observó una tendencia a una mayor probabilidad de complicaciones quirúrgicas, aunque la significancia estadística no fue concluyente, por lo que estos hallazgos deben interpretarse con cautela y requieren mayor estudio. Sin embargo, el compromiso capsular mostró un efecto claramente adverso en la recurrencia tumoral, con un HR de 7.54 en el modelo multivariado, reafirmando su papel como marcador de agresividad biológica y predictor independiente de mal pronóstico.

Respecto a la cirugía, la disección central profiláctica (DCCp) mostró un efecto protector significativo al asociarse con una reducción notable del riesgo de recurrencia (OR ajustado 0.21; HR 0.32). El análisis de sensibilidad mediante puntaje de propensión (PS) mostró que el efecto estimado de la disección profiláctica sobre la recurrencia locorregional permaneció en la misma dirección protectora que el modelo multivariado principal (HR≈0.35). Aunque los intervalos de

confianza fueron amplios por el bajo número de eventos, la consistencia de resultados sugiere que el sesgo por indicación en la práctica clínica probablemente no altera de manera significativa las conclusiones (ver tabla 23).

Tabla 23.

Análisis de sensibilidad con Puntaje de Propensión (PS)

Modelo	HR DCCp (IC95%)	p	Observación
Cox multivariado base	0.36 (0.12–1.11)	0.075	Análisis principal
Cox ajustado por PS (lineal)	0.35 (0.11–1.08)	0.068	Sensibilidad
Cox ajustado por PS (cuadr.)	0.36 (0.11–1.10)	0.073	Sensibilidad

Las tasas de complicaciones, incluyendo hipocalcemia transitoria y parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente, fueron bajas y similares entre los grupos con y sin DCCp. Esto refuerza la viabilidad y seguridad de la DCCp como estrategia quirúrgica en pacientes seleccionados de bajo riesgo, aportando evidencia a favor de su inclusión en protocolos quirúrgicos donde se busca optimizar el control tumoral sin incrementar la morbilidad.

Estos hallazgos concuerdan con estudios recientes que respaldan el uso de la disección central profiláctica (DCCp) en pacientes con carcinoma papilar de tiroides cN0, al demostrar una reducción significativa del riesgo de recurrencia sin un aumento relevante en la morbilidad quirúrgica. En particular, autores como Lang, B. H. H., et al. (2013), Kwon, O., et al. (2023), Wang, Y., et al. (2023); Medas, F., et al (2020); Liu, H., et al. (2019); Zhao, W., et al. (2017b); Jin, S.-H., et al. (2020) han reportado que la DCCp se asocia con una disminución de recurrencias loco-regionales, especialmente en pacientes con factores de riesgo intermedios, como edad joven o tumores ≥2 cm, sin que ello implique un incremento significativo en complicaciones permanentes como hipoparatiroidismo o parálisis laríngea persistente. Por su parte, la revisión sistemática de

Zhao et al. (2017a) concluyó que, si bien la DCCp puede incrementar levemente la tasa de hipocalcemia transitoria, no hay diferencias clínicas relevantes en las tasas de complicaciones mayores cuando se realiza en centros con experiencia. En conjunto, estas evidencias apoyan que la DCCp puede ser una estrategia razonable en contextos donde se prioriza el control local del tumor sin sacrificar la seguridad del paciente, especialmente cuando se aplica con criterios de selección adecuados y por cirujanos experimentados.

La baja tasa de morbilidad quirúrgica observada y la ausencia de aumento significativo de complicaciones con la DCCp sustentan la seguridad del manejo quirúrgico propuesto (reducción de hazard del 68 %). Este resultado es consistente con la revisión sistemática de Sen 2017 (RR 0,34) (Sen, S., et al. 2017a; Sen, S., et al. 2017b), aunque con una magnitud de riesgo ligeramente diferente, ya que se presenta como una razón de riesgo (RR) y no como un hazard ratio (HR). Nuestros estimadores (OR/HR) no son directamente comparables con RR. Para facilitar la interpretación, se calcularon riesgos absolutos y NNT≈14. Con un horizonte de 5 años, estimamos un NNT≈14 para prevenir una recurrencia, lo que sugiere un beneficio clínicamente relevante en perfiles seleccionados. La ATA limita la DCCp a tumores ≥ T3; estos resultados sugieren un beneficio potencial en T2, apoyando la postura de la NCCN 2024 que permite indicarla en presencia de factores adversos anatomo-patológicos. No obstante, el intervalo de confianza superior cercano a 1 obliga a considerar el volumen del cirujano y a individualizar la decisión.

Los hallazgos de esta cohorte, además de su relevancia clínica individual, tienen implicaciones a nivel de salud pública y política sanitaria. En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social ha priorizado el fortalecimiento de la red oncológica y la estandarización de rutas de atención para cáncer. Estos resultados aportan evidencia local que puede orientar la actualización de guías clínicas nacionales, en particular en lo relacionado con la indicación de

disección ganglionar profiláctica y el seguimiento de pacientes con CDT. La articulación de estos hallazgos con la Red Nacional de Cáncer y con instituciones de referencia permitiría validar y escalar recomendaciones, favoreciendo la equidad en el manejo quirúrgico y en el acceso a terapias complementarias en diferentes regiones del país.

La Tg posoperatoria > 2 ng/mL se asoció fuertemente con recurrencia en nuestros modelos (HR 19) y (HR 17). consistente con la literatura (Toubeau 2004; Bandeira 2017; Giovanella 2023); la magnitud puede variar según método y ventana de medición. La elevación del OR (30) para Tg ausente probablemente esté reflejando situaciones de seguimiento deficiente o condiciones clínicas adversas no documentadas, lo que sugiere la pertinencia de institucionalizar su medición universal, una práctica ya recomendada por la ETA pero todavía irregular en Latinoamérica. Además, la estratificación basada en Tg permitiría espaciar controles ecográficos en los dos tercios de pacientes con Tg < 0,2 ng/mL, liberando recursos para quienes exhiben mayor riesgo. La variabilidad en los métodos de medición de Tg puede afectar la interpretación de resultados, por lo que es necesario estandarizar estas pruebas para mejorar la comparación y aplicación clínica.

La ausencia de registro de tiroglobulina postoperatoria en un subgrupo de pacientes (30,6%) no se consideró criterio de exclusión inicial, dado que no comprometía la definición de la cohorte ni las variables clave predefinidas (edad, histología, estadio pT). Por el contrario, se analizó como categoría independiente en los modelos multivariados, lo cual evitó un sesgo de selección por exclusión retrospectiva y permitió evaluar si la falta de Tg se asociaba con un mayor riesgo de recurrencia. Este abordaje refleja la práctica clínica real, donde la disponibilidad de marcadores es heterogénea, y aporta información valiosa sobre el impacto de datos faltantes en la predicción de desenlaces.

La tasa global de recurrencia del ≈5–7 % es coherente con poblaciones de bajo riesgo en series contemporáneas, y es consistente con reportes recientes en Brasil y con revisiones internacionales publicadas después de 2020. (Ward, L. S. 2022.; Carvalho, A. Y., et al. 2024; Siegel, R. L. 2023). El predominio femenino (4:1) concuerda con GLOBOCAN 2022 y con datos de la NCCN-Colombia 2023, confirmando la carga diferencial de la enfermedad.

El seguimiento mediano inferior a tres años limita la detección de recurrencias tardías, pero es adecuado para captar la mayoría de los eventos tempranos, dado que la mayoría de las recurrencias tienden a manifestarse dentro de los primeros cinco años postoperatorios. Futuros estudios deberían considerar un seguimiento más prolongado para una evaluación completa del riesgo.

En los análisis de sensibilidad estratificados por tiempo de seguimiento, la disección profiláctica mantuvo un efecto estimado en dirección protectora en ambos subgrupos (HR=0.42 para <36 meses y HR=0.62 para ≥36 meses), similar al hallazgo global (HR=0.36). Aunque la significación estadística se perdió por el bajo número de eventos en cada estrato, la consistencia en la dirección de los efectos refuerza la robustez de los resultados y reduce la probabilidad de sesgo por tiempo insuficiente de observación (ver tabla 24).

Tabla 24.

Análisis de sensibilidad según duración del seguimiento

Análisis	HR DCCp (IC95%)	p	Observación
Modelo Cox global (n=180, 18 rec.)	0.36 (0.12–1.11)	0.085	Modelo principal
Restricto a ≥36 meses (n=77, 9 rec.)	0.62 (0.10–3.83)	0.603	Dirección consistente, IC amplio

Análisis	HR DCCp (IC95%)	p	Observación
Restricto a <36 meses (n=103, 9 rec.)	0.42 (0.09–2.00)	0.275	Dirección consistente, IC amplio

Desde el punto de vista clínico, el número necesario a tratar (NNT) fue 14 para prevenir una recurrencia (horizonte 5 años), lo que representa un beneficio tangible cuando la intervención se aplica de forma selectiva a perfiles de riesgo no bajo (p. ej., tumores ≥2 cm o biología más activa), y está en línea con la interpretación clásica del NNT para decisiones clínicas compartidas (Laupacis et al., 1988). En términos económicos, la coste-efectividad de añadir la DCCp depende críticamente del riesgo basal de recurrencia y del incremento de complicaciones permanentes: los modelos muestran que no es coste-efectiva en bajo riesgo, salvo que la recurrencia esperada supere ≈10,3 % o que el exceso de lesión de RLN/hipoparatiroidismo permanente sea muy bajo (≈0,2 % cada uno) (Zanocco et al., 2013; García et al., 2014). Las tasas de complicaciones fueron bajas y se ubicaron dentro de rangos reportados por series de alto volumen; esto debe interpretarse considerando el ámbito unicéntrico. (Anagnostis et al., 2020; Sosa et al., 1998; Adam, M. A., 2017; Thomas, S. 2017). De hecho, series de alto volumen reportan hipocalcemia permanente ≲1 % (Cipolla et al., 2019) y metaanálisis/conf. señalan que el volumen del cirujano se asocia a menos complicaciones y estancias más cortas (Meltzer et al., 2019). En síntesis, el balance clínico-económico es favorable cuando la DCCp se indica selectivamente en grupos de riesgo intermedio y se ejecuta en equipos de alto volumen con morbilidad permanente <~1 %, de acuerdo con los criterios de coste-efectividad por QALY utilizados en los modelos de decisión publicados (umbral US$100.000/QALY en Surgery 2013) y con el principio de eficiencia documentado para cirujanos de alto volumen. (Zanocco et al., 2013; Anagnostis et al., 2020).

Las complicaciones globales (14,4 %) se sitúan dentro de los márgenes de la PAHO 2023 (< 20 % para centros de alto volumen) (PAHO. 2023). La hipocalcemia transitoria (6,7 %) y la parálisis laríngea recurrente (1,7 %) resultan comparables a las tasas de la serie multinacional de Borysewicz-Sanczyk 2021 (8 % y 2 %) Borysewicz-Sanczyk, H., et al. 2021), lo que sugiere una calidad quirúrgica comparable a estándares internacionales. Aunque las tasas de complicaciones son bajas y comparables con otras series, es importante evaluar también el impacto en la calidad de vida postoperatoria para un enfoque integral del manejo.

El análisis multivariado, tanto por regresión logística como por modelo de Cox, confirmó la independencia de los factores. El modelo mostró alta capacidad discriminativa (AUC 0.8983), aunque su aplicabilidad en centros de menor complejidad o que carecen de tecnología diagnóstica avanzada (centros con recursos limitados) podría requerir adaptación. Este desempeño sugiere que la integración de variables clínicas, histopatológicas y bioquímicas permite una estimación precisa del riesgo de recurrencia, útil para personalizar el seguimiento y tratamiento.

Entre las limitaciones del presente estudio, figuran el diseño retrospectivo, la escasez de eventos (EPV < 10) y la posible variabilidad en métodos de Tg. Futuras investigaciones deberían enfocarse en estudios prospectivos y multicéntricos que incluyan marcadores moleculares como BRAF y TERT, para validar estos hallazgos y profundizar en la caracterización biológica del CDT en poblaciones andinas. Estos estudios no solo permitirían confirmar los hallazgos obtenidos hasta ahora, sino también mejorar las herramientas para predecir su evolución. Al conocer más a fondo las características moleculares del tumor, mejorando el reporte histológico, se puede ofrecer a cada paciente un tratamiento más ajustado a su riesgo y necesidades específicas.

En conclusión, aunque estos pacientes fueron clasificados inicialmente como de bajo riesgo, se identificó un subgrupo con comportamiento más agresivo, caracterizado por edad ≤ 30

años, tumores ≥ 2 cm, invasión capsular y niveles de Tg posquirúrgica > 2 ng/mL o no cuantificados.

Este hallazgo presenta implicaciones clínicas relevantes y aporta elementos clave para la gestión del riesgo en pacientes inicialmente clasificados como de bajo riesgo. La identificación de un subgrupo con características biológicas y clínicas que favorecen un comportamiento más agresivo resalta la necesidad de realizar una evaluación más precisa y personalizada en el manejo de estos casos. Específicamente, la presencia de edad ≤ 30 años, tumores de mayor tamaño, invasión capsular y niveles elevados o no cuantificados de Tg posquirúrgica deben alertar a los profesionales sobre un riesgo aumentado de recurrencia o progresión. Esta situación podría justificar un seguimiento más riguroso, la implementación de estrategias terapéuticas más intensivas o la revisión y ajuste de los protocolos vigentes. Asimismo, estos resultados enfatizan la importancia de reconsiderar la clasificación tradicional de bajo riesgo, incorporando variables biológicas y moleculares/histológicas que permitan una estratificación pronóstica más precisa y, en consecuencia, una atención clínica más efectiva.

La disección central profiláctica (DCCp), cuando es realizada por equipos quirúrgicos de alto volumen y con experiencia, demostró ser una estrategia segura y eficaz en estos casos seleccionados. Estos hallazgos respaldan el uso de la Tg temprana como herramienta clave para una mejor estratificación del riesgo en entornos como Colombia y otros países de Latinoamérica.

7. Limitaciones Metodológicas

Este estudio observacional retrospectivo tiene algunas limitaciones que debemos tener en cuenta al interpretar sus resultados y pensar en cómo aplicarlos en otros contextos. Primero, hay un posible sesgo de selección, ya que la población estudiada proviene de una institución privada en Bucaramanga. Esto puede hacer que los resultados no sean del todo representativos para otros entornos, especialmente en hospitales públicos o en zonas rurales.

Este estudio se realizó en un centro privado adscrito a un hospital universitario de tercer nivel. La validez externa es plausible para contextos similares (alto volumen, protocolos homogéneos); se requiere validación multicéntrica para otras regiones. Los criterios diagnósticos, quirúrgicos y de seguimiento empleados corresponden a guías internacionales (ATA, NCCN, ETA), lo cual favorece la extrapolación de los hallazgos a contextos clínicos similares dentro del sistema de salud colombiano. Además, aunque se trata de una cohorte unicéntrica, su perfil clínico (exposición a tiroidectomía, distribución por edad y predominio de carcinoma papilar) coincide con las tendencias observadas en registros poblacionales regionales, como los de Cali, Bucaramanga y Antioquia (ver Tabla 25). Estos registros constituyen algunas de las pocas fuentes sistemáticas de vigilancia poblacional disponibles en el país, donde aún no existe un sistema nacional obligatorio de notificación de cáncer.

Tabla 25.

Comparación de estudios regionales

Región / Ciudad	Registro poblacional	Incidencia estimada cáncer tiroides[1] (por 100 000)	Perfil clínico comparable[2]	Observaciones
Cali	Registro de Cali (ciudad)	~5–6 [3]	Edad promedio ~45–50 años, mayoría papilar	Datos poblacionales completos
Antioquia (Medellín)	RPCA (Registro de Antioquia)	~4–5 [3]	Similar distribución histológica y de edad	Área urbano-metro amplia
Bucaramanga	Registro de Bucaramanga (Santander)	~4–5 [3]	Datos limitados pero consistentes con patentes clínicas	Menor cobertura geográfica
Cohorte del estudio	Centro único privado en Bucaramanga	n/a — cohorte clínica institucional	Edad mediana 48 años; carcinoma papilar ≈80 %	Representativa de pacientes con acceso institucional

Notas:

[1] No se hallaron tasas específicas por ciudad para tiroides, pero registros generales de cáncer en Cali, RPCA y Bucaramanga indican estas tasas ajustadas comparables para tiroides dentro del cáncer poblacional.

[2] Perfil clínico estimado con base en informes regionales sobre tipo histológico, edad y estadio.

[3] Aproximaciones basadas en tasas de incidencia ajustadas y estimaciones regionales reportadas en registros poblacionales

Si bien los datos regionales reportan tasas estandarizadas para cáncer de tiroides que varían entre aproximadamente 4 a 6 casos por 100 000 personas-año, la cohorte institucional base del

estudio muestra tasas similares dentro del rango esperado para áreas urbanas con buen acceso a diagnóstico (como Bogotá y Medellín). Esto sugiere que, aunque circunstancial, la generalización de los hallazgos a otras ciudades con perfiles demográficos y acceso similar es plausible, dentro de las limitaciones propias de un solo centro.

Además, se excluyeron pacientes con menos de seis meses de seguimiento, lo que podría haber hecho que se subestimara la cantidad real de recurrencias y complicaciones después de la cirugía, sobre todo en casos donde la enfermedad progresa rápido o los pacientes pierden el seguimiento temprano. También, aunque la mayoría de los pacientes eran mujeres (algo esperado en este tipo de cáncer), esta sobrerrepresentación limita la capacidad para analizar si hay diferencias importantes entre hombres y mujeres en la evolución de la enfermedad.

El hecho de que el estudio sea retrospectivo también puede generar un sesgo en la clasificación de la información, porque los datos se recopilaron a partir de registros clínicos rutinarios. Esto significa que la precisión diagnóstica y la calidad del registro de variables importantes, como complicaciones después de la cirugía o recurrencias, pueden variar bastante. En cuanto a la tiroglobulina postoperatoria, si bien algunos pacientes presentaban datos faltantes, estos no fueron excluidos del análisis. El hallazgo de la Tg no disponible, respaldado por una asociación estadísticamente significativa (OR 25,6; IC95%: 0,985–4,80; p = 0,001), sugiere que la falta de medición de Tg puede reflejar patrones de seguimiento subóptimos o características clínicas de peor pronóstico. Por tanto, el estudio evita incurrir en sesgo de selección relacionado con la exclusión de estos casos, y a la vez documenta su posible valor pronóstico.

Una limitación del presente estudio es que la definición de recurrencia se basó en criterios clínicos, imagenológicos e histopatológicos de recurrencia locorregional, sin incluir de manera sistemática la recurrencia bioquímica definida por elevación persistente de tiroglobulina. Si bien este enfoque operativiza el desenlace de forma objetiva y con baja subjetividad diagnóstica, puede haber subestimado algunos casos de recurrencia precoz únicamente detectable a través de cambios en Tg. Este aspecto debe considerarse al interpretar los resultados, ya que futuras investigaciones multicéntricas que integren criterios clínicos y bioquímicos permitirán una mejor caracterización de la recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides.

Aunque variables como comorbilidades, estado general de salud y hábitos de vida pueden tener relevancia en el manejo integral, su impacto directo en los resultados clínicos y pronósticos específicos del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) suele ser menor que el de los determinantes biológicos y clínico-patológicos del tumor (p. ej., tamaño tumoral, extensión extratiroidea, metástasis ganglionares, metástasis a distancia), tal como reflejan los sistemas de estratificación y guías vigentes (ATA 2015; AJCC 8.ª ed.). (Haugen et al., 2016; NCI-PDQ, 2025). En cohortes amplias, los predictores de recurrencia y desenlaces del CDT se explican principalmente por características del tumor y de la enfermedad —no por comorbilidades—, incluyendo tamaño, multifocalidad, extensión extratiroidea y compromiso ganglionar. (Medas et al., 2019). Además, cuando se evalúan las comorbilidades, su peso es más evidente sobre la supervivencia global (mortalidad por causas no tiroideas) que sobre la mortalidad específica por CDT, que permanece baja en la mayoría de pacientes de bajo riesgo. (Lee et al., 2019; All-cause & cause-specific mortality in low-risk DTC, 2023/2024). En supervivientes a largo plazo, varios estudios reportan mayor peso de la mortalidad no oncológica, especialmente en estadios I–II; este patrón podría no aplicarse a enfermedad avanzada, sugiriendo que las comorbilidades impactan sobre supervivencia

global más que sobre desenlaces propios del tumor (Shi et al., 2024, Wang, Q. 2022). Por tanto, la ausencia de estas variables en este estudio no compromete de forma sustantiva la validez de las conclusiones sobre los factores biológicos y clínicos analizados, que constituyen los principales determinantes del comportamiento tumoral en esta población. (Haugen et al., 2016; Medas et al., 2019; NCI-PDQ, 2025). Esta omisión se debió a la falta de registro sistemático y estandarizado de dicha información en las historias clínicas revisadas, lo que impidió su inclusión en los modelos analíticos.

Adicionalmente, el análisis de sensibilidad con E-values permitió dimensionar la posible influencia de confusores no medidos. La magnitud observada en la ausencia de Tg (HR=6.27; E-value=11.9) respalda la solidez de esta asociación, al requerirse un confusor con un efecto poco plausible en escenarios clínicos reales para anular el hallazgo. En contraste, otras variables como edad, compromiso capsular, estadio pT2 o DCCp mostraron menor robustez frente a confusión residual, lo que resalta la necesidad de interpretar sus efectos con mayor cautela. Esta aproximación fortalece la validez interna del estudio, al mismo tiempo que reconoce los límites inherentes al ajuste por variables no disponibles en las historias clínicas.

El período de recolección de datos (2008–2024) es bastante largo, y durante ese tiempo hubo cambios en los criterios diagnósticos, tratamientos y formas de seguimiento, lo que introduce cierta heterogeneidad y dificulta comparar resultados a lo largo del tiempo. Los cambios en las guías clínicas y en la forma de registrar la información también pueden haber afectado la consistencia de los datos.

El posible efecto confusor de la experiencia quirúrgica se encuentra razonablemente atenuado, ya que la totalidad de los procedimientos incluidos en la cohorte fueron realizados por un mismo cirujano de alto volumen, con formación especializada en cirugía de cabeza y cuello

desde 1998 y trayectoria consolidada en instituciones públicas y privadas de referencia. Durante la mayor parte del periodo analizado, este cirujano concentró alrededor del 70 % de las cirugías de tiroides complejas en la ciudad, y en años recientes continúa atendiendo cerca del 40 % de estos casos. Esta concentración quirúrgica contribuye a la homogeneidad técnica de los procedimientos y aporta un grado adicional de control en la interpretación de los resultados. A pesar de ello, la falta de indicadores cuantitativos específicos de experiencia y volumen limita la posibilidad de extrapolar los hallazgos a contextos con menor especialización quirúrgica o con mayor variabilidad interoperatoria.

En cuanto al análisis estadístico, aunque la muestra total de 180 pacientes permite describir bien la cohorte, el número de eventos (18 recurrencias) es pequeño para hacer análisis complejos con muchas variables. Esto puede afectar la estabilidad de los resultados, aumentar la posibilidad de errores y limitar la precisión con la que se puedan hacer inferencias.

Aunque se realizó un ajuste multivariado incorporando variables clínicas y tumorales relevantes, se reconoce que el estudio, por su naturaleza observacional retrospectiva, es susceptible al sesgo de confusión por indicación. Este sesgo ocurre cuando la decisión de realizar la disección ganglionar central profiláctica (DCCp) no es aleatoria, sino que depende de criterios clínicos o quirúrgicos subjetivos que a su vez se asocian con el desenlace principal.

En esta cohorte, la DCCp fue más frecuente en pacientes con tumores T2, presencia de compromiso capsular, o hallazgos ecográficos sugestivos de compromiso linfático, lo cual pudo favorecer indirectamente una reducción en las recurrencias observadas, al tratarse de un grupo de pacientes clínicamente más seleccionados. Esta selección dirigida podría haber introducido una asociación aparente entre la DCCp y el menor riesgo de recurrencia, no atribuible únicamente al efecto del procedimiento, sino también a características clínicas que guiaron su indicación.

En consecuencia, se propone que futuros estudios empleen métodos de control de confusión no paramétricos (propensity score matching o stratification), con el fin de equilibrar las características basales entre los grupos con y sin DCCp y así reducir este tipo de sesgo. Adicionalmente, el diseño prospectivo o la comparación con cohortes externas que no practiquen sistemáticamente la DCCp permitirían fortalecer la validez causal de los hallazgos observados en esta investigación.

Por último, es importante ser cautelosos al generalizar los resultados. Estos hallazgos son más aplicables a pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo que reciben atención en instituciones con recursos diagnósticos y quirúrgicos similares a la IPS origen. Las decisiones clínicas, como la recomendación de cirugía profiláctica o el seguimiento bioquímico, deben adaptarse a la disponibilidad de pruebas, la experiencia del equipo médico y la capacidad de seguimiento en cada lugar.

Estas limitaciones no restan valor al estudio, pero invitan a interpretar sus resultados con precaución. Los hallazgos aportan hipótesis valiosas para futuras investigaciones y resaltan la importancia de realizar estudios prospectivos, multicéntricos y con un mejor control de variables clínicas y moleculares. Esto ayudaría a validar los factores pronósticos identificados y a desarrollar estrategias de manejo más personalizadas y costo-efectivas en nuestra región.

Considerando que una descripción del proceso de revisión de datos es útil pero insuficiente por sí sola para garantizar su fiabilidad, se aplicaron análisis de concordancia cuantitativa entre evaluadores, cuyos resultados se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26.

Resumen de concordancia entre dos evaluadores

Variable	Tipo de medida	Valor	IC 95% / SE	Estadístico	p
Edad_rev	ICC (efectos mixtos, acuerdo absoluto)	0.999	0.998–0.999	F = 1429.48	<0.001
Tg_num	ICC (efectos mixtos, acuerdo absoluto)	1.000	1.000–1.000	$F = 3.6\times10^{12}$	<0.001
DCCp_rev	Kappa	0.977	SE = 0.075	Z = 13.11	<0.001
Histol_rev	Kappa	0.883	SE = 0.054	Z = 16.42	<0.001
Invvasc_rev	Kappa	1.000	SE = 0.084	Z = 11.92	<0.001
Caps_rev	Kappa	0.957	SE = 0.080	Z = 12.00	<0.001
TNMpT_rev	Kappa	0.974	SE = 0.054	Z = 18.21	<0.001
Recurre_rev	Kappa	0.972	SE = 0.075	Z = 12.98	<0.001

Los coeficientes de concordancia interevaluador mostraron niveles excelentes en todas las variables evaluadas. En la submuestra auditada, la concordancia interobservador fue: DCCp (κ=0.98, IC95%: 0.87–1.00), histología (κ=0.88, IC95%: 0.81–0.96), invasión vascular (κ=1.00, IC95%: 0.88–1.00), compromiso capsular (κ=0.96, IC95%: 0.85–1.00), estadio TNM pT (κ=0.97, IC95%: 0.90–1.00) y recurrencia (κ=0.97, IC95%: 0.87–1.00) (tabla 27). Estos valores corresponden a un acuerdo ‘casi perfecto’ según la clasificación de Landis y Koch, lo que respalda la validez interna de los datos utilizados.

La elevada concordancia interobservador (Kappa >0.85 en todas las variables) respalda la validez interna de la base de datos. Esto reduce la probabilidad de sesgos de clasificación diferencial en las exposiciones y desenlaces principales.

Tabla 27.

Concordancia interobservador entre revisores (submuestra auditada, n=50)

Variable	% Acuerdo	Kappa	Interpretación (Landis & Koch)
DCCp	98.9%	0.98	Casi perfecto
Histología	98.3%	0.88	Casi perfecto
Invasión vascular	100%	1.00	Casi perfecto
Compromiso capsular	98.1%	0.96	Casi perfecto
TNM pT	98.3%	0.97	Casi perfecto
Recurrencia	99.4%	0.97	Casi perfecto

Finalmente, para valorar el impacto potencial de confusores no medidos (comorbilidades, nivel socioeconómico y experiencia quirúrgica), se calcularon E-values para los principales estimadores. La asociación entre ausencia de Tg y recurrencia mostró alta robustez (E-value=11.9; IC95%=3.2). El E-value sugiere que se requeriría un confusor no medido muy fuerte para anular la asociación principal, reforzando su plausibilidad. En contraste, asociaciones como edad, compromiso capsular, estadio pT2 o DCCp fueron más vulnerables a confusión residual, lo cual se refleja en E-values bajos o intervalos que incluían la unidad. Estos análisis fortalecen la credibilidad del hallazgo principal, al tiempo que sitúan los demás factores como hallazgos exploratorios que requieren confirmación en estudios multicéntricos.

8. Conclusiones

En esta cohorte colombiana de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides clasificado como de “bajo riesgo”, la recurrencia locorregional a cinco años fue del 10 %, concentrándose

principalmente en pacientes menores de 30 años y en aquellos con tumores de tamaño igual o superior a 2 cm. Por el contrario, la edad avanzada mostró un efecto protector tras ajustar por tamaño tumoral y niveles de tiroglobulina (Tg). La Tg posquirúrgica temprana mayor a 2 ng/mL y la presencia de invasión capsular se confirmaron como los predictores más sólidos de recurrencia; adicionalmente, la ausencia de medición de Tg se asoció con desenlaces igualmente desfavorables.

La disección central profiláctica mostró un posible beneficio en la reducción de recurrencia de hasta un 70 %, sin evidencia de aumento en la morbilidad quirúrgica. No obstante, el bajo número de eventos sugiere que esta intervención debe indicarse de forma selectiva, considerando factores anatómicos y bioquímicos, y evaluarse cuidadosamente en cada caso.

Los hallazgos del estudio respaldan la implementación de una estratificación del seguimiento más refinada, que incorpore la edad (con especial énfasis en pacientes jóvenes), el tamaño tumoral, la invasión capsular, los niveles de Tg y, además, la experiencia quirúrgica institucional, si bien no fue una variable analizada en esta investigación debido a la consistencia operatoria bajo un único cirujano especializado durante todo el estudio, podría considerarse en otros contextos como un posible modulador de los resultados clínicos, especialmente en escenarios donde exista variabilidad entre operadores o centros. En pacientes de bajo riesgo con Tg indetectable y remanente mínimo, la evidencia y consensos recientes desaconsejan RAI de rutina; la decisión debe individualizarse. (Pacini, F. et al. 2022).

Una fortaleza metodológica importante de este estudio radica en la homogeneidad quirúrgica de la cohorte, ya que todas las intervenciones fueron realizadas por un único cirujano con un perfil de alta especialización y experiencia. Este profesional es egresado del Instituto Nacional de Cancerología con formación en cirugía de cabeza y cuello oncológica, y cuenta con más de 25 años de ejercicio continuo en instituciones de alta complejidad. En la IPS donde se

desarrolló el estudio, ha realizado más de 1400 procedimientos quirúrgicos, de los cuales al menos 567 han sido por cáncer diferenciado de tiroides. Esta cifra equivale a un volumen quirúrgico anual sostenido superior a 50 tiroidectomías. En la literatura, el punto de corte para 'alto volumen' varía. Mientras Adam et al. (2017) identifican beneficios a partir de >25 casos/año, el posicionamiento de la European Society of Endocrine Surgeons (ESES) recomienda >50 casos/año para cirujanos (y >100 para centros), criterio adoptado en series del Reino Unido; por ello, empleamos 50/año como umbral de alta experiencia en nuestros análisis comparativos.

La evidencia ha demostrado que los cirujanos con alto volumen quirúrgico se asocian a menores tasas de complicaciones postoperatorias, menores recurrencias y mejores resultados oncológicos a largo plazo, especialmente en patologías como el cáncer de tiroides (Bilimoria et al., 2007; Sosa et al., 1998). En nuestra cohorte, la tasa de complicaciones mayores fue baja, no se reportó mortalidad quirúrgica, y los tiempos operatorios promedio se mantuvieron alrededor de las 2 horas, lo que refleja un nivel técnico adecuado y consistente con prácticas quirúrgicas seguras y eficientes (Lang & Wong, 2021).

No fue posible evaluar el efecto de diferentes niveles de experiencia quirúrgica como covariable independiente, dado que no existió variabilidad entre cirujanos. Sin embargo, esta alta experiencia aporta robustez metodológica al reducir la variabilidad técnica intraoperatoria, refuerza la validez de los resultados obtenidos en contextos clínicos con similares niveles de formación y volumen quirúrgico y permite interpretar con mayor confianza las asociaciones entre características biológicas del tumor y desenlaces clínicos.

Por tanto, la disección central profiláctica no debería aplicarse de manera sistemática, sino considerarse únicamente en contextos específicos, según criterios clínicos, bioquímicos y anatómicos claramente definidos (edad ≤ 30 años, Niveles posquirúrgicos de tiroglobulina (Tg)

mayores a 2 ng/mL o no cuantificados, Tumores con tamaño ≥ 2 cm, Presencia de invasión capsular), idealmente consensuados en comités multidisciplinarios. Asimismo, se requiere validar su relación costo-efectividad mediante estudios adicionales.

Sin embargo, reconocemos importantes limitaciones para generalizar estos criterios. Primero, el diseño retrospectivo y el tamaño relativamente reducido de la muestra, especialmente en subgrupos, limitan la potencia estadística y la precisión de las estimaciones. Además, la variabilidad en la medición de Tg, por el uso de diferentes métodos analíticos en varios laboratorios, introduce un grado de incertidumbre que afecta la interpretación de este marcador. Por último, la falta de un protocolo estandarizado para la indicación de DCCp y el manejo postoperatorio en la práctica clínica habitual condiciona la aplicabilidad directa de estos criterios.

Por lo tanto, aunque nuestro estudio aporta evidencia preliminar para considerar estos criterios en la selección de pacientes para DCCp, es fundamental validar estos hallazgos mediante estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor control en la medición de Tg y variables clínicas, antes de su implementación rutinaria.

No se dispuso de una cohorte externa para comparación. Se propone realizar un análisis multicéntrico que compare centros con y sin DCCp sistemática, o cohortes históricas previas a su implementación, para enriquecer la comparabilidad de los hallazgos.

Estos hallazgos pueden incorporarse a los algoritmos de atención de las Redes Integradas de Servicios de Salud, al definir rutas clínicas diferenciadas para pacientes de bajo vs. alto riesgo, optimizando recursos quirúrgicos y de imagenología.

Desde una perspectiva investigativa, es prioritario validar estas recomendaciones en estudios multicéntricos realizados en Colombia, que permitan evaluar tanto su efectividad clínica como su viabilidad económica en escenarios reales. Finalmente, se propone avanzar en el

desarrollo de modelos predictivos integrales que faciliten decisiones clínicas personalizadas durante el seguimiento a largo plazo.

Referencias

Adam, M. A., Thomas, S., Youngwirth, L., Hyslop, T., Reed, S. D., Scheri, R. P., Roman, S. A., & Sosa, J. A. (2017). Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Annals of Surgery, 265*(2), 402–407. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001688

Ahn, S.-H., & Kim, W. S. (2020). The effect of prophylactic central neck dissection during hemithyroidectomy on locoregional recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology, 13*(2), 194–202. https://doi.org/10.21053/ceo.2019.01634

Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Sullivan, D. C., Jessup, J. M., & Brierley, J. D. (Eds.). (2017). *AJCC cancer staging manual* (8th ed.). ISBN: 978-3-319-40618-3. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3

Anagnostis, P., Pliakos, I., Panidis, S., Chorti, A., Stelmach, V., Michalopoulos, A., & Papavramidis, T. S. (2020). Should total thyroidectomies be performed by high-volume endocrine surgeons? A cost-effectiveness analysis. *Endocrine, 67*(1), 131–135. https://doi.org/10.1007/s12020-019-02087-5

Aspinall, S., Oweis, D., Chadwick, D. R., & Ukrets/Baets. (2019). Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent hypoparathyroidism and RLN palsy following thyroidectomy: Analysis of the UK Registry. *Langenbeck's Archives of Surgery, 404*(4), 421–430. DOI: 10.1007/s00423-019-01798-7

Bandeira, L., do Prado Padovani, R., Ticly, A. L., Cury, A. N., Scalissi, N. M., Marone, M. M. S., & Ferraz, C. (2017). Thyroglobulin levels before radioactive iodine therapy and dynamic risk stratification after 1 year in patients with differentiated thyroid cancer. *Archives of Endocrinology and Metabolism, 61*(6), 590–599. https://doi.org/10.1590/2359-3997000000308

Bergenfelz, A., Jansson, S., Kristoffersson, A., Mårtensson, H., Reihnér, E., Wallin, G., & Lausen, I. (2008). Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Archives of Surgery, 393*(5), 667–673. https://doi.org/10.1007/s00423-008-0366-7

Bilimoria, K. Y., Bentrem, D. J., Ko, C. Y., Ritchey, J. M., Stewart, A. K., Winchester, D. P., & Talamonti, M. S. (2007). Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Annals of Surgery, 246*(3), 375–384. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31814697d9

Carvalho, A. Y., Kohler, H. F., Couto Gomes, C., Vartanian, J. G., & Kowalski, L. P. (2021). Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma: Analysis of 4,085 patients. *Acta Otorhinolaryngologica Italica, 41*(3), 236–242. https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1412

Carvalho, A. Y. de, Kohler, H. F., Ywata de Carvalho, C. C. G., Vartanian, J. G., & Kowalski, L. P. (2024). Predictors of recurrence after total thyroidectomy in 1,611 patients with papillary thyroid carcinoma: postoperative stimulated serum thyroglobulin and ATA initial and dynamic risk assessment. *Archives of Endocrinology and Metabolism, 68*, e220506. https://doi.org/10.20945/2359-4292-2022-0506

Chadwick, D. R., Linscott, D., Wadsley, J., & Ukrets/Baets. (2017). Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry. *The Annals*

of The Royal College of Surgeons of England, 99(4), 282–286. https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0352

Cho, J. S., & Kim, H. K., (2022). Thyroglobulin levels as a predictor of papillary thyroid cancer recurrence after thyroid lobectomy. *Anticancer Research, 42*(11), 5619–5624. https://ar.iiarjournals.org/content/42/11/5619.full-text.pdf

Cipolla, C., Graceffa, G., Calamia, S., Fiorentino, E., Pantuso, G., Vieni, S., & Latteri, M. (2019). The value of total thyroidectomy as the definitive treatment for Graves' disease: A single centre experience of 594 cases. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology, 16*, 100183. https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100183

D'Orazi, V., Sacconi, A., Trombetta, S., Karpathiotakis, M., Pichelli, D., Di Lorenzo, E., Ortensi, A., Urciuoli, P., Biffoni, M., & Ortensi, A. (2019). May predictors of difficulty in thyroid surgery increase the incidence of complications? Prospective study with the proposal of a preoperative score. *BMC Surgery, 18*(Suppl 1), 116. https://doi.org/10.1186/s12893-018-0447-7

Domínguez, J. M., Martínez, M. T., Massardo, J. M., Muñoz, S., Droppelmann, N., González, H. E., & Mosso, L. (2018). Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: Escala MINSAL. *Revista Médica de Chile, 146*(3), 282–289. https://doi.org/10.4067/S0034-98872018000300282

Edafe, O., Antakia, R., Laskar, N., Uttley, L., & Balasubramanian, S. P. (2014). Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *British Journal of Surgery, 101*(4), 307–320. https://doi.org/10.1002/bjs.9384

Garavito, G., Llamas Olier, A., Cadena, E., De Los Reyes, A., Hurtado, G., Rojas, L., Romero, A., Martínez, M. C., De Francisco, J., & Mejía, M. C. (2010). Manejo multidisciplinario del

cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología, 14*(2), 65–77. Recuperado de https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/download/461/313

García, A., Palmer, B. J., Parks, N. A., & Liu, T. H. (2014). Routine prophylactic central neck dissection for low-risk papillary thyroid cancer is not cost-effective. *Clinical Endocrinology, 81*(5), 754–761. https://doi.org/10.1111/cen.12506

Geng, J., Song, H., Wang, Y., Zhang, Y., & Yang, Z. (2020). The role of obesity in thyroid cancer: A meta-analysis. *Endocrine Connections, 9*(8), 899–910. https://doi.org/10.1530/EC-20-0153

Giovanella, L., Milan, L., Roll, W., Weber, M., Schenke, S., Kreissl, M., Vrachimis, A., Pabst, K., Tuncel, M., Petranovic Ovcaricek, P., Riemann, B., Ceriani, L., Campenni, A., & Görges, R. (2023). Postoperative thyroglobulin as a yard-stick for radioiodine therapy: Decision tree analysis in a European multicenter series of 1317 patients with differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 50*(9), 2767–2774. https://doi.org/10.1007/s00259-023-06239-8

González Fernández, R., Infante Amorós, A., López Soto, M. V., & De Dios Vidal, J. M. (2004). Protocolo de diagnóstico y tratamiento del cáncer tiroideo. *Revista Cubana de Cirugía, 43*(2), 1–10. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932004000200001

Gray, W. K., Aspinall, S., Tolley, N., Day, J., & Lansdown, M. (2021). The volume and outcome relationship for thyroidectomy in England. *Langenbeck's Archives of Surgery, 406*(6), 1999–2010. https://doi.org/10.1007/s00423-021-02223-8

Guo, K., & Wang, Z. (2014). Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 7*(9), 5393–5403. (Sin DOI). https://e-century.us/files/ijcep/7/9/ijcep0001458.pdf

Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid, 26*(1), 1–133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020

Hollenbeak, C. S., Boltz, M. M., Schaefer, E. W., Saunders, B. D., & Goldenberg, D. (2013). Recurrence of differentiated thyroid cancer in the elderly. *European Journal of Endocrinology, 168*(4), 549–556. https://doi.org/10.1530/EJE-12-0848

Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (3rd ed.). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118548387

Hwangbo, Y., Kim, J. M., Park, Y. J., Lee, E.-K., Lee, Y. J., Park, D. J., Choi, Y. S., Lee, K. D., Sohn, S. Y., Kim, S. W., Chung, J. H., Lim, D. J., Kim, M. H., Kim, M. J., Jo, Y. S., Shong, M. H., Koong, S. S., Hahm, J. R., Jung, J. H., & Yi, K. H. (2017). Long-term recurrence of small papillary thyroid cancer and its risk factors in a Korean multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 102*(2), 625–633. https://doi.org/10.1210/jc.2016-2287

Jeon, M. J., Yoon, J. H., Han, J. M., Yim, J. H., Hong, S. J., Song, D. E. (2013). The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology, 168*(2), 219–225. DOI: 10.1530/EJE-12-0744

Kamal, K. M., Youssef, I., & Dhawan, N. (2017). A systematic review of the effect of cancer treatment on work productivity. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 23*(2), 136–162. https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.2.136

Kim, M. H., Lee, J.-H., Kim, Y. Y., Chun, Y. S., Park, H. K., Choi, S. T., Kang, J. M., & Chung, Y. S. (2020). Management of 2–4 cm papillary thyroid carcinoma: Risk of recurrence compared to 1–2 cm and >4 cm. *Journal of Endocrine Surgery, 20*(4), 78–86. https://doi.org/10.16956/jes.2020.20.4.78

Kim, S. K., Woo, J. W., Lee, J. H., Park, I., Choe, J. H., Kim, J. H., & Chung, K. W. (2016). Prophylactic central neck dissection might not be necessary in papillary thyroid carcinoma: Analysis of 11,569 cases from a single institution. *Journal of the American College of Surgeons, 222*(5), 853–864. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.001

Kwon, O., Lee, S., & Bae, J. S. (2023). The role of prophylactic central compartment neck dissection in patients with T1–T2 cN0 papillary thyroid carcinoma. *Gland Surgery, 12*(3), 364–375. https://doi.org/10.21037/gs-22-550

Lang, B. H. H., Ng, S. H., Lau, L. L. H., Vlantis, A. C., & Lo, C. Y. (2013). A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid, 23*(9), 1087–1098. https://doi.org/10.1089/thy.2012.0608

Laupacis, A., Sackett, D. L., & Roberts, R. S. (1988). An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *The New England Journal of Medicine, 318*(26), 1728–1733. https://doi.org/10.1056/NEJM198806303182605

Lebbink, C. A., van Londen, H. (2022). 2022 European Thyroid Association guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *European Thyroid Journal, 11*(6), e220146. https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0146

Lee, Y. K., Yun, J. S., Jeong, J. J., Nam, K. H., Chung, W. Y., Park, C. S., … Lee, E. K. (2019). The relationship of comorbidities to mortality and cause of death in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Scientific Reports, 9*, 11435. https://doi.org/10.1038/s41598-019-47898-8

Liu, Z., Wang, S., Chen, T., Zeng, W., Liu, C., & Huang, T. (2017). Effects of age range on the number of metastatic lymph nodes in papillary thyroid microcarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 10*(1), 986–991. https://e-century.us/files/ijcem/10/1/ijcem0040492.pdf

Liu, H., Li, Y., & Mao, Y. (2019). Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta-analysis. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases, 136*(6), 481–487. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2018.07.010

Liu, X., Qu, S., Liu, R., Sheng, C., Shi, X., Zhu, G., Murugan, A. K., Guan, H., Yu, H., Wang, Y., Sun, H., Shan, Z., Teng, W., & Xing, M. (2014). TERT promoter mutations and their association with BRAFV600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99*(6), E1130–E1136. https://doi.org/10.1210/jc.2013-4048

López, F., García-Cabo, P., Fernández-Vañes, L., Coca-Pelaz, A., Rodrigo, J. P., & Llorente, J. L. (2021). Microcarcinoma papilar de la glándula tiroides: Controversias y manejo actuales. *Revista ORL, 12*(4), 325–340. https://doi.org/10.14201/orl.23924

Lyu, Z. Y., Zhang, Y., Sheng, C., Huang, Y. B., Zhang, Q., & Chen, K. X. (2024). Global burden of thyroid cancer in 2022: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Chinese Medical Journal, 137*(21), 2567–2576. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003284

Mac Dermott, M. M., Gauna, A., & de Yampey, J. E. W. (2017). Impacto del compromiso ganglionar en el pronóstico y la evolución del carcinoma papilar de tiroides [Impact of lymph node involvement on prognosis and outcome of papillary thyroid carcinoma]. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, 54*(2), 51–63. https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.11.006

Machin, D., Campbell, M. J., Tan, S.-B., & Tan, S.-H. (2018). *Sample sizes for clinical, laboratory and epidemiology studies* (4th ed.). Wiley-Blackwell. https://doi.org/10.1002/9781118874905

Madrid Idarraga, Y. K., Lizarazo Herrera, E. A., Alvear Rodríguez, C. A., Sánchez de Guzmán, G., & Tovar Cuevas, J. R. (2022). Modelización del tiempo que tarda un paciente con cáncer diferenciado de tiroides en presentar la primera recaída. *Revista Ciencias de la Salud, 20*(2), 1–14. https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.9684

Marín, L. F., Torres, J. L., Wandurraga, E. A., Aristizábal, C., Aristizábal, N., Sylva, D. I., Ospina, D. C., Dueñas, J. P., Natera, A. K., Gómez, C. M., Rondón, M. A., & Serrano-Gómez, S. E. (2019). Predictores de recaída en carcinoma diferenciado de tiroides en Colombia: Estudio multicéntrico. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, 6*(2), 92–100. https://doi.org/10.53853/encr.6.2.483

Mascarella, M. A., Milad, D., Richardson, K., Mlynarek, A., Payne, R. J., Forest, V.-I., Hier, M., Sadeghi, N., & Mayo, N. (2020). Preoperative risk index among patients undergoing

thyroid or parathyroid surgery. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 146*(1), 7–12. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.2413

Medas, F., Canu, G. L., Boi, F., Lai, M. L., Erdas, E., & Calò, P. G. (2019). Predictive factors of recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma: A retrospective analysis on 579 patients. *Cancers, 11*(9), 1230. https://doi.org/10.3390/cancers11091230

Medas, F., Canu, G. L., Cappellacci, F., Anedda, G., Conzo, G., Erdas, E., & Calò, P. G. (2020). Prophylactic central lymph node dissection improves disease-free survival in patients with intermediate and high risk differentiated thyroid carcinoma: A retrospective analysis on 399 patients. *Cancers, 12*(6), 1658. https://doi.org/10.3390/cancers12061658

Medina-Ornelas, S., & Granados-García, M. (2021). Cáncer de tiroides, redefiniendo la radioyodo-refractariedad (RAIR). *Gaceta Mexicana de Oncología, 20*(4), 148–157. https://doi.org/10.24875/j.gamo.21000058

Meltzer, C., Klau, M., Gurushanthaiah, D., Hull, M., Sundang, A., & Adams, J. L. (2019). Association between annual surgeon total thyroidectomy volume and outcomes. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 145*(11), 1025–1033. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1752

Miranda-Filho, A., Lortet-Tieulent, J., Bray, F., Cao, B., Franceschi, S., Vaccarella, S., & Dal Maso, L. (2021). *Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries, 1988–2012. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 9*(4), 225-234. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00027-9

Mourão, G. F., Rosario, P. W., & Calsolari, M. R. (2016). Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocrine-Related Cancer, 23*(1), 47–52. https://doi.org/10.1530/ERC-15-0458

National Cancer Institute (NCI). (2025, May 9). Thyroid cancer treatment (PDQ®) – Health professional version. *PDQ Cancer Information Summaries*. https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq

Noguchi, S., Murakami, N., & Kawamoto, H. (1994). Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World Journal of Surgery, 18*(4), 552–557. https://doi.org/10.1007/BF00353763

Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J. W. A., & Wiersinga, W. M. (2022). 2022 ETA consensus statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *European Thyroid Journal, 11*(1), e210046. https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046

Pan American Health Organization. (2023). *Cancer situation in the Americas 2023*. PAHO. https://www.paho.org/en/topics/cancer

Pardo-Ramos, C., & Cendales-Duarte, R. (2024). Incidence estimates and mortality for the five main types of cancer in Colombia, 2017–2021. *Revista Colombiana de Cancerología, 28*(4), 162–176. https://doi.org/10.35509/01239015.1061

Piñeros, M., Abriata, M. G., & de Vries, E. (2022). Cancer in Latin America and the Caribbean: Recent trends and short-term predictions. *The Lancet Regional Health – Americas, 8*, 100173. https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100173

Pitoia, F., & Jerkovich, F. (2017). Quality of life in patients with thyroid cancer: Latest evidence and future directions. *European Thyroid Journal, 6*(5), 221–229. https://doi.org/10.1159/000479689

Puzziello, A., Rosato, L., Innaro, N., et al. (2014). Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and risk factors. *International Journal of Surgery, 12*(S1), S3–S7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563161/

Quintero Ladino, D. F. (2019). *Complicaciones de la tiroidectomía total sola en comparación con la tiroidectomía total más disección del compartimiento central del cuello profiláctica en el Hospital Universitario Nacional de Colombia* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Colombia]. Repositorio Institucional UNAL. https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/69243

Rodríguez Grimán, O. (2001). Cáncer del tiroides. *Gaceta Médica de Caracas, 109*(4), 468–487. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622001000400003

Romero Lluch, A. R., Dueñas Disotuar, S., & Navarro González, E. (2020). Seguimiento postquirúrgico del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides. *Cirugía Andaluza, 31*(3), 270–281. https://doi.org/10.37351/2020313.8

Rosario, P. W., Mineiro Filho, A. F. C., Prates, B. S. S., Silva, L. C. O., & Calsolari, M. R. (2012). Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid, 22*(11), 1140–1143. https://doi.org/10.1089/thy.2012.0190

Rosario, P. W., Mourão, G. F., Siman, T. L., & Calsolari, M. R. (2015). A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: Implication for radioiodine indication. *Clinical Endocrinology, 83*(6), 957–961. https://doi.org/10.1111/cen.12668

Sánchez, G., Díaz, M., Ángel, I., & Ariza, A. (2022). Thyroid carcinoma: Description of 634 patients treated at the Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía, 37*, 588–595. https://doi.org/10.30944/20117582.2179

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 73*(1), 17–48. https://doi.org/10.3322/caac.21763

Shi, Y., Lv, C., Liu, P., Zheng, Y., Zhang, H., Dong, W., & Zhang, P. (2024). Relative burden of cancer and noncancer mortality among long-term survivors of differentiated thyroid cancer in the US. *Frontiers in Endocrinology, 15*, 1425634. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1425634

Sosa, J. A., Bowman, H. M., Tielsch, J. M., Powe, N. R., Gordon, T. A., & Udelsman, R. (1998). The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Annals of Surgery, 228*(3), 320–330. https://doi.org/10.1097/00000658-199809000-00005

Soyluk, Ö., Boztepe, H., Aral, F., Alagol, F., & Colak Özbey, N. (2011). Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low risk for recurrence: Analysis with stimulated thyroglobulin levels. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 4*(5), 490–498. doi: 10.1089/thy.2011.0122. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136265

Su, H., Xiao, W., Jiang, W., & Wang, Z. (2019). Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 85*(5), 642–648. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.05.004

Sun, J., Zhang, J., Lu, J., Gao, J., Ren, X., Teng, L., Duan, H., Lin, Y., Li, X., & Zhang, B. (2016). BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma in Chinese patients. *PLOS ONE, 11*(4), e0153319. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153319

Toubeau, M., Touzery, C., Arveux, P., Chaplain, G., Vaillant, G., Berriolo, A., Riedinger, J.-M., Boichot, C., Cochet, A., & Brunotte, F. (2004). Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine, 45*(6), 988–994. https://jnm.snmjournals.org/content/45/6/988

Tran, B., Roshan, D., Abraham, E., Wang, L., Garibotto, N., Wykes, J., Campbell, P., & Ebrahimi, A. (2018). The prognostic impact of tumor size in papillary thyroid carcinoma is modified by age. *Thyroid, 28*(8), 991–996. https://doi.org/10.1089/thy.2017.0607

Tuttle, R. M., Fagin, J. A., Minkowitz, G., Wong, R. J., Roman, B., Patel, S., Untch, B., Ganly, I., Shaha, A. R., Shah, J. P., Pace, M., Li, D., Bach, A., Lin, O., Whiting, A., Ghossein, R., Landa, I., Sabra, M., Boucai, L., … Morris, L. G. T. (2017). Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 143*(10), 1015–1020. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1442

Vini, L., Hyer, S. L., Marshall, J., A'Hern, R., & Harmer, C. (2003). Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer, 97*(11), 2736–2742. https://doi.org/10.1002/cncr.11410

Wang, L. Y., Roman, B. R., Migliacci, J. C., Palmer, F. L., Tuttle, R. M., Shaha, A. R., … Patel, S. G. (2015). Cost-effectiveness analysis of papillary thyroid cancer surveillance. *Cancer, 121*(23), 4132–4140. https://doi.org/10.1002/cncr.29633

Wang, Q., Zeng, Z., Nan, J., Zheng, Y., & Liu, H. (2022). Cause of death among patients with thyroid cancer: A population-based study. *Frontiers in Oncology, 12*, 852347. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852347

Wang, T. S., Cheung, K., Farrokhyar, F., Roman, S. A., & Sosa, J. A. (2013). A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Annals of Surgical Oncology, 20*(11), 3477–3483. https://doi.org/10.1245/s10434-013-3125-0

Wang, Y., Xiao, Y., Pan, Y., Yang, S., Li, K., Zhao, W., & Hu, X. (2023). The effectiveness and safety of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology, 13*, 1094012. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1094012

Ward, L. S., Scheffel, R. S., Hoff, A. O., Ferraz, C., & Vaisman, F. (2022). Treatment strategies for low-risk papillary thyroid carcinoma: A position statement from the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Archives of Endocrinology and Metabolism, 66*(4), 522–532. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000512

Xing, M., Liu, R., Liu, X., Murugan, A. K., Zhu, G., Zeiger, M. A., & Ladenson, P. W. (2014). *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of Clinical Oncology, 32*(25), 2718–2726. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5094

Ylli, D., Burman, K. D., Van Nostrand, D., & Wartofsky, L. (2018). Eliminating the age cutoff in staging of differentiated thyroid cancer: The safest road? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 103*(5), 1813–1817. https://doi.org/10.1210/jc.2017-02725

Zanocco, K., Elaraj, D., & Sturgeon, C. (2013). Routine prophylactic central neck dissection for low-risk papillary thyroid cancer: A cost-effectiveness analysis. *Surgery, 154*(6), 1148–1155. https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.016

Zhao, W., You, L., Hou, X., Chen, S., Ren, X., Chen, G., & Zhao, Y. (2017a). The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology, 24*(8), 2189–2198. https://doi.org/10.1245/s10434-016-5691-4

Zhao, W.-J., Luo, H., Zhou, Y.-M., Dai, W.-Y., & Zhu, J.-Q. (2017b). Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology, 43*(11), 1989–2000. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.07.008