**Evaluación del riesgo de sesgo.**

**Anexo 5.1 Formato para evaluación de sesgos de estudios aleatorios.**

**De 31 artículos incluidos en el análisis cero (0) fueron estudios aleatorios.**

**Autor (año):**

**1. Tipo de ocultación de la asignación aleatoria:**

* Aleatorización central (mediante llamada telefónica, página *web,* investigador independiente o realizada por farmacia)
* Contenedores codificados con la medicación en estudio y el control
* Sobres codificados consecutivamente, opacos y sellados
* Sobres, sin especificar los tres elementos anteriores
* Seudoaleatorización (lanzar una moneda, fecha de nacimiento, día de la semana, etc.)
* Se menciona que hubo enmascaramiento de aleatorización, pero no se describe
* No declarado
* Se declara que no hubo enmascaramiento de la aleatorización:

**2. Enmascaramiento o «cegado» (*blinding* ) de la intervención:**

* Se declara que no hubo enmascaramiento:
* Pacientes
* Personal sanitario que administra la medicación
* Investigadores que recogen los datos
* Investigadores que evalúan los eventos
* Investigadores que realizan el análisis estadístico

1. **Participantes perdidos en el seguimiento:**

**N = Porcentaje=**

1. **Análisis de los datos**

* Por intención de tratar (se analiza a los pacientes en el brazo de la intervención al que fueron aleatorizados)
* Por protocolo (se analiza a los pacientes según la intervención que finalmente recibieron):
* Análisis de datos por asignación de un solo grupo de intervención: **(X)**.
* No se declara.

**5. Se interrumpió el estudio precozmente por beneficio**

* Sí: No:

**Anexo 5.2 Formato para evaluación de sesgos de estudios no aleatorios. (adaptado de la herramienta ROBINS-I).**

**Autor (año):** Sisson (1984). Serie de casos retrospectiva.

**Referencia**: J Nuci Med 24: 197-206. 1984

**¿se estableció una pregunta de investigación específica?**

**Población:** Individuos con feocromocitoma maligno.

**Intervención (experimental)**: I-131 MIBG preparación de alta actividad especifica.

**Comparador**: estudio sin comparador, solamente brazo de intervención.   
**Desenlaces**: Cambios en respuesta tumoral (volumen cm3) y respuesta bioquímica.

**Previo a la intervención. 1. Sesgo por factores de confusión/Cointervención:**

* **Variables de confusión del estudio:** Edad, Sexo, tiempo de evolución de la enfermedad. Diferente estatus previo a la intervención (enfermedad estable vs progresión). Extensión de la enfermedad, localización de las metástasis y volumen tumoral diferente. Funcionalidad del individuo. Comorbilidades de difícil control. Grado de captación de I-131 MIBG.  
  Intervenciones previas (cirugías, quimioterapias y radioterapia).
* ¿Existe la posibilidad de confusión del efecto de la intervención en el estudio? **Si**
* Eran esperados dichosos factores de confusión relevantes para el estudios, fueron medidos y controlados. **No**
* ¿Es probable que la presencia de esta confusión impacte a los resultados en la intervención experimental o en el comparador? **Si**.
* ¿Es probable que las interrupciones o los cambios de la intervención se relacionen con factores pronósticos del resultado? **Si.**

1. Sesgo de Selección de los pacientes:

* La selección y la exclusión de algunos participantes, o el tiempo de seguimiento inicial se relaciona con la exposición a la intervención y el desenlace. **Sin información.**
* Los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección. **Sin información.**
* El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para todos los participantes. **No**

**Al momento de la intervención.**

1. Sesgo por clasificación de las intervenciones: El estado de la intervención está bien definido. **Si**.

La definición de intervención se basa únicamente en la información recopilada en el momento de la intervención. **No.**

**Posterior a la intervención.**

1. **Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas:** hay diferencias sistemáticas entre el cuidado administrado a los grupos de intervención y de control, que representa una diferencia con las intervenciones planeadas. **No.**
2. **Sesgo por datos perdidos:** Las proporciones y razones por las que faltan participantes se consideran importante entre los grupos de intervención. **No.**

* La inclusión de los datos faltantes elimina el riesgo de sesgos. **No.**

1. **Sesgo en la medición de los desenlaces**: ¿Hubo diferentes métodos para evaluar los desenlaces en los diferentes grupos de Intervención? **No**,

* ¿El evaluador conocía el estado de intervención? **Si**
* ¿Es poco probable que la medida de resultado se vea influenciada por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio? **Si**.

1. **Sesgo en la selección de los desenlaces reportados**:

* ¿Hubo un reporte selectivo en los resultados? **No.**
* ¿Los resultados se definen de diferentes formas en las secciones de métodos y resultados? **No**.

**Autor (año):** Fitzgerald (2009). EC Fase II.

**Referencia:** J Clin Oncol. 2009;27:4162-4168.

**¿Se estableció una pregunta de investigación específica?**

**Población:** Individuos con feocromocitoma/paraganglioma maligno con avidez por I-123 MIBG.

**Intervención (experimental)**: I-131 MIBG.

**Comparador**: Estudio sin comparador, únicamente brazo de intervención.   
**Desenlaces**: eficacia de [131I] MIBG. Basado en el porcentaje de sujetos con una respuesta completa, parcial o menor y sin enfermedad progresiva 1 año desde el tratamiento inicial.

**Previo a la intervención: 1. Sesgo por factores de confusión/Cointervención:**

* **Variables de confusión del estudio:** edad, sexo, diagnóstico, quimioterapia previa, radioterapia previa, extensión de la enfermedad, marcadores tumorales y mutación de la subunidad B de succinato deshidrogenasa (SDHB).
* ¿Existe la posibilidad de confusión del efecto de la intervención en el estudio? **Si**
* Eran esperados dichosos factores de confusión relevantes para el estudios, fueron medidos y controlados. **Si**
* ¿Es probable que la presencia de esta confusión impacte a los resultados en la intervención experimental o en el comparador? **Si**.
* ¿Es probable que las interrupciones o los cambios de la intervención se relacionen con factores pronósticos del resultado? **Probablemente sí.**

1. **Sesgo de Selección de los pacientes:**

* La selección y la exclusión de algunos participantes, o el tiempo de seguimiento inicial se relacionan con exposición y desenlace. **Si.**
* Los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección. **Si**
* El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para todos los participantes. **No**

**Al momento de la intervención.**

**3.Sesgo por clasificación de las intervenciones:** El estado de la intervención está bien definido. **Si**.

La definición de intervención se basa únicamente en la información recopilada en el momento de la intervención. **No.**

**Posterior a la intervención.**

**4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas:** hay diferencias sistemáticas entre el cuidado administrado a los grupos de intervención y de control, que representa una diferencia con las intervenciones planeadas. **No aplica.**

1. **Sesgo por datos perdidos:** Las proporciones y razones por las que faltan participantes se consideran importante entre los grupos de intervención. **No.**

* La inclusión de los datos faltantes elimina el riesgo de sesgos. **No.**

1. **Sesgo en la medición de los desenlaces**: ¿Hubo diferentes métodos para evaluar los desenlaces en los diferentes grupos de Intervención? **No**,

* ¿El evaluador conocía el estado de intervención? **Si**
* ¿Es poco probable que la medida de resultado se vea influenciada por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio? **Si**.

1. **Sesgo en la selección de los desenlaces reportados**:

* ¿Hubo un reporte selectivo en los resultados? **No.**
* ¿Los resultados se definen de diferentes formas en las secciones de métodos y resultados? **No**.

**Autor (año):** Walter (2011). EC Fase II.

**Referencia:** J Clin Oncol. 2011; 29:2416-2423

**¿se estableció una pregunta de investigación específica?**

**Población:** Individuos con cánceres neuroendocrinos (11 feocromocitomas y 28 paragangliomas malignos confirmados histológicamente) en progresión los 12 meses previos al ingreso.

**Intervención (experimental)**: 90Y-DOTA] – TOC.

**Comparador**: Estudio sin comparador, únicamente brazo de intervención.  
**Desenlaces**: Tasa de respuesta y supervivencia tumoral y perfil de seguridad.

**Previo a la intervención: 1. Sesgo por factores de confusión/Cointervención:**

* **Variables de confusión del estudio:** sexo, edad, histología, duración de la enfermedad, cirugía previa, quimioterapia previa, radiación previa, metástasis solitarias versus múltiples, metástasis hepáticas versus no hepáticas, metástasis óseas versus no óseas, puntuación de captación tumoral y respuesta a 90Y-DOTA-TOC.
* ¿Existe la posibilidad de confusión del efecto de la intervención en el estudio? **Si**
* Eran esperados dichosos factores de confusión relevantes para el estudios, fueron medidos y controlados. **Si**
* ¿Es probable que la presencia de esta confusión impacte a los resultados en la intervención experimental o en el comparador? **Si.**
* ¿Es probable que las interrupciones o los cambios de la intervención se relacionen con factores pronósticos del resultado? **Probablemente sí.**

1. Sesgo de Selección de los pacientes:

* La selección y la exclusión de algunos participantes, o el tiempo de seguimiento inicial se relacionan con exposición y desenlace. **Si.**
* Los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección. **Si**
* El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para todos los participantes. **No**

**Al momento de la intervención.**

**3.Sesgo por clasificación de las intervenciones:** El estado de la intervención está bien definido. **Si**.

* La definición de intervención se basa únicamente en la información recopilada en el momento de la intervención. **No.**

**Posterior a la intervención.**

**4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas:** hay diferencias sistemáticas entre el cuidado administrado a los grupos de intervención y de control, que representa una diferencia con las intervenciones planeadas. **No aplica.**

1. **Sesgo por datos perdidos:** Las proporciones y razones por las que faltan participantes se consideran importante entre los grupos de intervención. **No.**

* La inclusión de los datos faltantes elimina el riesgo de sesgos. **No.**

1. **Sesgo en la medición de los desenlaces**: ¿Hubo diferentes métodos para evaluar los desenlaces en los diferentes grupos de Intervención? **No**,

* ¿El evaluador conocía el estado de intervención? **Si**
* ¿Es poco probable que la medida de resultado se vea influenciada por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio? **Si**.

1. **Sesgo en la selección de los desenlaces reportados**:

* ¿Hubo un reporte selectivo en los resultados? **No.**
* ¿Los resultados se definen de diferentes formas en las secciones de métodos y resultados? **No**.

**Previo a la intervención: 1. Sesgo por factores de confusión/Cointervención:**

* **Variables de confusión del estudio:** edad, sexo, diagnóstico, quimioterapia previa, radioterapia previa, extensión de la enfermedad, marcadores tumorales y mutación de la subunidad B de succinato deshidrogenasa (SDHB).
* ¿Existe la posibilidad de confusión del efecto de la intervención en el estudio? **Si**
* Eran esperados dichosos factores de confusión relevantes para el estudios, fueron medidos y controlados. **Si**
* ¿Es probable que la presencia de esta confusión impacte a los resultados en la intervención experimental o en el comparador? **Si**.
* ¿Es probable que las interrupciones o los cambios de la intervención se relacionen con factores pronósticos del resultado? **No.**

1. Sesgo de Selección de los pacientes:

* La selección y la exclusión de algunos participantes, o el tiempo de seguimiento inicial se relacionan con exposición y desenlace. **Si.**
* Los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección. **Si**
* El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para todos los participantes. **No**

**Al momento de la intervención.**

**3.Sesgo por clasificación de las intervenciones:** El estado de la intervención está bien definido. **Si**.

La definición de intervención se basa únicamente en la información recopilada en el momento de la intervención. **No.**

**Posterior a la intervención.**

**4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas:** hay diferencias sistemáticas entre el cuidado administrado a los grupos de intervención y de control, que representa una diferencia con las intervenciones planeadas. **No aplica.**

1. **Sesgo por datos perdidos:** Las proporciones y razones por las que faltan participantes se consideran importante entre los grupos de intervención. **No.**

* La inclusión de los datos faltantes elimina el riesgo de sesgos. **No.**

1. **Sesgo en la medición de los desenlaces**: ¿Hubo diferentes métodos para evaluar los desenlaces en los diferentes grupos de Intervención? **No**,

* ¿El evaluador conocía el estado de intervención? **Si**
* ¿Es poco probable que la medida de resultado se vea influenciada por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio? **Si**.

1. **Sesgo en la selección de los desenlaces reportados**:

* ¿Hubo un reporte selectivo en los resultados? **No.**
* ¿Los resultados se definen de diferentes formas en las secciones de métodos y resultados? **No**.

**Autor (año): Noto. (2018). EC Fase I.**

**Referencia:** J Clin Endocrinol Metab. 2018;103: 213–220

**¿se estableció una pregunta de investigación específica?**

**Población:** Individuos con feocromocitomas o paragangliomas metastásico y/o recurrente.

**Intervención (experimental)**: I-131 MIBG preparación de alta actividad especifica.

**Comparador**: Estudio sin comparador, únicamente brazo de intervención.  
**Desenlaces**: perfil de seguridad: identificación de dosis limitante tóxica y efectos adversos relacionados. Estimaciones de dosis de radiación absorbida, respuesta tumoral radiográfica, respuesta bioquímica y supervivencia.

**Previo a la intervención: 1. Sesgo por factores de confusión/Cointervención:**

* **Variables de confusión del estudio:** sexo, edad, raza, histología, duración de la enfermedad, cirugía previa, quimioterapia previa, radiación previa, metástasis solitarias versus múltiples, metástasis hepáticas versus no hepáticas, metástasis óseas versus no óseas, puntuación de captación tumoral y respuesta a I-131 MIBG. Funcionalidad del individuo. Comorbilidades de difícil control.
* ¿Existe la posibilidad de confusión del efecto de la intervención en el estudio? **Si**
* Eran esperados dichosos factores de confusión relevantes para el estudios, fueron medidos y controlados. **No**
* ¿Es probable que la presencia de esta confusión impacte a los resultados en la intervención experimental o en el comparador? **Si.**
* ¿Es probable que las interrupciones o los cambios de la intervención se relacionen con factores pronósticos del resultado? **Si.**

1. Sesgo de Selección de los pacientes:

* La selección y la exclusión de algunos participantes, o el tiempo de seguimiento inicial se relacionan con la exposición a la intervención y el desenlace. **Si.**
* Los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección. **No**
* El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para todos los participantes. **No**

**Al momento de la intervención.**

**3.Sesgo por clasificación de las intervenciones:** El estado de la intervención está bien definido. **Si**.

* La definición de intervención se basa únicamente en la información recopilada en el momento de la intervención. **No.**

**Posterior a la intervención.**

**4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas:** hay diferencias sistemáticas entre el cuidado administrado a los grupos de intervención y de control, que representa una diferencia con las intervenciones planeadas. **No aplica.**

1. **Sesgo por datos perdidos:** Las proporciones y razones por las que faltan participantes se consideran importante entre los grupos de intervención. **No.**

* La inclusión de los datos faltantes elimina el riesgo de sesgos. **No.**

1. **Sesgo en la medición de los desenlaces**: ¿Hubo diferentes métodos para evaluar los desenlaces en los diferentes grupos de Intervención? **No**,

* ¿El evaluador conocía el estado de intervención? **Si**
* ¿Es poco probable que la medida de resultado se vea influenciada por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio? **Si**.

1. **Sesgo en la selección de los desenlaces reportados**:

* ¿Hubo un reporte selectivo en los resultados? **No.**
* ¿Los resultados se definen de diferentes formas en las secciones de métodos y resultados? **No**.

**Autor (año):** Wakabayashi (2019). EC Fase I.

**Referencia:** Scientific Reports. 2019; 9:7625.

**¿se estableció una pregunta de investigación específica?**

**Población:** Individuos con feocromocitomas o paragangliomas metastásico refractario a la terapia inicial.

**Intervención (experimental)**: I-131 MIBG.

**Comparador**: Estudio sin comparador, únicamente brazo de intervención.  
**Desenlaces**: perfil de seguridad: identificación de dosis limitante tóxica y efectos adversos relacionados a las 20 semanas de administrada la terapia. Eficacia: respuesta tumoral y respuesta bioquímica a las 12 semanas y supervivencia a los 6 meses de la intervención.

**Previo a la intervención: 1. Sesgo por factores de confusión/Cointervención:**

* **Variables de confusión del estudio:** sexo, edad, raza, histología, duración de la enfermedad, cirugía previa, quimioterapia previa, radiación previa, metástasis solitarias versus múltiples, metástasis hepáticas versus no hepáticas, metástasis óseas versus no óseas, metástasis al inicio del diagnóstico o posterior a intervención quirúrgica. Puntuación de captación tumoral y respuesta a I-131 MIBG. Funcionalidad del individuo. Comorbilidades de difícil control.
* ¿Existe la posibilidad de confusión del efecto de la intervención en el estudio? **Si**
* Eran esperados dichosos factores de confusión relevantes para el estudios, fueron medidos y controlados. **Probablemente No**
* ¿Es probable que la presencia de esta confusión impacte a los resultados en la intervención experimental o en el comparador? **Si.**
* ¿Es probable que las interrupciones o los cambios de la intervención se relacionen con factores pronósticos del resultado? **Si.**

1. Sesgo de Selección de los pacientes:

* La selección y la exclusión de algunos participantes, o el tiempo de seguimiento inicial se relacionan con la exposición a la intervención y el desenlace. **Si.**
* Los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección. **No**
* El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para todos los participantes. **Si.**

**Al momento de la intervención.**

**3.Sesgo por clasificación de las intervenciones:** El estado de la intervención está bien definido. **Si**.

* La definición de intervención se basa únicamente en la información recopilada en el momento de la intervención. **No.**

**Posterior a la intervención.**

**4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas:** hay diferencias sistemáticas entre el cuidado administrado a los grupos de intervención y de control, que representa una diferencia con las intervenciones planeadas. **No aplica.**

1. **Sesgo por datos perdidos:** Las proporciones y razones por las que faltan participantes se consideran importante entre los grupos de intervención. **No.**

* La inclusión de los datos faltantes elimina el riesgo de sesgos. **No.**

1. **Sesgo en la medición de los desenlaces**: ¿Hubo diferentes métodos para evaluar los desenlaces en los diferentes grupos de Intervención? **No**,

* ¿El evaluador conocía el estado de intervención? **Si**
* ¿Es poco probable que la medida de resultado se vea influenciada por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio? **Si**.

1. **Sesgo en la selección de los desenlaces reportados**:

* ¿Hubo un reporte selectivo en los resultados? **No.**
* ¿Los resultados se definen de diferentes formas en las secciones de métodos y resultados? **No**.

**Autor (año):** Jimenez (2020): EC: Fase II.

**Referencia:** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00874614.

**¿se estableció una pregunta de investigación específica?**

**Población:** Individuos con feocromocitomas o paragangliomas metastásico con al menos 1 lesión con avidez por 131I-MIBG, sin posibilidad de resecabilidad quirúrgica.

**Intervención (experimental):** 131I-MIBG de alta actividad específica.

**Comparador:** Estudio sin comparador, únicamente brazo de intervención.  
**Desenlaces:** Porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción del 50% o más (incluida la interrupción) de todos los medicamentos antihipertensivos que duraron al menos seis meses. Respuesta tumoral objetiva por RECIST v1.0, respuesta de marcadores tumorales bioquímicos, supervivencia general y seguridad.

**Previo a la intervención: 1. Sesgo por factores de confusión/Cointervención:**

* **Variables de confusión del estudio:** sexo, edad, raza, histología, duración de la enfermedad, cirugía previa, quimioterapia previa, radiación previa, metástasis solitarias versus múltiples, metástasis hepáticas versus no hepáticas, metástasis óseas versus no óseas, metástasis al inicio del diagnóstico o posterior a intervención quirúrgica. Puntuación de captación tumoral y respuesta a I-131 MIBG. Funcionalidad del individuo. Comorbilidades de difícil control. Mutaciones en la succinato deshidrogenasa (SDH).
* ¿Existe la posibilidad de confusión del efecto de la intervención en el estudio? **Si**
* Eran esperados dichosos factores de confusión relevantes para el estudios, fueron medidos y controlados. **Probablemente Si (excepto las mutaciones en SDH).**
* ¿Es probable que la presencia de esta confusión impacte a los resultados en la intervención experimental o en el comparador? **Si.**
* ¿Es probable que las interrupciones o los cambios de la intervención se relacionen con factores pronósticos del resultado? **Si.**

1. Sesgo de Selección de los pacientes:

* La selección y la exclusión de algunos participantes, o el tiempo de seguimiento inicial se relacionan con la exposición a la intervención y el desenlace. **Si.**
* Los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección. **Si.**
* El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para todos los participantes. **No**

**Al momento de la intervención.**

**3.Sesgo por clasificación de las intervenciones:** El estado de la intervención está bien definido. **Si**.

* La definición de intervención se basa únicamente en la información recopilada en el momento de la intervención. **No.**

**Posterior a la intervención.**

**4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas:** hay diferencias sistemáticas entre el cuidado administrado a los grupos de intervención y de control, que representa una diferencia con las intervenciones planeadas. **No aplica.**

1. **Sesgo por datos perdidos:** Las proporciones y razones por las que faltan participantes se consideran importante entre los grupos de intervención. **No.**

* La inclusión de los datos faltantes elimina el riesgo de sesgos. **No.**

1. **Sesgo en la medición de los desenlaces**: ¿Hubo diferentes métodos para evaluar los desenlaces en los diferentes grupos de Intervención? **No**,

* ¿El evaluador conocía el estado de intervención? **Si**
* ¿Es poco probable que la medida de resultado se vea influenciada por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio? **Si**.

1. **Sesgo en la selección de los desenlaces reportados**:

* ¿Hubo un reporte selectivo en los resultados? **No.**¿Los resultados se definen de diferentes formas en las secciones de métodos y resultados? **No**.