



FORMACIÓN CONTINUADA - METODOLOGÍA Y TÉCNICAS

Revisiones sistemáticas en cinco pasos: I. Cómo formular una pregunta para la que se pueda obtener una respuesta válida



K.S. Khan^{a,b}, A. Bueno Cavanillas^{a,b,*} y J. Zamora^{b,c,d}

^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^c Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

Recibido el 19 de octubre de 2021; aceptado el 27 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Revisión sistemática;
Participantes;
Intervención;
Exposición;
Comparación;
Diseño;
Desenlace

Resumen Este es el primero de una serie de cinco artículos en los que se describen los pasos a seguir para realizar, con éxito, una revisión sistemática. En este primer artículo se aborda el primer paso: ¿cómo formular correctamente la pregunta previa a una revisión sistemática? En él se va a tratar cómo estructurar la pregunta de forma adecuada en función de los componentes principales: los participantes, las intervenciones o exposiciones comparadas, el desenlace y el diseño de los estudios; cómo detectar y considerar las posibles variaciones en cada uno de los componentes que puedan surgir antes o durante la revisión, y finalmente, cómo, dónde y por qué es conveniente registrar el protocolo de la revisión sistemática.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Systematic review;
Participants;
Intervention;
Exposure;
Comparison;
Design;
Effect

Systematic reviews in five steps: I. Framing questions to obtain valid answers

Abstract This is the first in a series of five articles on the steps to follow to conduct a successful systematic review. This first article addresses how to formulate the right questions to initiate a systematic review. The key issues are: how to structure the questions appropriately according to the main components: the participants, the interventions or exposures compared, the outcomes measured and the study design; how to anticipate and consider possible variations in each of the components that may arise during the review; and finally, how to prospectively register the protocol of the systematic review.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abueno@ugr.es (A. Bueno Cavanillas).

Introducción

Las revisiones sistemáticas se basan en la utilización de una metodología rigurosa que permite localizar y seleccionar la mayor parte de los estudios pertinentes publicados sobre un tema en concreto, evaluarlos críticamente, extraer y sintetizar los resultados y, si es posible, combinarlos estadísticamente para realizar un metaanálisis. El planteamiento metodológico las diferencia de las revisiones clásicas, narrativas. Se trata de auténticos trabajos de investigación capaces de generar resultados válidos, que permiten mejorar la salud. Gracias a las revisiones sistemáticas, se puede obtener una visión global y rápida de la evidencia científica disponible sobre un tema en particular. La gran cantidad de revisiones halladas en PubMed, incluyendo en las revistas de la categoría de Atención Primaria, avalan su utilidad en un mundo en el que la ciencia, que avanza a pasos agigantados, genera un volumen de publicaciones inabordable. Investigadores, profesionales de la salud, editores, etc., aprecian cada vez más la disponibilidad de revisiones sistemáticas, que gracias a su capacidad de extracción, evaluación y síntesis proporcionan datos fiables que sustentan la práctica de la medicina basada en la evidencia¹.

La clave para desarrollar un proyecto de revisión sistemática exitoso reside en la habilidad para plantear, de forma precisa, los problemas que se abordan en la revisión, formulando una pregunta bien estructurada¹. Este paso es fundamental, puesto que, como se verá en los artículos siguientes de esta serie, las etapas posteriores de la revisión derivan directamente de la pregunta formulada al inicio del proyecto². En la [tabla 1](#) se incluye un breve glosario en el que se definen los términos específicos relacionados con la formulación de la pregunta.

Cómo abordar la formulación de la pregunta

Formular correctamente la pregunta de investigación no es tan fácil como pudiera parecer. Es conveniente enfrentarse a este paso con una pregunta que incluya, de forma estructurada, los cuatro elementos principales: participantes, intervenciones o exposiciones comparadas, desenlace (*outcome*) y diseños de los estudios adecuados para abordar el problema que plantea la revisión ([fig. 1](#)). La [tabla 2](#) contiene una serie de ejemplos sobre cómo establecer los componentes en relación con la formulación de la pregunta. Los revisores más experimentados dedican una gran parte de su tiempo a modelar la pregunta apropiada antes de comenzar la revisión, con el objetivo de evitar cambios posteriores de la pregunta. Si resulta excesivamente complicado estructurar la pregunta se puede optar por redactarla de forma libre, para proceder más tarde a su estructuración. No obstante, puede darse la posibilidad de que la estructura sufra modificaciones en aras de satisfacer el interés de la revisión en relación con el campo de la salud en que figure el trabajo. Si al final de esta etapa no se consigue definir una pregunta estructurada, existe la opción de realizar una revisión sistemática exploratoria (*scoping review*), que se podrá publicar como un artículo de revisión preliminar y ayudará a concretar los componentes de la pregunta formuladas en una futura revisión sistemática.

Componentes clave

Las revisiones sistemáticas analizan estudios publicados dentro de un conjunto determinado de participantes, intervenciones o exposiciones y su desenlace. Dado que pueden existir diferencias entre los elementos dependiendo de cada estudio, es probable que se deba formular más de una pregunta. Asimismo, hay que tener en cuenta que estas variaciones son importantes para los pasos posteriores de la revisión. De hecho, las conclusiones de los estudios individuales, y de las revisiones que los engloban, pueden variar en función de las características de los participantes, la naturaleza de las intervenciones o exposiciones y el desenlace.

Participantes e intervenciones o exposiciones comparadas

Se debe pensar en los participantes como en un grupo de personas o pacientes sobre los cuales se busca la evidencia en una revisión. Las características de los participantes pueden diferir en relación con la edad, el género o la gravedad de la enfermedad, entre otros.

Las intervenciones o exposiciones consisten en las acciones o alternativas que se consideran para los participantes. Al igual que los participantes, este elemento de la pregunta también puede sufrir variaciones. Por ello, es esencial establecer criterios claros para detectar los estudios en los que se establezcan comparaciones diferentes, que pueden desviar la intención original de la pregunta. Por ejemplo, si se busca comparar un fármaco (A) con otro (B), habrá que tener en cuenta que puede haber estudios que comparen únicamente el efecto del fármaco (A) con placebo, mientras que otros comparan el fármaco (A) y/o el fármaco (B) frente a otro tratamiento.

Desenlace

Para cuantificar el éxito o el fracaso de una intervención, o el impacto de la exposición a un factor de riesgo determinado, habrá que identificar el desenlace clínicamente relevante. Es posible que durante la revisión aparezcan estudios que midan desenlaces de poca relevancia, por ejemplo, en el caso de que se quiera cuantificar la utilidad de una intervención sobre estilos de vida en relación con la mortalidad cardiovascular, el desenlace clínicamente relevante sería la aparición de eventos clínicos graves o la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Aquellos estudios que solo midan la adherencia a la dieta mediterránea no podrán combinarse con los anteriores. Para mejorar la transparencia de la revisión, es preciso identificar este tipo de deficiencias en los estudios. Un desenlace relevante es aquel que mide directa y objetivamente cuestiones vitales para los participantes. En ocasiones no se pueden extraer estos datos y puede crecer el interés, tanto por parte de los revisores como de los lectores, por los desenlaces relacionados, intermedios o subrogados, que suelen ser menos sólidos a la hora de tomar decisiones en la práctica. Por lo tanto, es esencial que el desenlace de interés se exponga con detalle desde el principio de la revisión.

Tabla 1 Glosario

Término	Definición
PICOD	Acrónimo en inglés que se origina a partir de los cinco elementos que debe contener una pregunta de investigación bien formulada, definido inicialmente para la síntesis de estudios de efectividad de un tratamiento.
P-Participantes	Grupo de personas o pacientes a los que se refiere la pregunta de investigación.
IC-Intervención o exposición y grupo de comparación	En inglés, <i>intervention or exposure and comparison</i> . Por ejemplo, régimen terapéutico o preventivo aplicado con el objetivo de mejorar la salud.
O-Desenlace	En inglés, <i>outcome</i> , hace referencia a los cambios en el estado de salud de los participantes debido a una intervención o exposición. La magnitud de estos cambios se utiliza para estimar los resultados del estudio.
D-Diseño del estudio	Métodos para la selección, clasificación, evaluación y seguimiento de los participantes.
Resultados del estudio	Estimación de la asociación entre las intervenciones y los efectos medidos.
Revisión sistemática exploratoria	En inglés <i>scoping review</i> . Revisión sistemática preliminar realizada con el objetivo de definir la pregunta de investigación.
Conjunto básico de efectos	En inglés <i>core outcome set (COS)</i> . Conjunto de efectos importantes, seleccionados por consenso entre pacientes y profesionales.
Participación de público y pacientes	En inglés <i>patient and public involvement (PPI)</i> . Se refiere a la participación activa de pacientes y público en el diseño y desarrollo de la investigación.

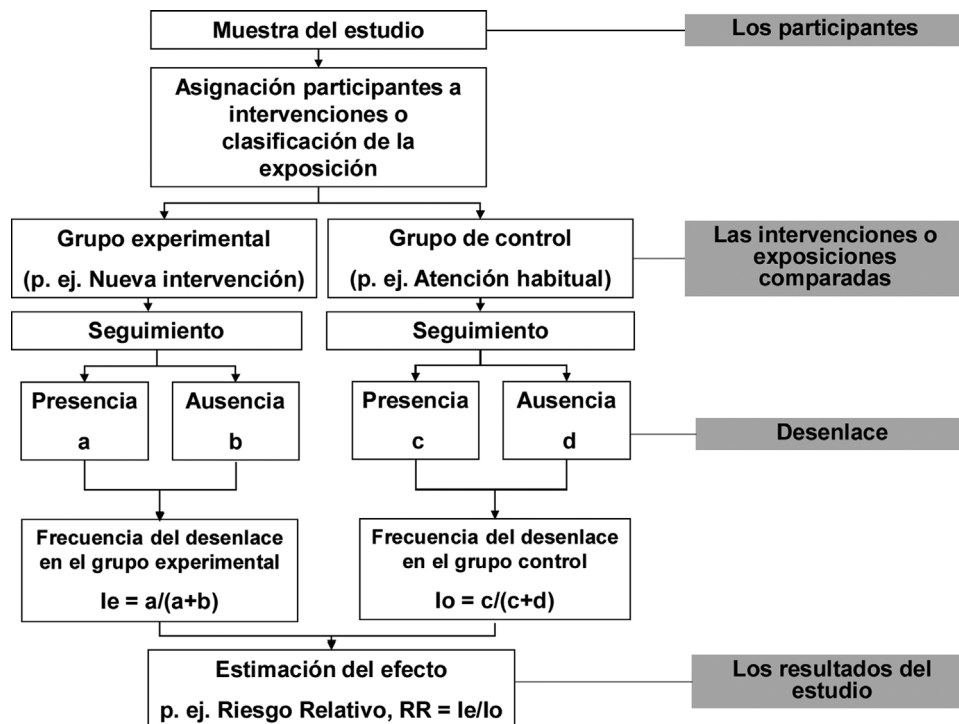
**Figura 1** Diagrama de flujo componentes principales de un estudio comparativo.

Tabla 2 Ejemplos formulación de la pregunta

Componentes principales de la pregunta*	Pregunta clínica			
	Factores de riesgo	Prevalencia	Diagnóstico	Tratamiento/Prevención
Participantes	Personas que necesitan vacunación	Mujeres embarazadas	Personas que necesitan pruebas sobre COVID-19	Mujeres embarazadas con obesidad
Intervención	-	-	Varias pruebas diagnósticas	Modificación de estilos de vida
Exposición	Población migrante	-	-	-
Comparación	Población nativa	-	-	Consejo estándar
Desenlace	Cobertura de vacunación	Frecuencia de violencia de género	Verdaderos y falsos positivos y negativos	Salud de la mujer y el recién nacido
Diseño	Estudio observacional	Estudios de prevalencia	Validez de pruebas diagnósticas	Ensayos clínicos aleatorizados
Referencia	María Margarita Rojas-Venegas ⁹	Rosario M Román-Gálvez ¹⁰	Javier Zamora ¹¹	Carmen Amezcua ¹²

* Véase la Figura 1 y el glosario en la Tabla 1.

Ya que el compromiso entre la ciudadanía y la ciencia se está convirtiendo en una norma, se espera que la participación del público y de los pacientes se convierta en una parte obligatoria de cualquier investigación. Puede solicitarse la aportación de los pacientes para la selección de los desenlaces de interés al formular la pregunta para la revisión. De hecho, los «*core outcome set*», conjunto básico de desenlaces en los que se agrupan los de mayor trascendencia para un determinado problema, obtenidos mediante consenso de pacientes y profesionales, son un punto de partida excelente para formular la pregunta de la revisión.

La participación del público y de los pacientes (*patient and public involvement*) se considera, cada vez más, una característica de calidad del proceso de investigación en general y de las revisiones sistemáticas en particular. La opinión de los pacientes se debe incluir no solo para seleccionar los desenlaces de interés, sino en la definición de todos y cada uno de los componentes claves de la pregunta de investigación.

Diseño de los estudios

Por cada conjunto de participantes, intervenciones o exposiciones y desenlace, las revisiones sistemáticas aportan resúmenes de trabajos publicados en los que se utilizan distintos diseños. El diseño es muy importante, puesto que determina la validez de los resultados observados. En otras palabras, el grado de certeza con la que se asume que los resultados se aproximan a la «verdad», depende de la calidad del diseño. Es por ello que la solidez de las inferencias de una revisión está ligada a las características de los diseños de los estudios disponibles.

Hay revisores que consideran que ciertos diseños del estudio son más válidos que otros cuando llevan a cabo una revisión sistemática. De hecho, algunos se centran únicamente en los estudios aleatorizados. Esta visión ignora que es posible utilizar varios diseños cuando los distintos tipos de preguntas lo requieren. Por ejemplo, a la hora de determinar la precisión de una prueba diagnóstica, se necesita optar por un diseño en el que reclute a todos los pacientes elegibles (aquellos en los que se sospecha la enfermedad), y en el que será necesario aplicar a todos los sujetos tanto la prueba en evaluación, como el estándar de referencia, para confirmar o descartar la presencia de la enfermedad en estudio³. Asimismo, cuando se evalúan efectos adversos raros o a largo plazo en relación con la seguridad de las intervenciones, sería más apropiado optar por un diseño observacional. Por lo tanto, puede que sea necesario considerar distintos diseños del estudio en una misma revisión, a pesar de que la multiplicidad de diseños tiene ciertas implicaciones al evaluar y sintetizar los resultados de la búsqueda, que serán contempladas en el artículo siguiente.

¿Cuál es el tipo de diseño más adecuado? En primer lugar, es preciso explorar la naturaleza de la pregunta formulada (eficiencia, efectividad, diagnóstico, pronóstico, etc.) y las formas de abordar los distintos elementos de la pregunta (participantes, intervenciones o exposiciones y desenlace)⁴. A continuación, se deberían escoger los diseños epidemiológicos más favorables para proporcionar respuestas válidas y jerarquizar los diseños que son más apropiados para la revisión. Cada tipo de pregunta tendrá una jerarquía de diseños propia. En cuanto a las preguntas relacionadas con los efectos en la salud de intervenciones terapéuticas o preventivas, el diseño del estudio más apropiado es aquel que asigna aleatoriamente a los participantes a las

intervenciones en cuestión, ya que permite crear grupos comparables. No obstante, puede ocurrir que la asignación de pacientes o intervenciones se efectúe sin una aleatorización eficaz y exista un claro riesgo de sesgo. Por ello, no saber reconocer los diseños más válidos puede tener implicaciones graves para la práctica basada en la evidencia.

Cuando no se encuentran estudios experimentales o estos son escasos, se utilizan estudios con diseños de baja calidad o se encuentran publicaciones con distintos diseños, hay que planear concienzudamente la evaluación de su calidad, clasificar la síntesis de los estudios según su diseño y calidad, e interpretar los resultados atentamente (véanse partes III, IV y V). Sin un enfoque prospectivo, se pueden obtener conclusiones erróneas en perjuicio de los pacientes.

Protocolo de la revisión y registro

Es importante demostrar públicamente que la pregunta se formuló de forma prospectiva. Para ello, se recomienda registrar la revisión en una base de datos en línea como PROSPERO u *Open Science Framework Registries* (OSF). También se puede publicar el protocolo de la revisión sistemática en una revista con revisión por pares o subirlo al sitio web donde se planea registrar la revisión. A la hora de redactar el borrador para publicar el protocolo de la revisión, la revista puede pedir que se cumpla con la guía disponible en PRISMA⁵, MARS⁶ o MOOSE⁷. Esta plataforma ofrece un conjunto de elementos mínimos para que las revisiones sistemáticas, metaanálisis y sus respectivos protocolos transmitan la información de manera transparente. Se centra, sobre todo, en las revisiones que miden el desenlace de las intervenciones en estudios aleatorizados, pero puede adaptarse a revisiones sistemáticas que evalúan otras áreas clínicas como la exposición a factores de riesgo, la precisión y validez de las pruebas diagnósticas o el pronóstico de las enfermedades.

La participación del público y los pacientes debe cumplir con las guías GRIPP⁸.

Modificación de la pregunta durante la revisión

Es necesario formular la pregunta antes de empezar la tarea de la revisión. En caso contrario, la revisión puede desarrollarse indebidamente, condicionada por las presunciones iniciales. Para formular la pregunta lo más correctamente posible desde el principio puede ser una buena idea trabajar con revisores y profesionales experimentados, y evitar preparar la revisión individualmente.

Ya que la pregunta se formula inicialmente, sin un conocimiento previo de las publicaciones existentes en la materia, es probable que deba sufrir modificaciones, obligadas por la evidencia acumulada. Cuando el trabajo en curso establece la necesidad de dar respuesta a una pregunta que no se había previsto inicialmente, es más que razonable modificar la pregunta previa o, incluso, formular nuevas preguntas. Dichas modificaciones están justificadas si se basan en la observación de que existen formas alternativas de definir los participantes, las intervenciones o exposiciones, el desenlace o los diseños epidemiológicos que no se tuvieron en cuenta en un primer momento. Evidentemente, las modificaciones efectuadas tendrán un impacto sobre la revisión, y

el protocolo tendrá que ser revisado. Por otro lado, la búsqueda de publicaciones, siguiente paso en una revisión sistemática, se suele realizar antes de redefinir las preguntas. Puede requerir también ciertas modificaciones, e incluso es posible que deba volver a realizarse en vista de los cambios realizados en la pregunta. Los revisores no deben escatimar esfuerzos para presentar la verdad sobre la formulación y la modificación de las preguntas a la hora de redactar los manuscritos para su publicación. Es decir, es esencial explicar qué preguntas se formularon *a priori* y cuáles surgieron durante la revisión. El registro prospectivo antes de la realización de una revisión sistemática hace más fácil esta tarea.

Conclusiones para formular una pregunta adecuada

Las revisiones sistemáticas son una herramienta de investigación útil y cada vez más demandada. La clave para realizar satisfactoriamente una revisión sistemática reside en la manera de identificar los componentes principales y de formular la pregunta antes de embarcarse en los pasos siguientes. Como se ha visto, las variaciones en los componentes de la pregunta no son un motivo de preocupación, puesto que existen soluciones para abordarlas. El registro del protocolo de la revisión, además de incrementar la calidad de la revisión, supone un recurso de gran utilidad a la hora de enfrentarse durante la revisión a posibles modificaciones de la pregunta inicial.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Daniel Gavilán Cabello su colaboración en la traducción de este artículo.

Khalid S. Khan está contratado por la Universidad de Granada como investigador distinguido, gracias a una ayuda del programa Beatriz Galindo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, España.

Bibliografía

1. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. *Systematic Reviews to Support Evidence-Based Medicine*. 2 nd ed CRC Press; 2011.
2. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. Core principles and methods for conducting a systematic review of health interventions. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care*. 2009:1–108 [consultado 10 oct 2021]. Disponible en: www.york.ac.uk/inst/crd
3. Khan KS, Dinnes J, Kleijnen J. Systematic reviews to evaluate diagnostic tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95:6–11, [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115\(00\)00463-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115(00)00463-2).
4. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Systematic Reviews of Effectiveness. En: Aromatis E, Munn Z,

- editores. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020. p. 71–88, <http://dx.doi.org/10.46658/JBIMES-20-04>.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71, <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.N71>.
 6. Kepes S, Mcdaniel MA, Brannick MT, Banks GC. Meta-analytic Reviews in the Organizational Sciences: Two Meta-analytic Schools on the Way to MARS (the Meta-analytic Reporting Standards). *J Bus Psychol*. 2013;28:123–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s10869-013-9300-2>.
 7. Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. *JAMA Surg*. 2021;156:787–8, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMASURG.2021.0522>.
 8. Staniszewska S, Brett J, Simera I, Seers K, Mockford C, Goodlad S, et al. GRIPP2 reporting checklists: tools to improve reporting of patient and public involvement in research. *BMJ*. 2017;358:j3453, <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.J3453>.
 9. Rojas Venegas MM, Cano Ibañez N, Khan KS. Vaccination Coverage Among Migrants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SEMERGEN*. 2022, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3884942>. In press.
 10. Román-Gálvez RM, Martín-Peláez S, Fernández-Félix BM, Zamora J, Khan KS, Bueno-Cavanillas A. Worldwide prevalence of intimate partner violence in pregnancy. A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2021;9:738459, <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.738459>.
 11. Arevalo-Rodríguez I, Seron P, Buitrago-García D, Ciapponi A, Muriel A, Zambrano-Achig P, et al. Recommendations for SARS-CoV-2/COVID-19 testing: A scoping review of current guidance. *BMJ Open*. 2021;11(1.):e043004, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043004>.
 12. Díaz-Burrueco JR, Cano-Ibañez N, Martín-Peláez S, Khan KS, Amezcua-Prieto C. Effects on the maternal-fetal health outcomes of various physical activity types in healthy pregnant women. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;262:203–15, <http://dx.doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2021.05.030>.