

**1 Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?** SÍ / NO SÉ / NO

*Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio; - La intervención realizada; - La comparación, los desenlaces (+ y -). Puntúa desenlaces según GRADE.*

**2 Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?** SÍ / NO SÉ / NO

*- ¿Se generó adecuadamente? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? ¿Son iguales en línea basal?*

**3 ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?** SÍ / NO SÉ / NO

*Desviaciones de la intervención por problemas en la asignación*

*Desviaciones de la intervención por problemas de adhesión al tratamiento.*

*¿Cómo se realizó el análisis, ITT, mITT (excluyendo perdidos), PP, AT (as treated)?*

**4 ¿Son importantes las pérdidas ocurridas durante el estudio?** SÍ / NO SÉ / NO

*¿Difieren según el grupo? ¿Las pérdidas podrían depender de su valor o resultado? ¿Se hace análisis de sensibilidad?*

**5 ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?** SÍ / NO SÉ / NO

*Tipo de desenlace medido y método usado. Cegamiento del paciente, clínico, evaluador, estadístico Si hay problema ¿es diferencial entre los grupos?*

**6 ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?** SÍ / NO SÉ / NO

*Mirar registro de ensayos. ¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?*

**7 ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?**

*¿Qué desenlaces se han medido? Detalla los positivos y los negativos*

**8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?** SÍ / NO SÉ / NO

*¿Cuáles son sus intervalos de confianza?*

**9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?** SÍ / NO SÉ / NO

*¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son demasiado distintos a tus pacientes? ¿Hay algún otro ensayo parecido a este? ¿Es consistente con este?*

**10 ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?** SÍ / NO SÉ / NO

*Utilidades y disutilidades de cada desenlace. Balance de efectos + y -. Preferencias del paciente, costes, etc*

**11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?** SÍ / NO SÉ / NO

*Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

PARTE A: ¿LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN SON VÁLIDOS?

1 ¿Se hizo la revisión sobre un **tema claramente definido**? SÍ / NO SÉ / NO

Una pregunta debe definirse en términos **PICO**: - La población de estudio; - La intervención realizada; - La comparación, los desenlaces

2 ¿Buscaron los autores el **tipo de artículos** adecuado? SÍ / NO SÉ / NO

-El mejor tipo de estudio es el que a) se dirige a la pregunta objeto de la revisión y b) tiene un **diseño apropiado** para la pregunta (puede ser óptimo o subóptimo por razones diversas)

3 ¿Crees que estaban incluidos los **estudios importantes** y pertinentes? SÍ / NO SÉ / NO

Pista 1:

¿qué **bases de datos** bibliográficos se han usado? ¿Qué estrategia de búsqueda?

Seguimiento de las referencias. Contacto personal con los autores. Búsqueda de estudios no publicados y de resultados no publicados – control de protocolos originales.

Idiomas distintos del inglés

Pista 2: ¿Criterios de **inclusión y exclusión**. Selección de estudios. Extracción de datos.

4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la **calidad de los estudios** y de los resultados incluidos? SÍ / NO SÉ / NO

Pista 1: el **riesgo de sesgo** depende de los 5 dominios de Cochrane RoB2.

Pista 2: valorar **para cada desenlace**, en cada estudio y en el conjunto de estudios

5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un **resultado combinado**, ¿era razonable hacer eso? SÍ / NO SÉ / NO

Pista 1: la **heterogeneidad** puede ser clínica, metodológica o estadística (i2)

PARTE B: ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?

6 ¿Cuál es el **resultado global** de la revisión?

Pista 1 Considera:

valora para los desenlaces + y –

¿Cuáles son los **resultados para cada desenlace**?

¿Cómo están expresados los resultados? **RR**, **HR**, etc

¿Muestran gráficos **forest-plot**?

7 Para el **conjunto de los estudios** (en cada desenlace concreto) SÍ / NO SÉ / NO

**Riesgo de sesgo** en los desenlaces

¿Cuál es la **precisión** de los resultados?

¿Son **consistentes** los resultados de los estudios para cada desenlace?

¿Es **indirecta** la evidencia en algún desenlace?

**Sesgo de publicación** para desenlace incluido en el protocolo pero no mostrado

PARTE C: ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES EN TU MEDIO?

8 ¿Se pueden **aplicar** los resultados en tu medio? SÍ / NO SÉ / NO

Pista 1 Considera si: Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser **suficientemente diferentes** de los de tu áre. Y si tu medio parece ser muy diferentes al del estudio

9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para la **decisión**? SÍ/NO SÉ / NO

Utilidades y disutilidades

Balance de efectos positivo y negativos

Preferencias del paciente, costes, etc

## PARTE A ¿Son válidos los resultados?

### Preguntas de eliminación

**1 ¿Fue una muestra representativa y bien definida de pacientes en un momento similar en el curso de la enfermedad?** SÍ / NO SÉ / NO

*Pistas: ¿De qué ámbito son los pacientes, primaria o especializada?*

*En qué punto de su curso clínico se incluyen en el estudio?*

**2 ¿Fue el seguimiento lo suficientemente prolongado y completo?** SÍ / NO SÉ / NO

*Pistas: El intervalo temporal entre un factor pronóstico y un resultado es variable y puede ser muy largo. ¿Se pierden pacientes? ¿Se investigan sus características?*

### Preguntas detalladas

**3 ¿Se utilizaron criterios objetivos y no sesgados para los resultados?** SÍ / NO SÉ / NO

*Pistas: Los resultados a veces son objetivos (ej: muerte) y otras no tanto (ej: calidad de vida).*

*¿Se valoraron de modo 'ciego'?*

**4 ¿Se hizo un ajuste por los factores pronósticos importantes?** SÍ / NO SÉ / NO

*Pistas: En muchos estudios de pronóstico al grupo de pacientes se le divide en subgrupos de factores pronósticos (o tratamiento) sospechados. Si se hizo esto, ¿se controlaron por otros factores?*

## PARTE B ¿Cuáles son los resultados?

**5 ¿Cuál es la probabilidad del(los) evento(s) en un periodo de tiempo determinado?**

*Pistas: La probabilidad varía en el tiempo.*

*¿Se presentan 'curvas de supervivencia'?*

*¿Se presentan para los distintos factores pronósticos?*

**6 ¿Cuán precisas son las estimaciones?**

*Pistas: ¿Se dan intervalos de confianza?*

## PARTE C ¿Son los resultados aplicables en tu medio?

**7 ¿Son los pacientes del estudio similares a los míos?** SÍ / NO SÉ / NO

*Pistas: considera si:*

*los pacientes del estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área  
tu medio parece ser muy diferente al del estudio*

**8 ¿Conducen los resultados a seleccionar o a evitar un tratamiento?** SÍ / NO SÉ / NO

**9 ¿Son útiles los resultados para tranquilizar o aconsejar a los pacientes?** SÍ / NO SÉ / NO

### PARTE A ¿Son válidos los resultados del estudio?

#### Preguntas de eliminación

**1 ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?** SÍ / NO SÉ / NO

Pista: ¿es correcto el gold estándar? No siempre se puede aplicar el mismo gold estándar a todos los pacientes.

**2 ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?** SÍ / NO SÉ / NO

Pistas: ¿están adecuadamente descritos los pacientes, y cómo se seleccionaron?

Casi cualquier prueba distingue entre sanos y gravemente enfermos.

**3 ¿Existe una adecuada descripción de la prueba?** SÍ / NO SÉ / NO

Pistas: ¿se describe con claridad qué es un resultado positivo y qué es un resultado negativo?

¿se especifica la reproducibilidad de la prueba? Esto puede ser un aspecto clave en pruebas que dependen del observador, tales como las pruebas de imagen.

#### Preguntas detalladas

**4 ¿Hubo evaluación ciega de los resultados?** SÍ / NO SÉ / NO

Pista: ¿las personas que interpretaron la prueba conocían los resultados del gold estándar y viceversa?

**5 ¿La decisión de realizar el gold standard fue independiente del resultado del test índice?**

SÍ / NO SÉ / NO

Pistas: ¿se incluyeron preferentemente los resultados positivos en la prueba que se iba a evaluar? ¿se utilizaron diferentes gold estándar en los pacientes con test índice + y en los pacientes con test -?

### PARTE B ¿Cuáles son los resultados?

**6 ¿Se pueden calcular los cocientes de probabilidad (Likelihood Ratios)?** SÍ / NO SÉ / NO

Pista: ¿se han tenido en cuenta los pacientes 'no concluyentes'? ¿se pueden calcular los cocientes de probabilidad para distintos niveles de la prueba, si procede?.

**7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?** SÍ / NO SÉ / NO

Pista: buscar o calcular los 95%IC de los cocientes de probabilidad (LR+, LR-) (ej. Openepi)

### PARTE C ¿Son los resultados aplicables al escenario?

**8 ¿Serán satisfactorias en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?** SÍ / NO SÉ / NO

Pista: considera si el ámbito de la prueba es demasiado diferente al del escenario

**9 ¿Es aceptable la prueba en este caso?** SÍ / NO SÉ / NO

Pista: considera la disponibilidad de la prueba, los riesgos y las molestias de la prueba y los costes

**10 ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar?** SÍ / NO SÉ / NO

Pista: desde la perspectiva del escenario, si la actitud no va a cambiar, la prueba es inútil.

Considera el umbral de acción y la probabilidad de enfermedad antes y después de la prueba

## Version 2 of the Cochrane risk-of-bias assessment tool for randomised trials: bias domains, signalling questions, response options, and risk-of-bias judgments

	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>D1 Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N/PN	Y/PY	NI
<b>Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)</b>			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>D2 Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	N/PN	Y/PY	NA/NI
<b>Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)</b>			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>D3 Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
<b>Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)</b>			
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			

	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>D4 Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
<b>Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)</b>			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>D5 Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N/PN	Y/PY	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
<b>Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)</b>			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
<b>Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)</b>			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			

Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.

\* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### Selection

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation ☐
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases ☐
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls ☐
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) ☐
  - b) no description of source

### Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) ☐
  - b) study controls for any additional factor ☐ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ☐
  - b) structured interview where blind to case/control status ☐
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes ☐
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups ☐
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**  
**COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

**Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ☐
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ☐
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ☐
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ☐
  - b) structured interview ☐
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ☐
  - b) no

**Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ☐
  - b) study controls for any additional factor ☐ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

**Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ☐
  - b) record linkage ☐
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ☐
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ☐
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ☐
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement



## QUADAS-2 TOOL FOR DIAGNOSIS TEST

### QUADAS-2 tool: Risk of bias and applicability judgments

#### Domain 1: Patient selection

##### A. Risk of bias

**Describe methods of patient selection:** Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

• Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes/No/Unclear
• Was a case-control design avoided?	Yes/No/Unclear
• Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes/No/Unclear
Could the selection of patients have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

##### B. Concerns regarding applicability

**Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):**

Is there concern that the included patients do not match the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR
---	------------------------------

#### Domain 2: Index test(s) (if more than 1 index test was used, please complete for each test)

##### A. Risk of bias

**Describe the index test and how it was conducted and interpreted:** Describe the index test and how it was conducted and interpreted

• Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes/No/Unclear
• If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes/No/Unclear
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

##### B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR
---	------------------------------

---

### Domain 3: Reference standard

#### A. Risk of bias

**Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:** Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

---

• Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes/No/Unclear
--	----------------

---

• Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes/No/Unclear
---	----------------

---

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
--	------------------------

#### B. Concerns regarding applicability

---

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR
---	------------------------------

### Domain 4: Flow and timing

#### A. Risk of bias

**Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):**

**Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:**

---

• Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes/No/Unclear
---	----------------

---

• Did all patients receive a reference standard?	Yes/No/Unclear
--	----------------

---

• Did patients receive the same reference standard?	Yes/No/Unclear
---	----------------

---

• Were all patients included in the analysis?	Yes/No/Unclear
---	----------------

---

Could the patient flow have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
--	------------------------

---