



**TRABAJO FIN DE MASTER EN BIOESTADÍSTICA**

**MÉTODOS GRÁFICOS EN METANÁLISIS.  
APLICACIÓN SOBRE UN METANÁLISIS DE  
ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS  
SOBRE LA EFICACIA DE LA  
MONITORIZACIÓN CONTINUA DE  
GLUCOSA EN LA DIABETES GESTACIONAL**

**JUNIO 2021**

Alumna: Rosa María García Moreno

Tutor: David Lora Pablos



**ÍNDICE**

1. Introducción.....	pag. 5
2. Objetivos.....	pag. 10
3. Metodología.....	pag. 11
3.1. Escenario clínico.....	pag. 11
3.1.1. Protocolo de la revisión sistemática.....	pag. 11
3.1.2. Métodos de búsqueda de estudios y recogida de datos.....	pag. 11
3.1.3. Eventos clínicos estudiados.....	pag. 12
3.1.4. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.....	pag. 12
3.2. Evaluación gráfica del metanálisis.....	pag. 13
3.3. Análisis estadístico.....	pag. 15
4. Resultados.....	pag. 16
4.1. Diagrama de bosque.....	pag. 17
4.2. Diagrama de embudo.....	pag. 18
4.3. Diagrama de embudo de contorno mejorado.....	pag. 19
4.4. Diagrama de embudo de contorno de significación estadística para valorar el impacto de un nuevo estudio.....	pag. 21
4.4.1. Diagrama de embudo de contorno de significación para evaluar macrosomía.....	pag. 22
4.4.2. Comprobación del impacto de nuevos estudios sobre el metanálisis de macrosomía.....	pag. 24
4.4.3. Diagrama de embudo de contorno de significación para evaluar HbA1c.....	pag. 29
4.4.4. Comprobación del impacto de nuevos estudios sobre el metanálisis de HbA1c.....	pag. 30
4.4.5. Particularidades del diagrama de embudo del contorno de significación con el modelo de efectos aleatorios.....	pag. 33
4.5. Diagrama de embudo de contorno de significación para valorar el impacto de un nuevo estudio sobre la relevancia clínica de una intervención.....	pag. 35
4.6. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad.....	pag. 37
4.6.1. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad para el metanálisis de macrosomía.....	pag. 37

4.6.2. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad para el metanálisis de HbA1c.....	pag. 39
4.7. Otros gráficos para evaluar la heterogeneidad en un metanálisis.....	pag. 42
4.8. Utilización de los métodos gráficos para diseñar estudios futuros.....	pag. 43
4.8.1. Diseño de nuevos estudios para evaluar el efecto de la MCG sobre la macrosomia neonatal.....	pag. 44
4.8.2. Diseño de nuevos estudios para evaluar el efecto de la MCG sobre la HbA1c.....	pag. 49
5. Conclusiones.....	pag. 54
6. Bibliografía.....	pag. 55
7. Anexo I.....	pag. 58
8. Anexo II.....	pag. 59

## RESUMEN

**Introducción:** Los métodos gráficos son esenciales para comunicar los resultados de un metanálisis. Los objetivos de este trabajo son realizar una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos comparando la monitorización continua de glucosa frente a la monitorización con glucemia capilar en la diabetes gestacional, revisar la información que los métodos gráficos aportan al metanálisis y evaluar la posibilidad de utilizar estos resultados para el diseño de nuevos ensayos clínicos.

**Metodología:** Los procesos de búsqueda sistemática en las principales bases de datos, selección de los ensayos clínicos que cumplieran los criterios de inclusión y recogida de datos fueron realizados de forma independiente por 2 investigadores. Con los resultados de la revisión sistemática y metanálisis se redactó un artículo que fue enviado a publicar. Sobre los desenlaces clínicos principales del metanálisis (HbA1c y macrosomía neonatal) se aplicaron los métodos gráficos que se revisaron para este trabajo.

**Resultados:** La monitorización continua de glucosa se asoció a cifras de HbA1c significativamente inferiores, sin diferencias en el riesgo de macrosomía neonatal en comparación con el grupo control. Los gráficos de embudo no mostraron sesgo de publicación. Los gráficos de embudo de contorno de significación mostraron que el metanálisis es robusto ya que es difícil que la inclusión de un nuevo ensayo clínico modifique la significación del efecto sumatorio. La heterogeneidad era baja para el metanálisis que evaluaba la macrosomía ( $I^2=0\%$ ) y moderada para el de HbA1c ( $I^2=68.27\%$ ). En los gráficos de contorno de heterogeneidad se observó que la adición de un nuevo ensayo clínico es difícil que incremente la heterogeneidad del metanálisis de macrosomía, sin embargo, en el metanálisis de la HbA1c es bastante probable que aumente la heterogeneidad. Resulta improbable que un nuevo ensayo clínico dirigido a evaluar la macrosomía neonatal modifique la evidencia científica actual. Para conseguirlo se necesitaría un tamaño muestral superior a 300 pacientes, sin embargo, en el gráfico de curva de potencia estadística se pudo observar que, si bien la potencia estadística aumentaba a partir de este tamaño muestral, los valores alcanzados con tamaños mayores seguían siendo muy bajos. La realización de un nuevo ensayo clínico para evaluar el efecto sobre la HbA1c probablemente mantendría la significación estadística del metanálisis actual, ya que la potencia estadística alcanzada sería del 80-90% independientemente del tamaño muestral.

**Conclusión:** Este metanálisis muestra que la monitorización continua de glucosa se asocia a cifras de HbA1c al final del embarazo más bajas en comparación con la glucemia capilar, sin diferencias en el riesgo de macrosomía neonatal entre ambos sistemas de monitorización. Los resultados del metanálisis para ambas variables son robustos. Los métodos gráficos aplicados a un metanálisis aportan información de gran relevancia de forma fácilmente interpretable. Los resultados obtenidos en un metanálisis pueden ayudar al planteamiento de nuevos ensayos clínicos.

**Palabras clave:** monitorización continua de glucosa, diabetes gestacional, metanálisis, métodos gráficos.

## ABSTRACT

**Background:** Graphical methods are essential to communicate the results of a meta-analysis. This research aims to conduct a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring (finger-prick test) in women with gestational diabetes mellitus, to review the information that graphic methods contribute to this meta-analysis and to evaluate the possibility of using this information to design new clinical trials.

**Methods:** Two researchers independently carried out a systematic search in the main electronic databases, selection of trials that met the inclusion criteria of the systematic review, and data collection. A paper summarizing the results of the systematic review and meta-analysis was submitted for publication.

The graphical methods examined in this research were applied in the two primary outcomes of the systematic review (macrosomía and HbA1c).

**Results:** Continuous glucose monitoring was associated with significantly lower HbA1c and no differences in risk of macrosomia compared to blood glucose monitoring. Funnel plots showed no publication bias for either of the primary outcomes. The significant contours funnel plots revealed that the meta-analysis is robust since it is difficult to modify the significance of the pooled effect with the inclusion of a new trial. Heterogeneity was low for the meta-analysis of macrosomia ( $I^2=0\%$ ) and moderate for HbA1c ( $I^2=68.27\%$ ). The heterogeneity contours funnel plots showed that the inclusion of a new trial in these meta-analyses could hardly modify the statistical signification of the pooled effect for macrosomía, but heterogeneity for HbA1c would easily increase. A new trial evaluating neonatal macrosomía is unlikely to modify the current evidence. To achieve this, at least a sample size of more than 300 patients would be necessary. However, the power curves plot showed that although the statistical power increased from this sample size the values reached with larger samples were still too low. A new trial to evaluate the effect on HbA1c would probably maintain the statistical significance of the current meta-analysis since the statistical power achieved+ would be approximately 80-90% regardless of its sample size.

**Conclusion:** This meta-analysis shows that continuous glucose monitoring is associated with lower HbA1c values at the end of pregnancy compared to blood glucose monitoring and no differences in the risk of neonatal macrosomia. The meta-analysis is robust for both outcomes. Graphical methods for meta-analysis provide highly relevant information in an easily interpretable way. The results of a meta-analysis may help the design of new clinical trials.

**Keywords:** continuous glucose monitoring, gestational diabetes mellitus, meta-analysis, graphical methods.

## 1. INTRODUCCIÓN

El metanálisis consiste en la aplicación de métodos estadísticos para resumir los resultados de estudios independientes (1). Al combinar la información de todos los estudios relevantes, el metanálisis puede obtener estimaciones más precisas de los efectos que los estudios individuales (2).

Esta metodología surgió en el siglo XX, siendo el término “metanálisis” empleado por primera vez en 1976 por Geen Glass para describirla (1). Desde entonces su desarrollo ha sido exponencial.

El metanálisis es el tipo de diseño de investigación citado con mayor frecuencia en la literatura médica (3), y es considerado como la cumbre dentro de la pirámide jerárquica de la evidencia científica (4).

Las principales razones para realizar un metanálisis son: alcanzar una mayor potencia estadística al combinar estudios individuales de pequeño tamaño muestral, incrementar la precisión de la estimación de un efecto, dar respuesta a preguntas no planteadas en estudios individuales, y resolver controversias que surgen de estudios aparentemente contradictorios o bien generar nuevas hipótesis (5).

Para poder cumplir estos objetivos es esencial el proceso de revisión sistemática, que constituye el paso previo a cualquier metanálisis, permitiendo la identificación de todos los estudios existentes en la literatura científica que cumplan una serie de criterios de elegibilidad previamente especificados en el protocolo de la revisión sistemática. Para realizar una adecuada revisión sistemática se necesita conocer estrategias de búsqueda bibliográfica y aplicarlas a las principales bases de datos electrónicas (2). Asimismo, en el planteamiento de una revisión sistemática deben abordarse una serie de preguntas relativas a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS), tal y como se especifica en la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (6).

La Colaboración Cochrane es una organización que ha realizado grandes contribuciones a la metodología de la revisión sistemática. El manual desarrollado por esta organización detalla perfectamente la metodología a seguir para realizar adecuadamente

una revisión sistemática, asimismo presenta una nueva herramienta para la evaluación de la calidad de los estudios basada en siete dominios que valoran el riesgo de sesgo (2).

Típicamente los metanálisis se basan en ensayos clínicos aleatorizados. Aunque no necesariamente es así, también pueden hacerse metanálisis que incluyan estudios no aleatorizados, sin embargo, el potencial riesgo de sesgo será mayor en estos últimos.

El metanálisis proporciona la estimación del tamaño y dirección del efecto de la intervención y si éste es consistente entre estudios. Es un proceso que consta de dos estadios. El primero es el cálculo de estadístico resumen para cada estudio para describir el efecto de la intervención observado. El segundo estadio es la estimación combinada del efecto de la intervención, como un promedio ponderado de las estimaciones de efecto de los estudios individuales obtenidos en el paso previo (5). Dicho promedio ponderado se resume como:

$$\text{Promedio ponderado} = \frac{\text{suma de (cálculo x ponderación)}}{\text{suma de ponderaciones}} = \frac{\sum YiWi}{\sum Wi}$$

Las principales limitaciones de un metanálisis son las siguientes:

- Cuando los estudios incluidos son muy diferentes clínicamente entre sí puede no ser recomendable combinar sus efectos.
- Los metanálisis de los estudios con alto riesgo de sesgo pueden dar lugar a conclusiones erróneas.
- Cuando existen sesgos graves de publicación se pueden generar un resumen inapropiado (5).

Por tanto, ante estas situaciones sería recomendable evitar el metanálisis y presentar por separado los resultados de cada estudio incluido en la revisión sistemática.

La evidencia científica que proporcionan una revisión sistemática o un metanálisis pueden resultar muy útiles en el diseño metodológico de nuevos estudios. Por ejemplo, el resultado de un metanálisis permite calcular el tamaño muestral para alcanzar una potencia estadística determinada, o bien el cálculo de la potencia estadística que tendría el metanálisis al incluir un nuevo estudio. Algunos autores defienden que el diseño de un ensayo clínico en base al impacto sobre la evidencia científica que tendría la actualización un metanálisis con ese nuevo estudio resulta mucho más eficiente que los

métodos tradicionales de cálculo de tamaño muestral (7). Es decir, que en lugar de diseñar un ensayo clínico en base a los resultados que se podrían llegar a obtener en ese estudio individual, sería preferible hacerlo de acuerdo a cómo estos resultados podrían cambiar la evidencia científica que existe en el momento actual sobre un tema. De ese modo se evitaría destinar recursos innecesarios a la realización de nuevos estudios que no vayan a aportar información relevante sobre un tema en el que la evidencia actual ya sea lo suficientemente robusta.

La representación gráfica es esencial para la exploración de datos y la comunicación de los resultados de cualquier análisis estadístico en general. Un metanálisis aporta abundante información y sus resultados pueden alcanzar gran complejidad. Por este motivo, los métodos gráficos son la forma más adecuada para resumir la información de un metanálisis y facilitar la elaboración de conclusiones a partir de dicha información (8). Existe una gran diversidad de gráficos creados con la finalidad de ilustrar los diferentes resultados de interés dentro de un metanálisis. Entre estos gráficos destacan el diagrama de bosque (en inglés *forest plot*), el diagrama de embudo (en inglés *funnel plot*), el gráfico radial de Galbraith o el gráfico de L'Abbé (9).

El diagrama de bosque es probablemente el más conocido de los gráficos empleados en el metanálisis. Este tipo de gráfico se empezó a utilizar para metanálisis a partir de 1982, aunque previamente ya existía y se aplicaba a otros contextos (9). Representa la estimación de efecto y su intervalo de confianza para cada estudio individual y del efecto global del metanálisis, así como la ponderación de cada estudio.

El diagrama de embudo representa el tamaño de efecto de los estudios en el eje X frente a su precisión (expresada generalmente con el error estándar) en el eje Y. Recibe este nombre porque en condiciones normales hay mayor número de estudios de pequeño tamaño y, por tanto, con menor precisión, que se situarán en la parte inferior de gráfico con mayor dispersión a través del eje X dado que la variabilidad de la estimación en estudios pequeños es mayor. La representación de todos los estudios en conjunto adopta la forma de un embudo (9). Este tipo de gráfico fue presentado por primera vez en 1984 por Light y Pillemer para detectar sesgo de publicación (10). La evaluación del sesgo de publicación es la aplicación más conocida del diagrama de embudo, sin embargo, la utilidad de este método gráfico con este fin ha sido muy criticada por la subjetividad en la detección de la asimetría y también porque pueden existir otras causas de asimetría

distintas al sesgo de publicación (11,12). Es por ello que en ocasiones los gráficos de embudo son difíciles de interpretar. Para resolver este problema existen distintos test estadísticos que evalúan también el sesgo de publicación, como es el caso del test de Egger o el test de Begg entre otros (11) .

En las últimas décadas han aparecido variantes de gráfico diagrama de embudo, por ejemplo aquellos que incluyen contornos, para facilitar la evaluación del sesgo de publicación, o bien para valorar la robustez del metanálisis y el efecto la inclusión de futuros estudios sobre la dirección del efecto del metanálisis, la significación estadística y la heterogeneidad (8,13). El contorno del gráfico de embudo se corresponde con los niveles de significación estadística y fue propuesto por Peters et al. en 2008 (14).

También existen gráficos que tienen la finalidad de explorar la heterogeneidad. Entre estos destacan el gráfico radial de Galbraith, creado en 1988 (15,16), y el gráfico de L'Abbe', que fue creado en 1987 (17) y se aplica únicamente a metanálisis de variables dicotómicas.

Por tanto, los métodos gráficos son esenciales en el metanálisis debido a la información que aportan para resumir los datos, comunicar los resultados y evaluar la calidad. Aunque los principales gráficos son conocidos desde hace décadas, continúan surgiendo nuevas variantes y aplicaciones de los mismos (8).

### **1.1. Contexto clínico de la revisión sistemática**

La diabetes gestacional es un tipo de diabetes mellitus que aparece durante el segundo o tercer trimestre de gestación en mujeres que previamente no presentaban diabetes (18). Es la complicación metabólica más frecuente en el embarazo, con una prevalencia cercana al 5% en Europa y incluso mayor a nivel mundial (19). El mal control glucémico en la diabetes gestacional se asocia a múltiples complicaciones maternas y neonatales, por lo que los objetivos de control glucémico son muy estrictos. En la mayoría de pacientes las medidas dietéticas son suficientes para alcanzar estos objetivos, sin embargo, en algunos casos llega a necesitarse la insulinización (18).

La monitorización de glucemia en las pacientes con diabetes gestacional es esencial para el inicio precoz de tratamiento con insulina o el ajuste de mismo cuando sea preciso para alcanzar un adecuado control glucémico. Actualmente la forma más

extendida de monitorización de la glucemia en la diabetes gestacional es medición de la glucemia capilar (GC) con perfiles de 6 puntos diarios. En los últimos años se han desarrollado los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) como una nueva herramienta que facilita el control glucémico. Estos sistemas consisten un sensor que mide los niveles de glucosa intersticial y un transmisor que envía las lecturas de glucosa a otro dispositivo electrónico en el que pueden visualizarse (20).

La MCG ha demostrado excelentes resultados de control glucémico y también de eventos en el embarazo en otros tipos de diabetes mellitus, principalmente en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 (21,22). Sin embargo, actualmente está poco extendido su uso en la diabetes gestacional debido a que existe menos evidencia sobre su eficacia.

**2. OBJETIVOS:**

1. Realizar una revisión sistemática y de un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de la MCG frente a la monitorización estándar con perfiles de GC sobre los principales eventos maternos y neonatales en mujeres con diabetes gestacional.
2. Revisar la aplicabilidad práctica de los métodos gráficos diagrama de bosque, diagrama de embudo, diagrama de embudo de contornos, gráfico de Galbraith y gráfico de L'Abbe', sobre el metanálisis desarrollado en el objetivo 1.
3. Evaluar si la realización de nuevos ensayos clínicos dirigidos a evaluar los desenlaces clínicos estudiados en el presente metanálisis podría cambiar la evidencia científica existente en el momento actual, en base a la información aportada por los gráficos realizados y a métodos de simulación.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Escenario clínico**

El objetivo de la revisión sistemática y metanálisis es evaluar el efecto de la MCG frente a la monitorización estándar con CG sobre los principales eventos maternos y neonatales en la población de mujeres con diabetes gestacional.

##### **3.1.1. Protocolo de la revisión sistemática**

El protocolo de la revisión fue registrado en el Registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO) con el número de registro CRD42021225651. El protocolo de la revisión se incluye en el anexo 1.

##### **3.1.2. Métodos de búsqueda de estudios y recogida de datos**

Dos investigadores realizaron de forma independiente el proceso de búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos electrónicas: Pubmed, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Cumulative Index of Nursing and Allied Literature Complete* (CINAHL), Scopus, and Web of Science y los registros de ensayos clínicos *ClinicalTrials.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). Para la estrategia de búsqueda se emplearon todas las posibles combinaciones de los términos “*gestational diabetes mellitus*”, “*pregnancy*”, “*diabetes*”, “*continuous glucose monitoring*”, y “*trial*”. También se revisaron las referencias bibliográficas de los estudios incluidos en busca de otras publicaciones. Los registros encontrados fueron revisados de forma independiente por dos investigadores y se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados que comparasen la MCG frente a la monitorización estándar con GC en la población de mujeres con diabetes gestacional. Se excluyeron los estudios llevados a cabo en población de mujeres con diabetes pregestacional y los estudios observacionales o ensayos no aleatorizados.

El proceso de extracción de datos de los estudios incluidos también fue realizado de forma independiente por 2 investigadores.

### 3.1.3. Eventos clínicos estudiados

Los eventos principales estudiados fueron:

- Eventos maternos: hemoglobina glicada (HbA1c) en el tercer trimestre de gestación
- Eventos neonatales: nacimiento de niños con macrosomía (peso >4000 g).

Lo eventos secundarios estudiados fueron:

- Eventos maternos: glucemia media basal (GMB), glucemia media postprandial (GMP), insulinización, dosis total de insulina (DTI) diaria, ganancia del peso durante el embarazo, preeclampsia, hipertensión gestacional, cesáreas.
- Eventos neonatales: peso neonatal, recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG), extremadamente GEG, pequeños para la edad gestacional (PEG), edad gestacional al nacimiento, prematuridad, hipoglucemia neonatal, puntuación Apgar, ingreso en UCI neonatal, ictericia neonatal, distocia de hombros, mortalidad neonatal.

El protocolo publicado recoge como fueron definidos estos eventos (23), los eventos secundarios no se detallan en el presente trabajo.

### 3.1.4. Evaluación del calidad metodológica de los estudios

La calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos fue valorado empleando la herramienta Cochrane que evalúa el riesgo de sesgo para los siguientes dominios: generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados, y otras fuentes de sesgo (2). Esta evaluación fue realizada para la publicación, pero no es presentada en el trabajo de fin de máster.

### 3.2. Evaluación gráfica del metanálisis

Los gráficos aplicados a los resultados de macrosomía y HbA1c del metanálisis fueron los siguientes:

- **Diagrama de bosque:** proporciona información sobre el tamaño de efecto del metanálisis y la heterogeneidad entre los estudios. Para la variable macrosomía neonatal, variable dicotómica, presenta el número de pacientes con evento y sin evento de cada grupo de intervención para cada uno de los estudios incluidos, el efecto estimado para cada estudio (expresado como un riesgo relativo, un odds ratio o la transformación logarítmica de los mismos), el peso asignado a cada estudio y el efecto sumatorio de todos los estudios. Para datos continuos (HbA1c) presentan la media y la desviación estándar en cada grupo de intervención para cada uno de los estudios, el efecto estimado (expresado en diferencia de medias o en diferencia de medias estandarizada), el peso de cada estudio y el efecto sumatorio. Una línea vertical representa el valor nulo (1 para cociente de riesgos de presentar macrosomía entre grupo de intervención y grupo control, y 0 para diferencia de medias de la variable HbA1c entre intervención y control, o bien cuando se trabaja con la transformación logarítmica de cociente de riesgos de presentar macrosomía). En la parte inferior del gráfico se indica la información sobre la heterogeneidad del metanálisis, así como el tipo de modelo utilizado.
- **Diagrama de embudo:** la primera finalidad de este tipo de gráfico en un metanálisis es para valorar el sesgo de publicación en función de si los estudios se distribuyen o no de forma simétrica a ambos lados del eje vertical del embudo. El eje X presenta la estimación del efecto para cada estudio del metanálisis y en el eje Y el error estándar. Para variables dicotómicas (macrosomía) el efecto estimado se presenta como transformación logarítmica de riesgo para que los efectos de la misma magnitud pero con dirección opuesta estén equidistantes y así poder valorar si existe asimetría (11).
- **Diagrama de embudo de contorno mejorado:** se construye al incluir líneas de contorno que se corresponden con los niveles de significación estadística ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.1$ ) dentro de gráfico diagrama de embudo clásico. Estos

contornos resaltan las regiones en las que los estudios deberían situarse para alcanzar un determinado nivel de significación estadística.

- **Diagrama de embudo de contorno de significación estadística:** representa el tamaño de efecto estimado cada estudio individual (en el eje X) frente a su error estándar (en el eje Y), así como el efecto sumatorio del metanálisis. Además presentan regiones delimitadas que muestran las combinaciones de tamaño del efecto estimado y de error estándar que serían necesarias en un nuevo estudio para que su incorporación al metanálisis pudiera cambiar o mantener la significación estadística del mismo (13).
- **Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad:** este gráfico muestra como la heterogeneidad entre los estudios del metanálisis (valorada mediante  $\tau^2$  o mediante  $I^2$ ) podría cambiar al añadir un nuevo estudio. Por tanto, este gráfico estima cómo de robusta es la heterogeneidad observada, si sería posible que cambiara hacia ciertos valores de  $I^2$  y de  $\tau^2$  que podemos definir previamente, y lo probable que sería este cambio de heterogeneidad en función de la relación entre efecto estimado y error estándar que tendría que tener un nuevo estudio para conseguir dicho cambio.
- **Gráfico de Galbraith:** este tipo de gráfico se utiliza para evaluar la heterogeneidad del metanálisis. En el eje X se representa el inverso del error estándar y en el eje Y el efecto de intervención estandarizado, es decir, el efecto estimado dividido entre el error estándar. Las 3 líneas que aparecen en el gráfico son la línea de la ecuación de regresión ajustada y las bandas de confianza. Cada estudio individual se representa con un punto, la posición de cada estudio respecto al eje de la precisión indica el peso de su contribución al resultado global y los estudios que se sitúan fuera de las bandas de confianza son los que están contribuyendo a la heterogeneidad del metanálisis (16).
- **Gráfico de L'Abbé:** permite evaluar la heterogeneidad. El eje X representa el efecto como transformación logarítmica del riesgo en el grupo control y el eje Y representa el logaritmo del riesgo en el grupo intervención. Puede contener una línea de regresión y una línea central diagonal que indiquen riesgos idénticos en cada grupo. Por tanto, los estudios que quedan por encima de la línea de regresión son los que muestran un resultado favorable al tratamiento, o en este caso a la MCG, mientras que los que están por debajo de la línea son los que

presenta un resultado favorable al control. grupo control en el eje X. El tamaño de los puntos es proporcional al peso de cada estudio. Cuando existe una gran dispersión de los puntos alrededor de la línea de regresión, o si hay agrupación múltiple de los riesgos del grupo control a lo largo del eje X, indica heterogeneidad (9). Este gráfico solo puede aplicarse a metanálisis de ensayos clínicos sobre eventos dicotómicos.

Tomando como base los trabajos de Sutton et al, y Langan et al. (7,13), se emplearon estos métodos gráficos para obtener conclusiones respecto al diseño de nuevos ensayos clínicos a partir de la evidencia científica obtenida con este metanálisis.

### **3.3. Análisis estadístico**

En el análisis estadístico se utilizó un modelo de efectos fijos con método de varianza inversa y un modelo de efectos aleatorios con método DerSimonian Laird. La heterogeneidad entre estudios fue valorada con el test de  $X^2$  Q de Cochran ( $p < 0.05$  implica heterogeneidad entre estudios), y los estadísticos  $I^2$  (valores  $< 25\%$ , entre 25 y 75%,  $> 75\%$  representan heterogeneidad baja, moderada y alta respectivamente) y  $\tau^2$  (valor  $> 0.01$  indica heterogeneidad). Las medidas empleadas fueron riesgo relativo para datos dicotómicos y diferencia de medias para datos continuos, ambos con su intervalo de confianza al 95%.

Se empleó el software estadístico Stata versión 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC), haciendo uso de los comandos “meta”, “metan”, “confunnel”, “extfunnel”, “glabr” “metapow” y “metapowplot”.

#### 4. RESULTADOS

Se encontraron 457 artículos, de los cuales 6 ensayos clínicos cumplían los criterios para ser incluidos en la revisión sistemática y metanálisis(24–29). El siguiente diagrama de flujo PRISMA resume el proceso de la revisión sistemática (figura 1). En primer lugar se realizó una revisión sistemática y metanálisis de estos ensayos clínicos para cada uno de los eventos que se habían especificado previamente en el protocolo del estudio. El manuscrito de la revisión sistemática y metanálisis se encuentra actualmente en la segunda etapa de la revisión por pares en la revista *Diabetic Medicine*.

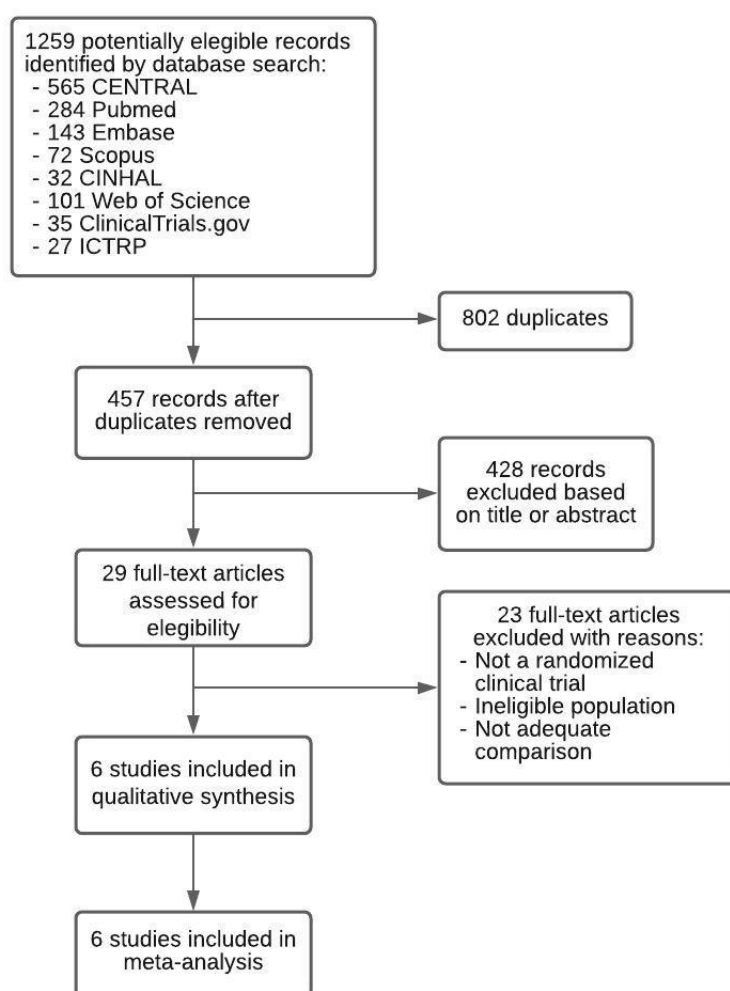


Figura 1. Diagrama PRISMA.

Los gráficos que se revisan en el presente trabajo han sido implementados sobre los 2 eventos principales de este metanálisis (macrosomía y HbA1c al final del embarazo).

#### 4.1. Diagrama de bosque

La [figura 2](#) y la [figura 3](#) muestran el diagrama de bosque del metanálisis para macrosomía neonatal realizado con modelo de efectos fijos y de efectos aleatorios respectivamente. El efecto estimado se expresa como riesgo relativo. Observamos que con ambos modelos el efecto sumatorio es no significativo y la heterogeneidad es baja. Lo que varía entre ambos modelos es el peso asignado a cada estudio. Por tanto, podría utilizarse tanto un modelo de efectos fijos como un modelo de efectos aleatorios.

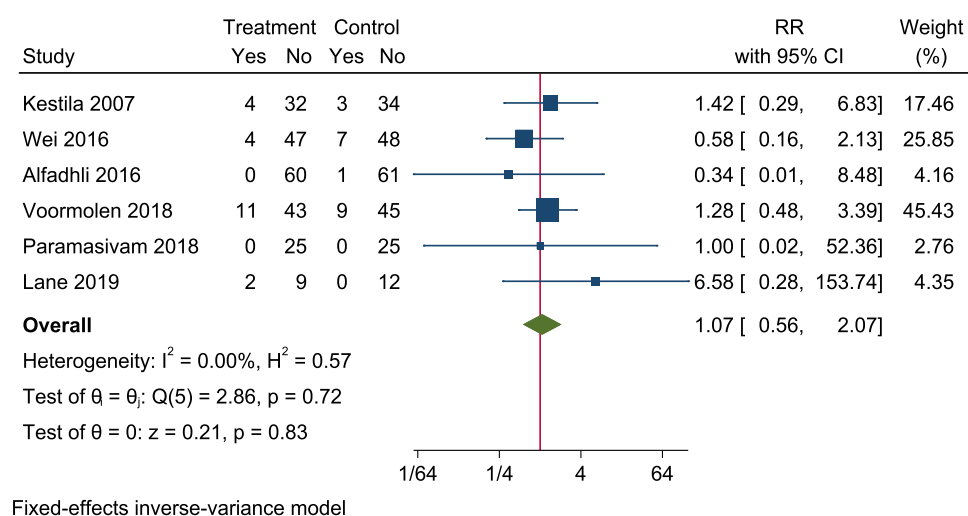


Figura 2. Diagrama de bosque para el metanálisis de macrosomía realizado con un modelo de efectos fijos mediante el método de varianza inversa.

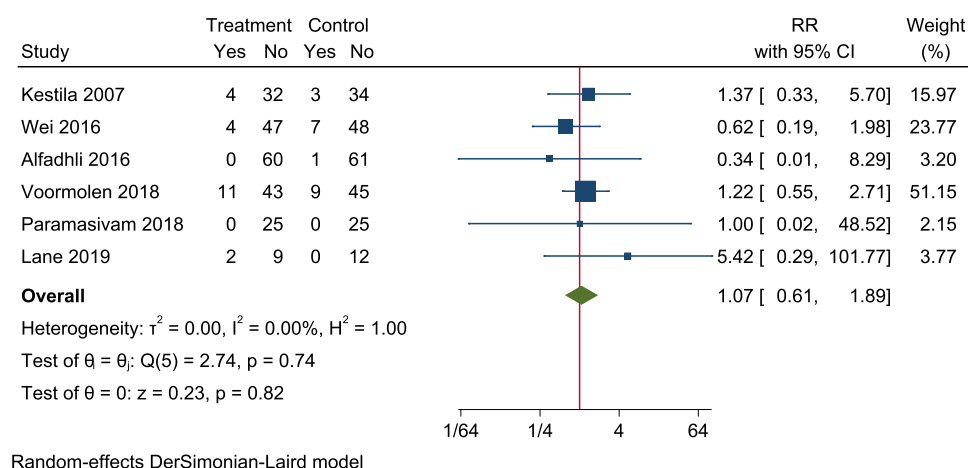


Figura 3. Diagrama de bosque para el metanálisis de macrosomía realizado con un modelo de efectos aleatorios mediante el método DerSimonian Laird

La [figura 4](#) y la [figura 5](#) muestran el diagrama de bosque del metanálisis para HbA1c realizado con modelo de efectos fijos y de efectos aleatorios respectivamente. Con ambos modelos el efecto sumatorio del metanálisis muestra una disminución significativa de la HbA1c en el grupo de MGC, además la heterogeneidad entre los estudios es moderada. Por tanto, lo correcto sería utilizar un modelo de efectos aleatorios. Sin embargo, en este trabajo vamos a aplicar tanto el modelo de efectos fijos como el de efectos aleatorios para observar las diferencias.

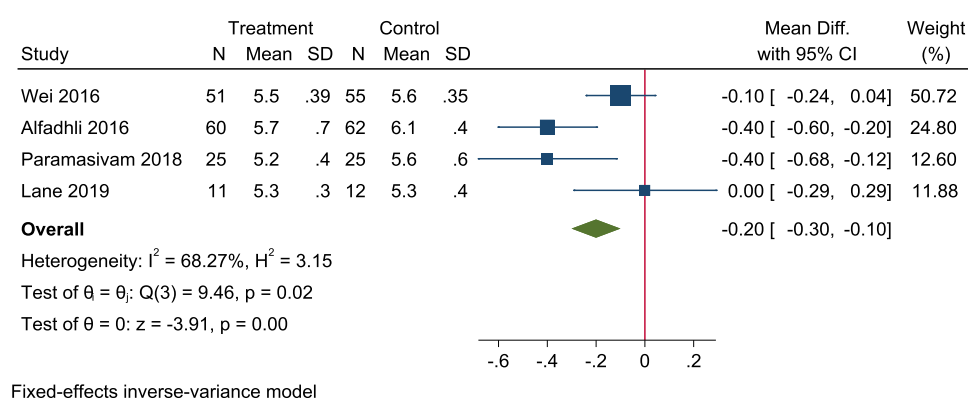


Figura 4. Diagrama de bosque para el metanálisis de HbA1c realizado con un modelo de efectos fijos mediante el método de varianza inversa

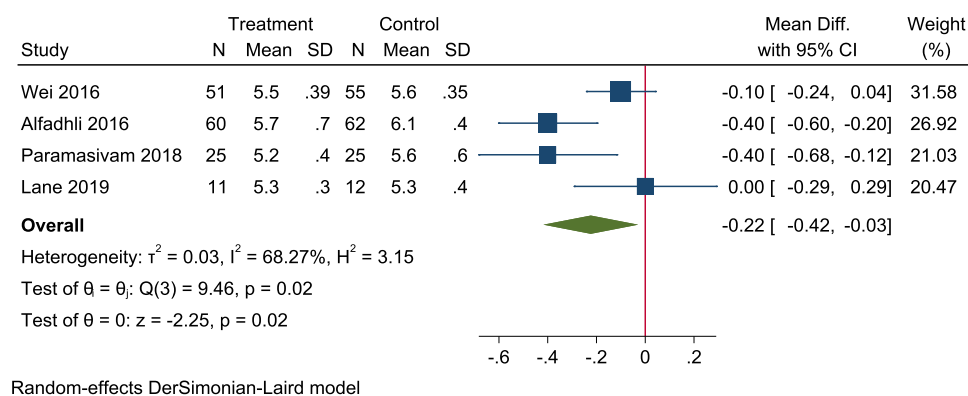


Figura 5. Diagrama de bosque para el metanálisis de HbA1c realizado con un modelo de efectos aleatorios mediante el método DerSimonian Laird

## 4.2 Diagrama de embudo

En la [figura 6](#) está representado el diagrama de embudo para el metanálisis macrosomía y puede observarse que los estudios se distribuyen de forma simétrica respecto al eje vertical, por lo que no parece haber sesgo de publicación.

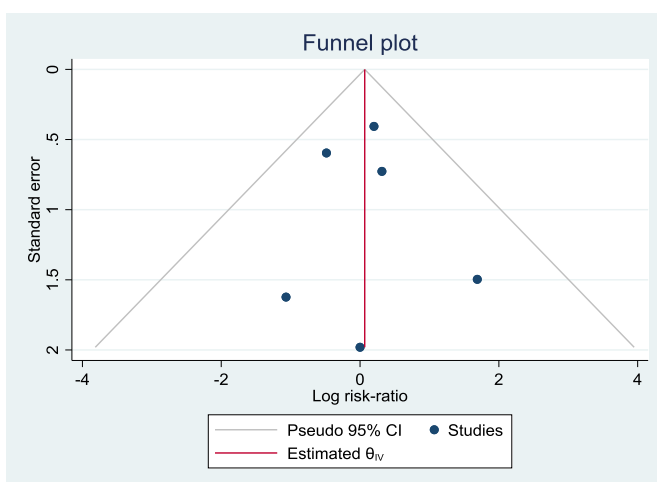


Figura 6. Diagrama de embudo para macrosomía

La [figura 7](#) presenta el diagrama de embudo para el metanálisis de HbA1c, en el que parece que los estudios también se distribuyen de forma simétrica a ambos lados del eje. Aún así, el sesgo de publicación resulta difícil de valorar cuando el metanálisis contiene pocos estudios, como sucede en este caso.

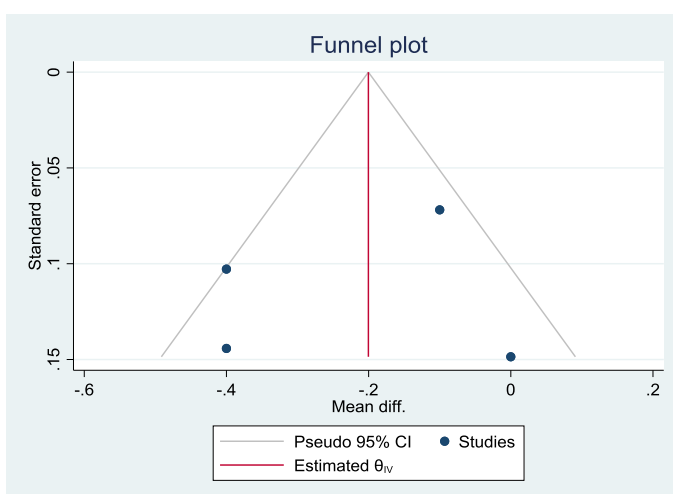


Figura 7. Diagrama de embudo para HbA1c

### 4.3. Diagrama de embudo de contorno mejorado

Este gráfico ayuda a distinguir entre sesgo de publicación y otras causas de asimetría. Si la zona en la que se percibe que faltan estudios es la zona de ausencia de significación estadística, esto apoya la sospecha de que la causa de la asimetría sea el sesgo de publicación, mientras que si los estudios faltan en las áreas de significación estadística es menos probable que la asimetría sea debida a sesgo de publicación (13).

Este tipo de gráfico se encuentra disponible en los principales software estadísticos para metanálisis. En Stata el comando “confunnel” permite generar este gráfico (30). La sintaxis de este comando es:

```
confunnel varname 1 varname 2 [if] [in] [, options]
```

La figura 8 representa el diagrama de embudo de contorno mejorado para el macrosomía. Se puede observar que todos los estudios se localizan en la región de  $p > 0.1$ , y ninguno de ellos se acercan a las regiones de significación estadística de  $p < 0.05$  o de  $p < 0.01$ . No existe asimetría y no hay estudios faltantes en la zona de no significación, por lo que concluimos que no existe sesgo de publicación.

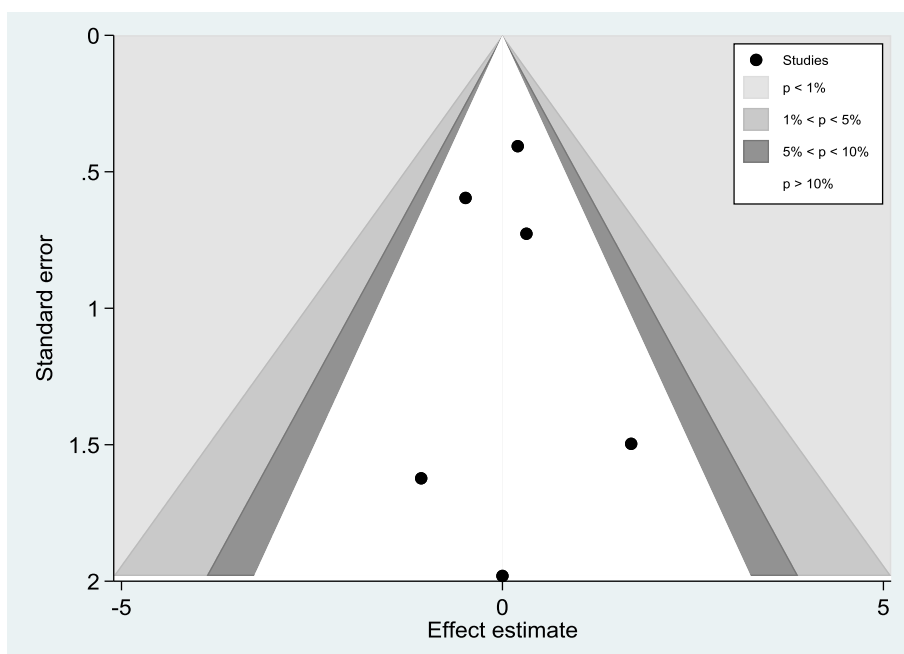


Figura 8. Diagrama de embudo de contorno mejorado para macrosomía

La figura 9 muestra el diagrama de embudo de contorno mejorado para el HbA1c. Sin embargo, como se ha comentado en el apartado anterior, el número de estudios es demasiado pequeño para valorar si existe asimetría.

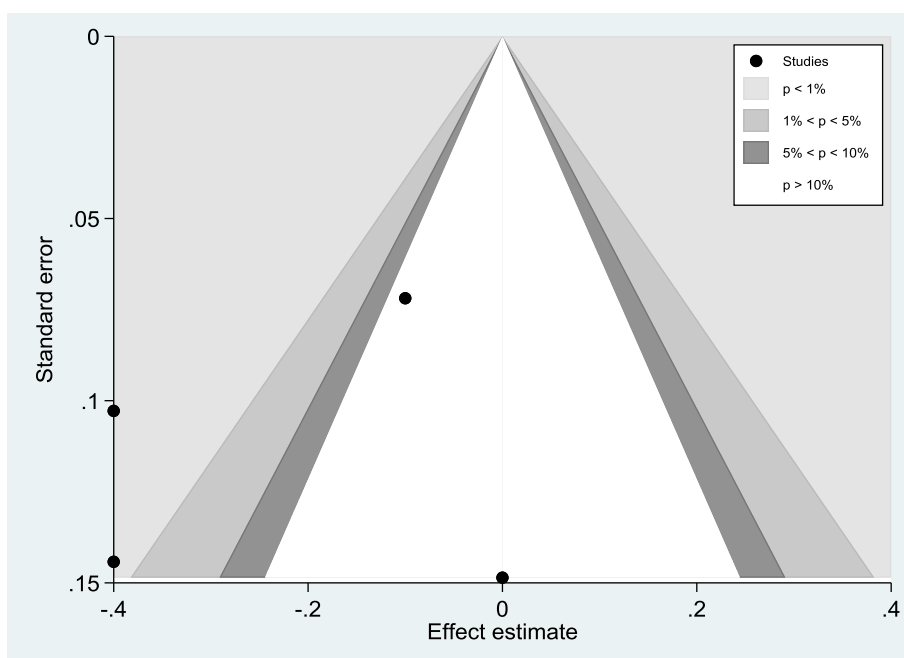


Figura 9. Diagrama de embudo de contorno mejorado para HbA1c

#### 4.4. Diagrama de embudo de contorno de significación estadística para valorar el impacto de un nuevo estudio

Los contornos se definen por los límites inferior y superior del intervalo de confianza del efecto sumatorio del metanálisis y dónde estos límites tocan el valor nulo  $\theta_0$ . Estos límites vienen dados por la fórmula:

$$\theta \pm \Phi^{-1}\left(\frac{\alpha}{2}\right) \sqrt{\text{var}(\theta)}$$

Siendo  $\theta$  el tamaño de efecto sumatorio (diferencia de medias o logaritmo de riesgos),  $\alpha$  el nivel de significación (expresado como una probabilidad dentro del rango (0-1),  $\Phi^{-1}$  es el inverso de la distribución acumulativa normal con media 0 y varianza 1.  $\text{Var}(\theta)$  es la varianza de la estimación de efecto sumatorio.

El efecto sumatorio y su varianza dependerán no solo de los estudios existentes hasta el momento, sino también de un nuevo estudio con un tamaño de efecto actualmente desconocido  $\theta_{\text{new}}$ , varianza, y un peso asociado ( $w_{\text{new}}$ ) que dependerá de la varianza de ese nuevo estudio.

$$\theta = \frac{\sum_{i=1}^n Wi\theta_i + W_{new} \theta_{new}}{\sum_{i=1}^n Wi + W_{new}} \quad \text{Var}(\theta) = \frac{1}{\sum_{i=1}^n Wi + W_{new}}$$

Por lo tanto, la función que define los contornos de significación estadística es:

$$\theta_{new} = \frac{1}{W_{new}} \{ \theta_0 [\sum_{i=1}^n Wi + W_{new}] - \sum_{i=1}^n Wi\theta_i \pm \Phi^{-1} \left( \frac{\alpha}{2} \right) \sqrt{\sum_{i=1}^n Wi + W_{new}} \}$$

Estos gráficos pueden aplicarse tanto a metanálisis de efectos fijos como de efectos aleatorios. Para efectos fijos los pesos se calculan como:

$$W_i = \frac{1}{\text{var}(\theta_i)}$$

Para efectos aleatorios los pesos se definen como:

$$W_i = \frac{1}{\text{var}(\theta_i) + \tau^2}$$

Para su construcción es necesario el comando “extfunnel”, que se encuentra incorporado al software estadístico Stata (31). La sintaxis de este comando es la siguiente:

`extfunnel varname1 varname2 [if] [in] [, options]`

Para el modelo de efectos fijos este comando utiliza el método de la varianza inversa, y para el modelo de efectos aleatorios el método DerSimonian Laird.

#### 4.4.1. Diagrama de embudo de contorno de significación para evaluar macrosomía

La [figura 10](#) muestra el gráfico de contornos de significación bajo un modelo de efectos fijos para el macrosomía. El eje X representa el efecto estimado (puede estar como riesgo relativo u odds ratio, o como la transformación logarítmica de los mismos), y el eje Y el error estándar. Cada punto representa los estudios incluidos en el metanálisis actual, y el punto con forma de rombo representa el efecto sumatorio del metanálisis. Se puede observar que el efecto sumatorio se sitúa en la zona de no significación (zona gris claro). El área gris claro representa las posibles combinaciones entre tamaño de efecto estimado y error estándar que un nuevo estudio podría tener para que al ser incluido en el metanálisis se mantuviera la falta de significación en el efecto sumatorio. El área gris oscuro de arriba a la derecha es la zona en la que debería situarse un nuevo estudio para que su inclusión el presente metanálisis cambiase la significación estadística del efecto

sumatorio hacia un incremento significativo del riesgo relativo de macrosomía neonatal asociado a la MCG. El área gris oscuro de arriba a la izquierda representa la zona en la que tendría que estar situado un nuevo estudio para modificar la significación estadística del efecto sumatorio del metanálisis hacia una disminución del riesgo de macrosomía con la MCG.

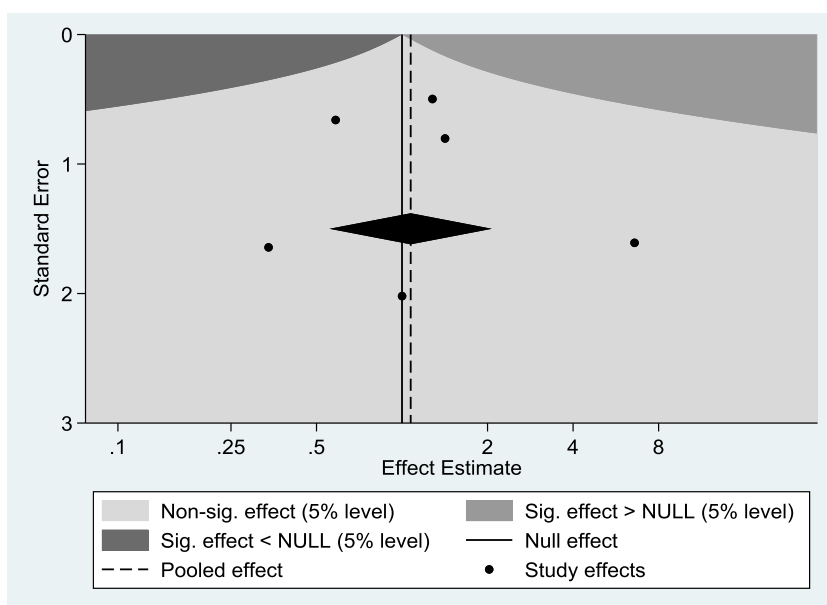


Figura 10. Diagrama de embudo de contorno de significación estadística para evaluar el impacto de la incorporación de un nuevo estudio al metanálisis actual para macrosomía bajo un modelo de efectos fijos.

La [figura 11](#) representa el diagrama de embudo de contornos de significación para el macrosomía bajo un modelo de efectos aleatorios. Su interpretación es exactamente igual que lo explicado en la figura anterior.

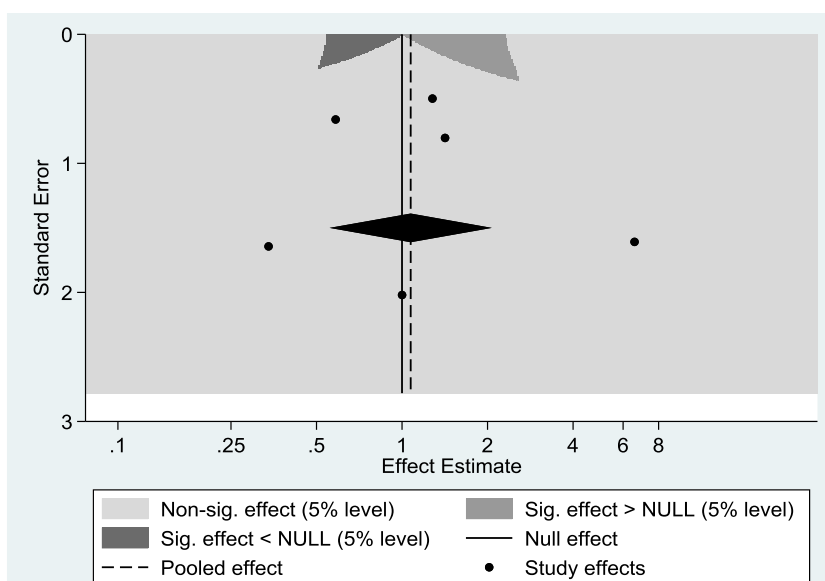


Figura 11. Diagrama de embudo de contorno de significación estadística para evaluar el impacto de la incorporación de un nuevo estudio al metanálisis actual para el macrosomía bajo un modelo de efectos aleatorios.

Tanto con un modelo de efectos fijos ([figura 10](#)) como con un metanálisis de efectos aleatorios ([figura 11](#)) el metanálisis para macrosomía es robusto ya que puede observarse que el área de no significación (área gris claro) es muy amplia. Por lo tanto, lo más probable es que al realizar un nuevo ensayo clínico éste se sitúe en el área de no significación, de manera que si se añadiera al metanálisis no cambiaría la significación del efecto sumatorio.

Comparando ambos gráficos de contornos, observamos que bajo el modelo de efectos aleatorios ([figura 11](#)) es más difícil cambiar la significación estadística (el área de no significación es mucho más amplia). Esto es debido a que el modelo de efectos aleatorios concede un menor peso a estudios con pequeño error estándar que el modelo de efectos fijos.

#### 4.4.2. Comprobación del impacto de nuevos estudios sobre el metanálisis de macrosomía

La inclusión en el metanálisis de un nuevo estudio que se sitúe en un contorno de significación distinto del efecto sumatorio actual permite comprobar que la información aportada por el diagrama de embudo de contorno de significación es correcta.

La [figura 10](#) muestra que bajo un modelo de efectos fijos es posible que un nuevo estudio con un error estándar pequeño y con un riesgo relativo inferior a 1 cambie la significación estadística del metanálisis hacia un efecto significativo de la MCG sobre la macrosomía neonatal. Si incluimos un nuevo estudio de estas características (con un riesgo relativo de 0.57 y un error estándar de 0.40, referenciado en figura como García 2021) y repetimos el metanálisis utilizando un modelo de efectos fijos con método de varianza inversa vemos que efectivamente se modifica la significación estadística del efecto sumatorio ([figura 12](#)). Sin embargo para conseguirlo hemos necesitado incluir un ensayo clínico con un tamaño muestral muy grande (300 pacientes en cada brazo de monitorización) y en el que la incidencia de niños con macrosomía en el grupo control cuadruple al del grupo de intervención. Un estudio de estas características y con este resultado sería poco factible en la práctica clínica.

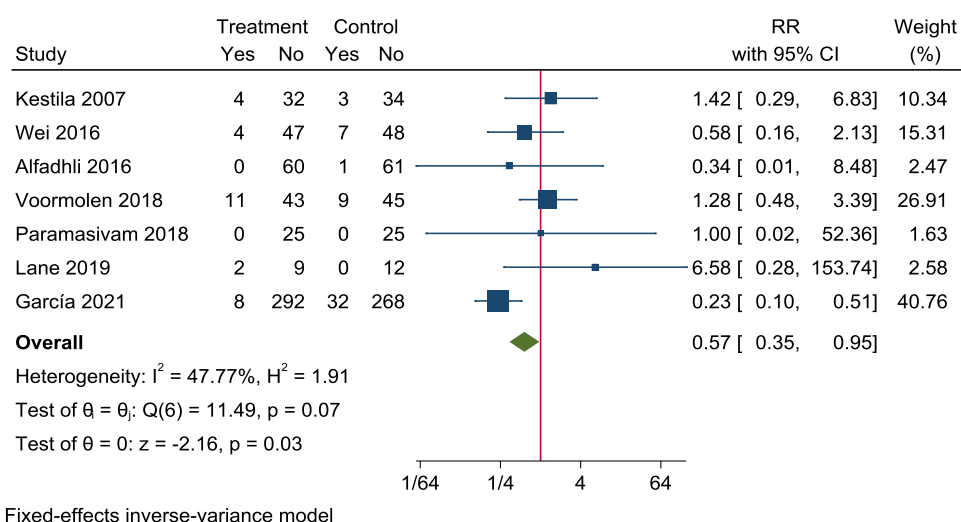


Figura 12. Metanálisis para macrosomía bajo un modelo de efectos fijos tras incluir un nuevo estudio con 300 pacientes en cada brazo de monitorización.

Si repetimos el gráfico de contornos de significación para el metanálisis incluyendo éste nuevo estudio ([figura 13](#)) observamos que efectivamente se sitúa en la zona en la que estaba el contorno gris oscuro del gráfico anterior, sin embargo, ahora los contornos de significación han cambiado y que el metanálisis es menos robusto ya que si incluimos un nuevo con pequeño error estándar un riesgo relativo cercano a 0 volvería a cambiar la significación estadística del efecto global del metanálisis hacia un efecto no significativo de la MCG sobre el riesgo de macrosomía.

Otro aspecto a tener en cuenta es que, si bien bajo un modelo de efectos fijos es posible cambiar la significación estadística del metanálisis con la inclusión de un nuevo estudio con error estándar pequeño, posiblemente este nuevo estudio aumente la heterogeneidad del metanálisis, de manera que al incluirlo ya no sería apropiado utilizar el modelo de efectos fijos.

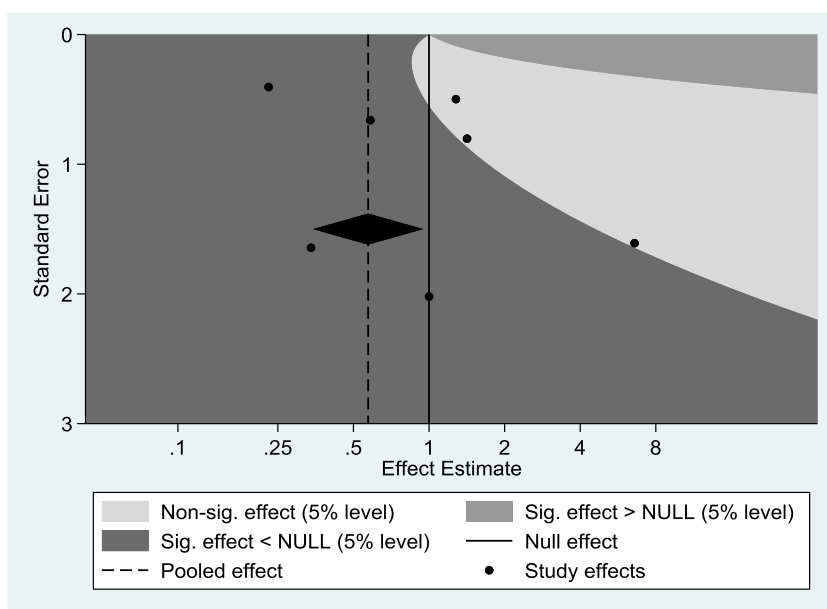
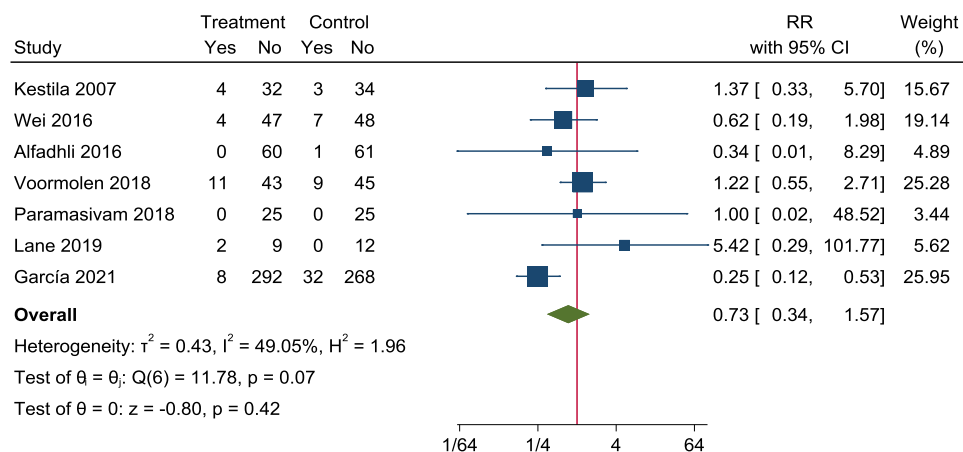


Figura 13. Diagrama de embudo de contornos de significación bajo un modelo de efectos fijos para macrosomía tras incluir un nuevo ensayo clínico con efecto estimado de 0.57 y un error estándar de 0.40.

Al estudiar el impacto de ese mismo ensayo clínico de 300 pacientes por brazo de monitorización (referenciado en la figura como García 2021) bajo un modelo de efectos aleatorios se obtiene que no cambia la significación estadística del metanálisis ([figura 14](#)), ya que la relación entre el error estándar y el efecto estimado del nuevo estudio se sitúa en el área de no significación (área gris claro) en el gráfico de contornos que teníamos al principio ([figura 11](#)). Al repetir gráfico de contorno de significación con el modelo de efectos aleatorios se puede observar que el escenario también ha cambiado, pero el metanálisis sigue siendo muy robusto ya que el contorno de no significación (área gris claro) es aún más amplia que en el caso anterior ([figura 15](#)).



Random-effects DerSimonian-Laird model

Figura 14. Metanálisis para macrosomía bajo un modelo de efectos aleatorios tras incluir un nuevo estudio con 300 pacientes en cada brazo de monitorización.

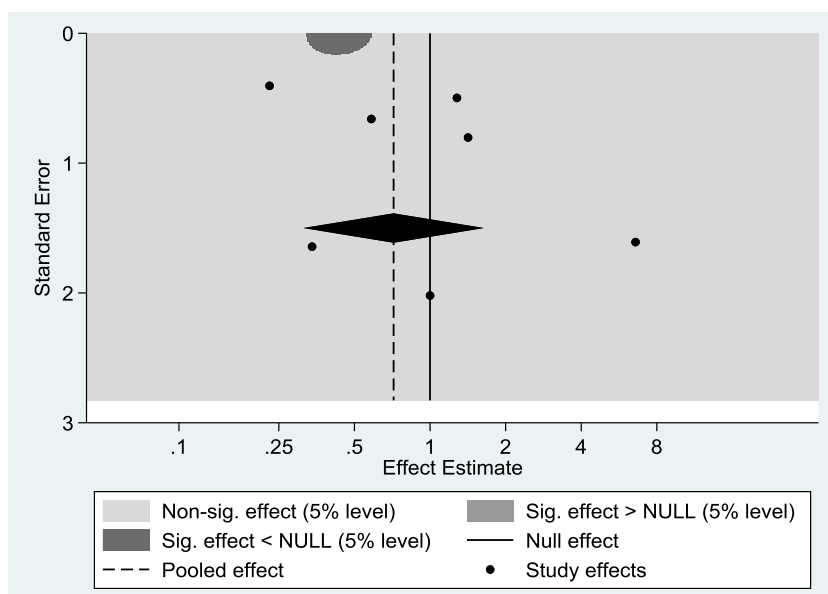
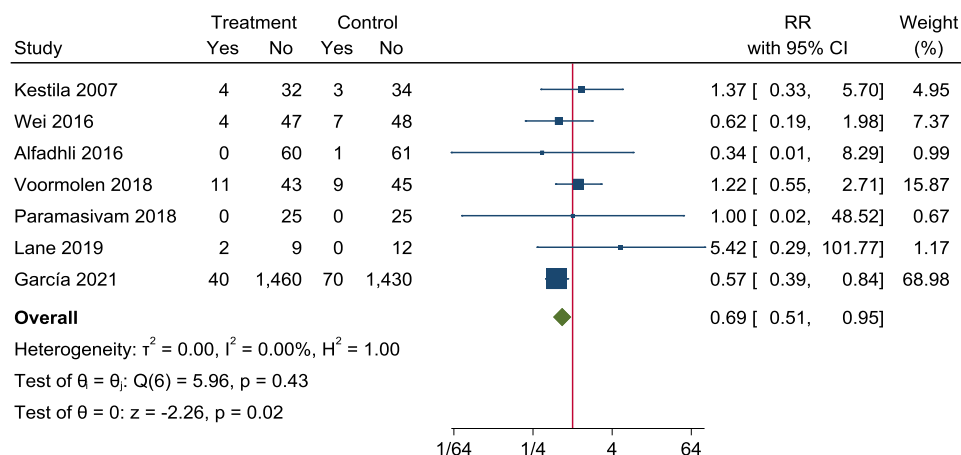


Figura 15. Diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos aleatorios para macrosomía tras incluir un nuevo ensayo clínico con efecto estimado de 0.57 y un error estándar de 0.40.

Para cambiar la significación estadística con el modelo de efectos aleatorios a un beneficio significativo de la MCG se necesitaría incluir un nuevo estudio en el que la relación entre el efecto estimado y el error estándar se sitúe en la zona gris oscuro en la parte de arriba a la izquierda del gráfico de la [figura 11](#). Si se incluye un estudio con un riesgo relativo de 0.69 y un error estándar de 0.194 y se repite el metanálisis bajo un modelo de efectos aleatorio, se puede comprobar que la significación estadística del

efecto sumatorio cambia (figura 16), y que efectivamente el nuevo estudio se sitúa en la zona en la zona gris oscuro que se ha mencionado anteriormente (figura 17). Sin embargo, para cambiar la significación estadística se ha necesitado un nuevo ensayo clínico con un tamaño muestral tan exageradamente grande (1500 pacientes en cada brazo de monitorización) que sería bastante inviable.



Random-effects DerSimonian-Laird model

Figura 16. Metanálisis para macrosomía bajo un modelo de efectos aleatorios tras incluir un nuevo estudio con 1500 pacientes en cada brazo de monitorización.

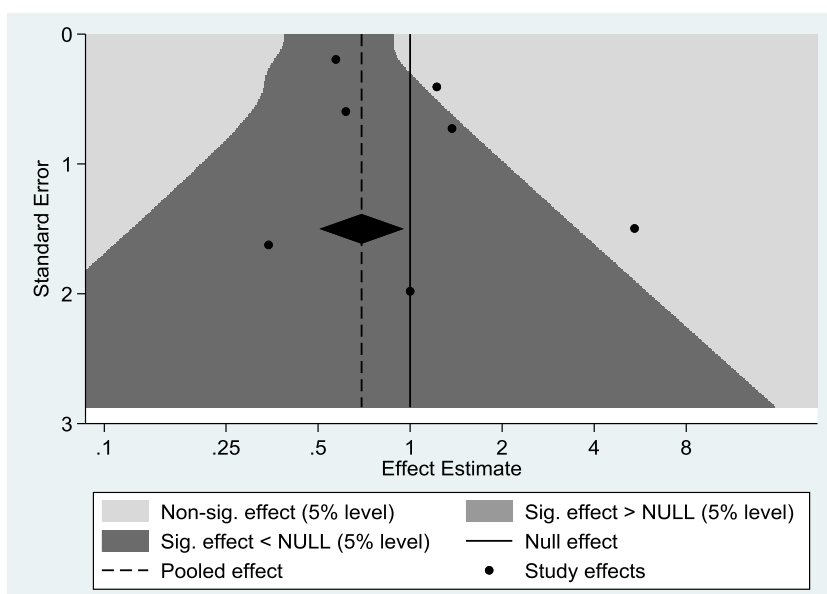


Figura 17. Diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos aleatorios para macrosomía tras incluir un nuevo ensayo clínico con efecto estimado de 0.69 y un error estándar de 0.194.

#### 4.4.3. Diagrama de embudo de contorno de significación para evaluar HbA1c

Tanto con el modelo de efectos fijos como con el de efectos aleatorios se obtiene que el efecto sumatorio de la variable continua HbA1c al final del embarazo es significativamente inferior en el grupo de intervención ([figura 2](#) y [figura 3](#)). Observemos que sucedería a añadir un nuevo ensayo clínico al metanálisis.

La [figura 18](#) representa el diagrama de embudo de contornos de significación bajo un modelo de efectos fijos para el HbA1c. En este caso en el eje X se representa el tamaño de efecto estimado como la diferencia de medias no estandarizada. La interpretación del gráfico es exactamente igual que lo explicado para las figuras de variables dicotómicas. Como puede observarse, el metanálisis es robusto, ya que el área gris oscuro de la izquierda es muy amplia, por lo que al añadir un nuevo ensayo clínico al metanálisis lo más probable es que caiga en esa área y mantenga la significación estadística del efecto sumatorio.

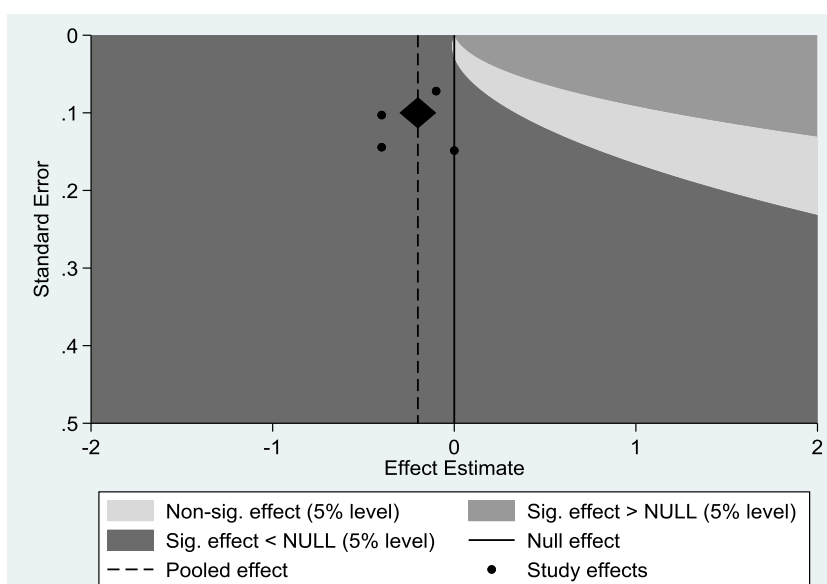


Figura 18. Diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos fijos para HbA1c.

En la [figura 19](#) está representado el diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos aleatorios. En este caso, aunque el metanálisis parece bastante robusto a la adición de un nuevo ensayo clínico ya que lo más probable sería que éste se situase en área gris oscuro donde están posicionados los otros 4 estudios incluidos en el metanálisis y mantuviera por tanto la significación estadística del metanálisis actual. Sin embargo tampoco resulta descabellado que un nuevo ensayo

clínico con un error estándar similar al de los estudios ya existentes tuviera un efecto estimado muy cercano a 0 o incluso ligeramente mayor que 0, situándose en la zona gris claro y cambiando la significación estadística del metanálisis.

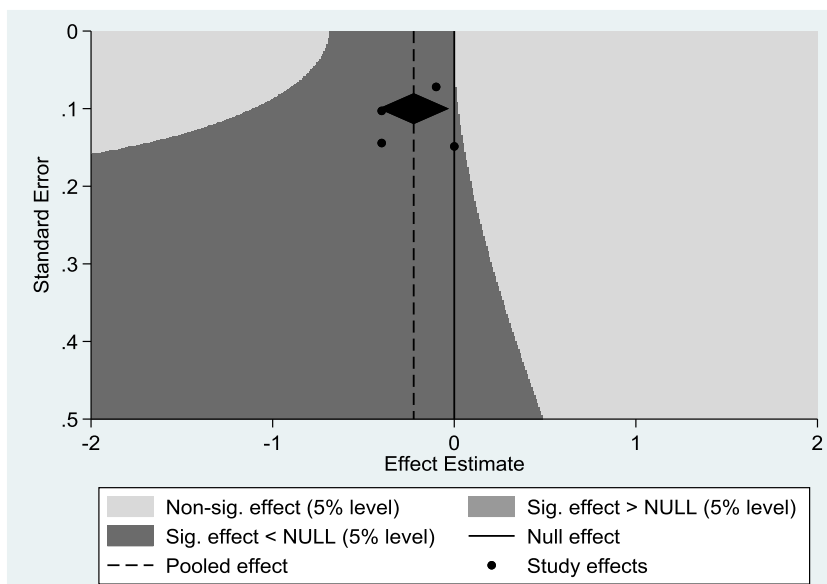
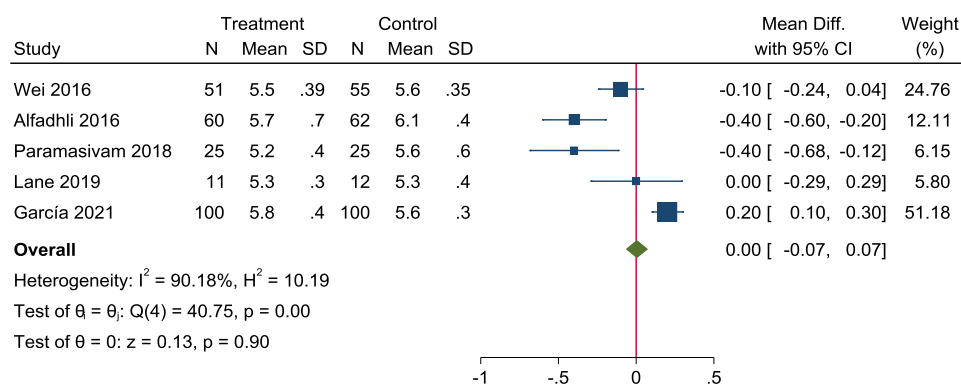


Figura 19. Diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos aleatorios para HbA1c.

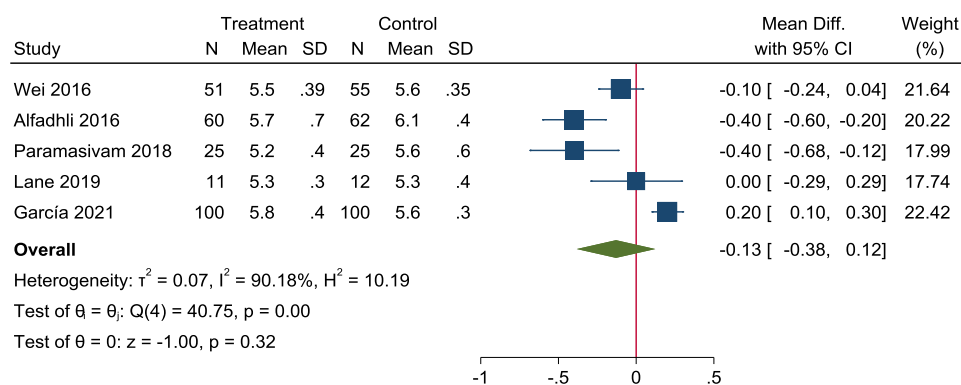
#### 4.4.4. Comprobación del impacto de nuevos estudios sobre el metanálisis de HbA1c

Al incluir un nuevo ensayo clínico con un efecto estimado de incremento de HbA1c de 0.20 y error estándar de 0.05 (referenciado en la figura como García 2021), es decir, un estudio que se situaría en la zona gris claro de ausencia de significación tanto de la [figura 18](#) como de la [figura 19](#), al repetir el metanálisis se obtiene que el efecto sumatorio ha cambiado hacia la no significación tanto con el modelo de efecto fijos ([figura 20](#)) como con el de efectos aleatorios ([figura 21](#)).



Fixed-effects inverse-variance model

Figura 20. Metanálisis para HbA1c bajo un modelo de efectos fijos tras incluir un nuevo estudio con 100 pacientes en cada brazo de monitorización.



Random-effects DerSimonian-Laird model

Figura 21. Metanálisis para el HbA1c bajo un modelo de efectos aleatorios tras incluir un nuevo estudio con 100 pacientes en cada brazo de monitorización

Al repetir los diagramas de embudo de contorno de significación se puede observar que el escenario ha cambiado. Ahora tanto el metanálisis de efectos fijos (figura 22) como el de efectos aleatorios (figura 23) son robustos para la ausencia de significación del efecto sumatorio ya que la zona gris claro es muy amplia y casi todos los estudios previos caen en esa área.

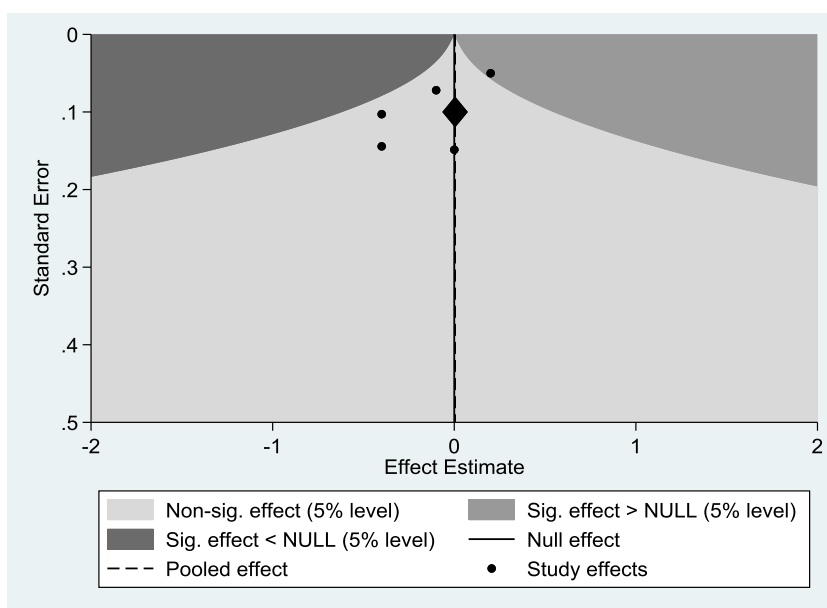


Figura 22. Diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos fijos para el HbA1c tras incluir un nuevo ensayo clínico con efecto estimado de 0.20 y un error estándar de 0.05.

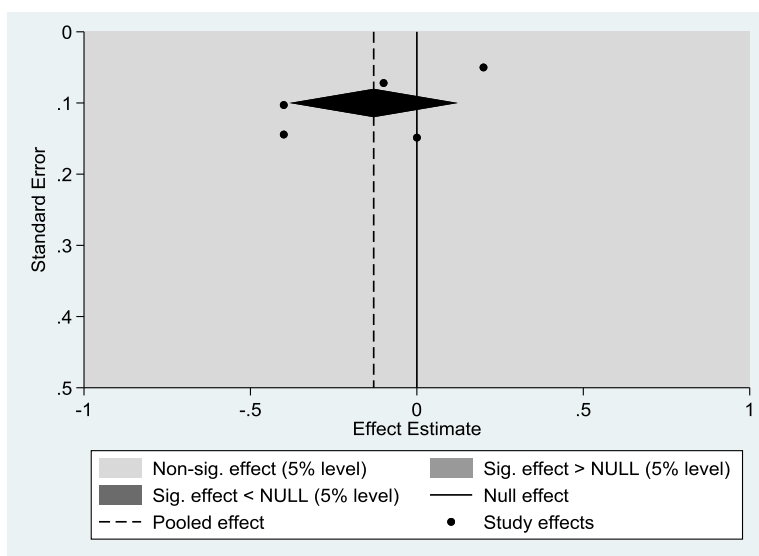


Figura 23. Diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos aleatorios para HbA1c tras incluir un nuevo ensayo clínico con efecto estimado de 0.20 y un error estándar de 0.05.

Sin embargo, al incluir el nuevo ensayo clínico cuyo efecto estimado es muy diferente al de los estudios previos, la heterogeneidad es muy elevada ( $I^2=90\%$ ), por lo que no se podría trabajar en este escenario con un metanálisis de efectos fijos, e incluso uno de efectos aleatorios sería muy discutido. Por otra parte, si bien el tamaño muestral que se

ha necesitado para cambiar la significación del metanálisis con un nuevo estudio es relativamente pequeño y no sería complicado diseñar un ensayo clínico de este tamaño, dado que el efecto estimado en este estudio individual difiere mucho del de los otros ensayos clínicos del metanálisis, no parece probable que se vaya a obtener este resultado con un nuevo ensayo clínico.

Aún así, el ejemplo ilustra el hecho de que es posible cambiar la significación estadística del efecto sumatorio del metanálisis en una u otra dirección con la inclusión de un único estudio siempre que su tamaño de efecto y error estándar se sitúen en alguna de las áreas delimitadas en los gráficos de contornos. Además estos contornos van modificándose a medida que se agregan nuevos estudios al metanálisis.

#### **4.4.5. Particularidades del diagrama de embudo del contorno de significación con el modelo de efectos aleatorios**

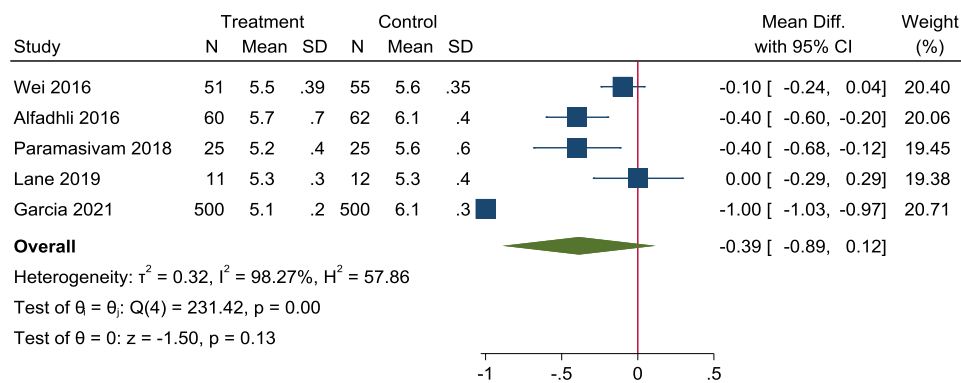
Un aspecto que llama mucho la atención del diagrama de embudo de contorno de significación para el modelo de efectos aleatorios de la [figura 19](#), es que un estudio que se sitúe en la zona de arriba y a la izquierda, es decir, un estudio de pequeño error estándar y con un efecto de disminución del la HbA1c con la MCG, cambiaría la significación estadística del efecto sumatorio del metanálisis hacia un resultado no significativo. Esto puede resultar paradójico ya que el resultado de este nuevo ensayo clínico iría en la misma dirección que el efecto sumatorio del metanálisis previo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el modelo de efectos aleatorios hace un ajuste de la ponderación del estudio según el grado de variación o heterogeneidad entre los diferentes efectos de la intervención. Es decir, en el modelo de efectos aleatorios los pesos se calculan como:

$$W_i = \frac{1}{\text{var}(\theta_i) + \tau^2}$$

Por lo tanto, cuanto mayor sea la varianza de un estudio y mayor sea la heterogeneidad entre los efectos observados entre los diferentes estudios (valor de  $\tau^2$ ), menor va a ser el peso que tenga ese estudio.

Comprobamos que al incluir un nuevo estudio de 500 pacientes en cada brazo de tratamiento con un efecto estimado de -1.0 y un error estándar de 0.016 (referenciado en la figura como García 2021), cambia el resultado del metanálisis hacia la no

significación, ya que al aumentar la heterogeneidad el intervalo de confianza del efecto sumatorio va a ser mucho más amplio (figura 24). Repitiendo el diagrama de embudo de contorno de significación (figura 25) se puede ver que efectivamente el nuevo ensayo clínico se sitúa en la zona que previamente se correspondía con el contorno de no significación de arriba a la izquierda en la figura 19.



Random-effects DerSimonian-Laird model

Figura 24. Metanálisis para el HbA1c bajo un modelo de efectos aleatorios tras incluir un nuevo estudio con 500 pacientes en cada brazo de monitorización.

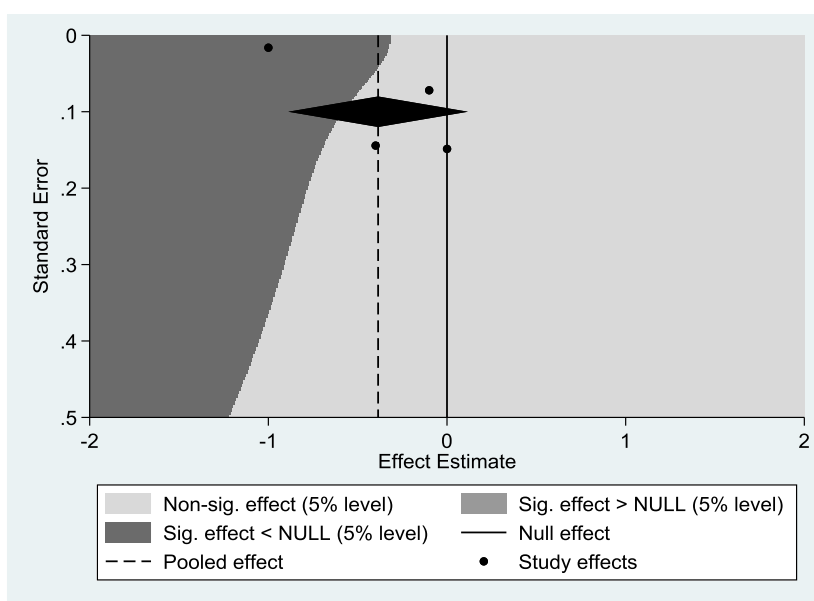


Figura 25. Diagrama de embudo de contorno de significación bajo un modelo de efectos aleatorios para HbA1c tras incluir un nuevo ensayo clínico con efecto estimado de -1 y un error estándar de 0.016.

#### **4.5. Diagrama de embudo de contorno de significación para valorar el impacto de un nuevo estudio sobre la relevancia clínica de una intervención**

Los gráficos de contorno de significación, que se han expuesto anteriormente, pueden subdividirse en distintas áreas para evaluar si la inclusión de un nuevo estudio en el metanálisis podría modificar no solo la significación estadística del mismo sino también obtener un efecto sumatorio que sea clínicamente relevante en función de unos valores que deben establecerse previamente. Estos valores son los límites de equivalencia.

Este tipo de gráfico no se ha aplicado al metanálisis de macrosomía al no encontrar datos objetivos sobre dónde establecer los límites de equivalencia para esta variable.

En el metanálisis que evalúa el efecto sobre la HbA1c se obtenía un efecto sumatorio significativo. Sin embargo, si establecemos la relevancia clínica de este efecto en una disminución de la HbA1c superior a 0.5 puntos, se observa que el efecto sumatorio de la MCG no es clínicamente relevante. Este tipo de gráfico muestra qué relación entre efecto estimado y error estándar debería presentar un nuevo estudio para que el metanálisis detectara un beneficio clínicamente relevante de la MCG sobre la HbA1c.

Con el modelo de efectos fijos ([figura 26](#)), para que el resultado del metanálisis cambiase hacia un beneficio clínico relevante (considerando como clínicamente relevante una disminución de HbA1c superior a 0.5%) sería necesario que un nuevo estudio se situase en la zona gris oscuro de arriba a la izquierda.

Bajo el modelo de efectos aleatorios ([figura 27](#)) sería imposible modificar el efecto sumatorio un nuevo ensayo clínico para obtener un beneficio clínicamente relevante sobre la HbA1c, puesto que el contorno de importante beneficio clínico no aparece en el gráfico.

Por tanto, observamos que estos contornos de relevancia clínica también varían en función de si se realiza el metanálisis bajo un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios.

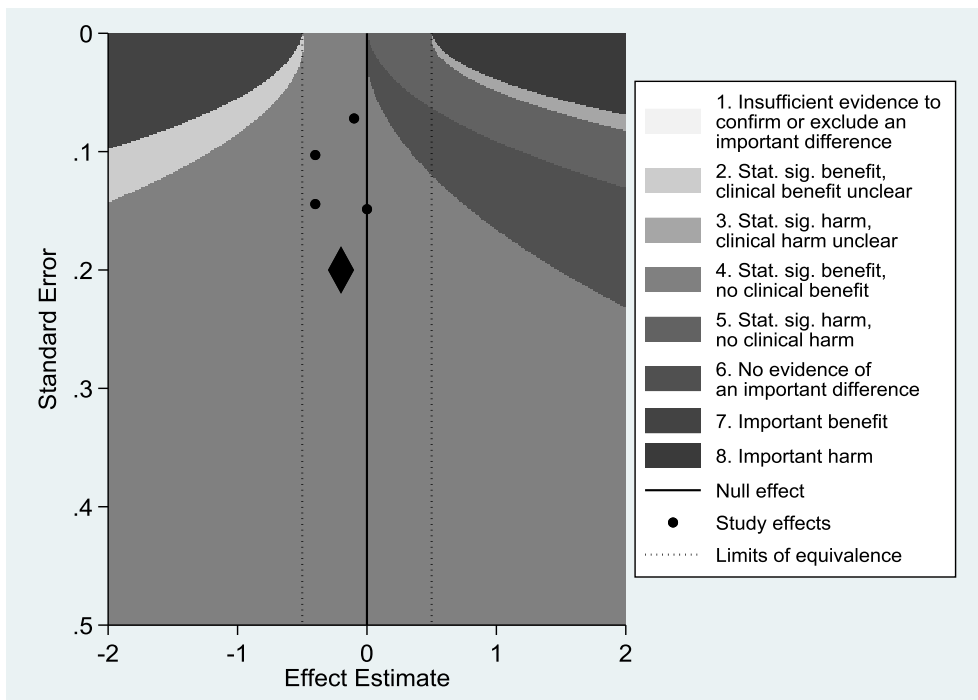


Figura 26. Diagrama de embudo de contorno para evaluar el beneficio clínico sobre la HbA1c en un metanálisis de efectos fijos. Los límites de equivalencia se han establecido en -0.5 y +0.5.

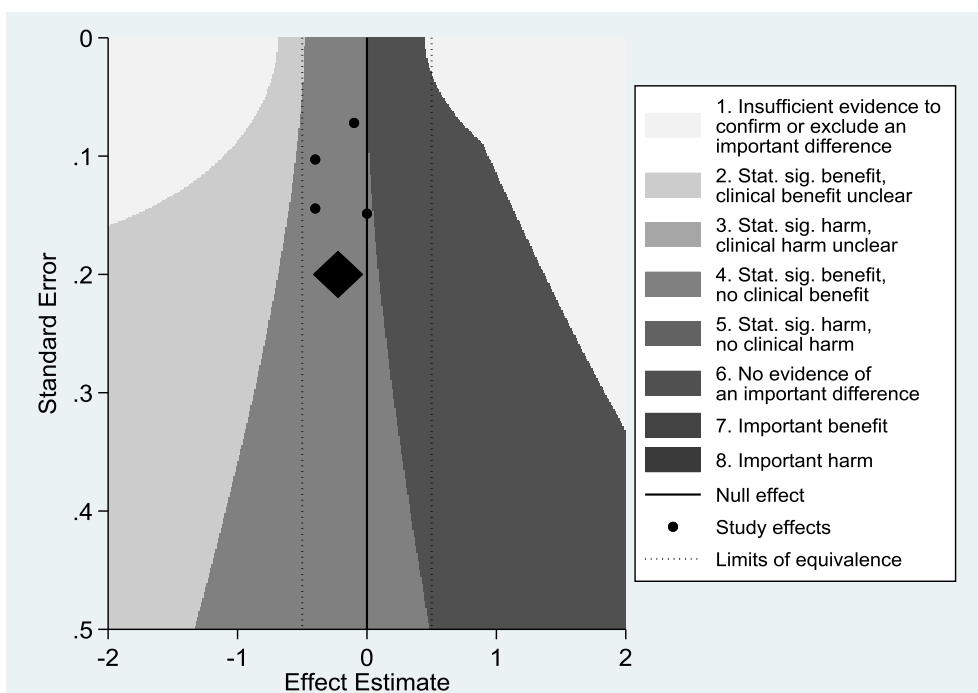


Figura 27. Diagrama de embudo de contorno para evaluar el beneficio clínico sobre la HbA1c en un metanálisis de efectos aleatorios. Los límites de equivalencia se han establecido en -0.5 y +0.5.

#### 4.6. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad

La función para obtener el impacto de un nuevo estudio sobre la heterogeneidad del metanálisis medida como  $\tau^2$  viene dada por la siguiente fórmula:

$$\theta_{\text{new}} = \frac{x}{Y} \pm \sqrt{\left(Y + W_{\text{new}} - \frac{V - W_{\text{new}}^2}{Y + W_{\text{new}}}\right) \left(\frac{Y + W_{\text{new}}}{YW_{\text{new}}}\right) \tau^2 + \left(\frac{x}{Y}\right)^2 - \left(\frac{Y + W_{\text{new}}}{YW_{\text{new}}}\right) \left(Z - \frac{x^2}{Y + W_{\text{new}}}\right) n}$$

La función para obtener el impacto de un nuevo estudio sobre la heterogeneidad del metanálisis medida como  $I^2$  vendría dada por la fórmula:

$$\theta_{\text{new}} = \frac{x}{Y} \pm \sqrt{\left(\frac{x}{Y}\right)^2 - \left(\frac{Y + W_{\text{new}}}{YW_{\text{new}}}\right) \left(Z - \frac{x^2}{Y + W_{\text{new}}} - \frac{n-1}{1-I^2}\right)}$$

Estas fórmulas se desarrollan con detalle en los apéndices del artículo de Langan et al.

(13). En Stata este tipo de gráficos también se construyen con el comando “extfunnel”.

##### 4.6.1. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad para el metanálisis de macrosomía

La [figura 28](#) muestra diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad para valorar el impacto de un nuevo estudio sobre  $\tau^2$  para el metanálisis de macrosomía. En el eje X se representa el tamaño de efecto estimado expresado como la transformación logarítmica del riesgo relativo, en el eje Y se representa el error estándar. Cada uno de los estudios incluidos en el metanálisis se representa como un punto, y el efecto sumatorio como un rombo. La línea vertical continua representa el valor nulo del efecto estimado y la línea vertical discontinua representa el tamaño del efecto sumatorio estimado. Además aparecen una serie de líneas que adoptan la forma de un embudo invertido, estas líneas representan los contornos de heterogeneidad para cada uno de los valores de  $\tau^2$  que se han predefinido previamente. Para cambiar la heterogeneidad del metanálisis a un valor de  $\tau^2$  es necesario que un nuevo estudio se sitúe entre la línea que corresponde a ese valor de  $\tau^2$  y la línea situada medialmente a esta. En la parte inferior del gráfico aparece la leyenda en la que se indica a que valor de  $\tau^2$  corresponde cada tipo de línea. El valor de  $\tau^2$  en el metanálisis actual es 0. Puede observarse que todos los estudios se encuentran dentro de las líneas de contorno que corresponden a este valor de  $\tau^2$ , además el área entre estas líneas es muy amplia, por lo que resulta muy probable que si se añadiese un nuevo estudio en el metanálisis estuviera situado también en esa

zona, con lo que no cambiaría la heterogeneidad. Solamente estudios con un tamaño de efecto estimado exageradamente grande o con un error estándar pequeño modificarían la heterogeneidad del metanálisis.

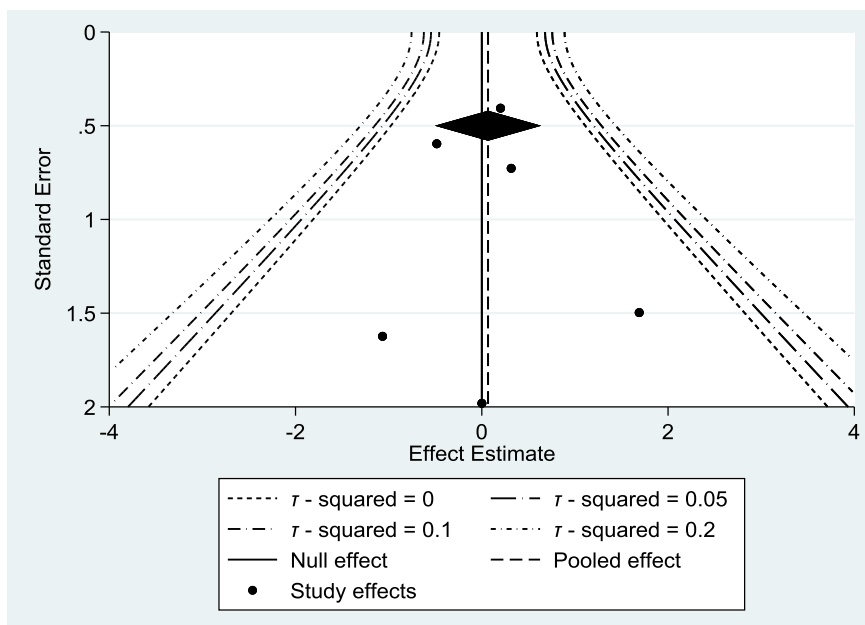


Figura 28. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad ( $\tau^2$ ) para macrosomia.

La [figura 29](#) muestra el gráfico de contornos de heterogeneidad para valorar el impacto de un nuevo estudio sobre  $I^2$ . Su interpretación es exactamente igual que la del gráfico anterior solo que las líneas de contorno se corresponden con valores predefinidos de  $I^2$ . Se puede observar que el valor de  $I^2$  del metanálisis actual es 0 y que, si bien la adición de un nuevo ensayo clínico al metanálisis podría modificar del valor de  $I^2$  hacia un valor más alto, para ello se necesitarían estudios con un efecto estimado muy alejado de los que tenemos actualmente. Por lo tanto, es muy probable que al añadir un nuevo ensayo clínico al metanálisis la heterogeneidad siga siendo baja y se pueda seguir trabajando con un modelo de efectos fijos.

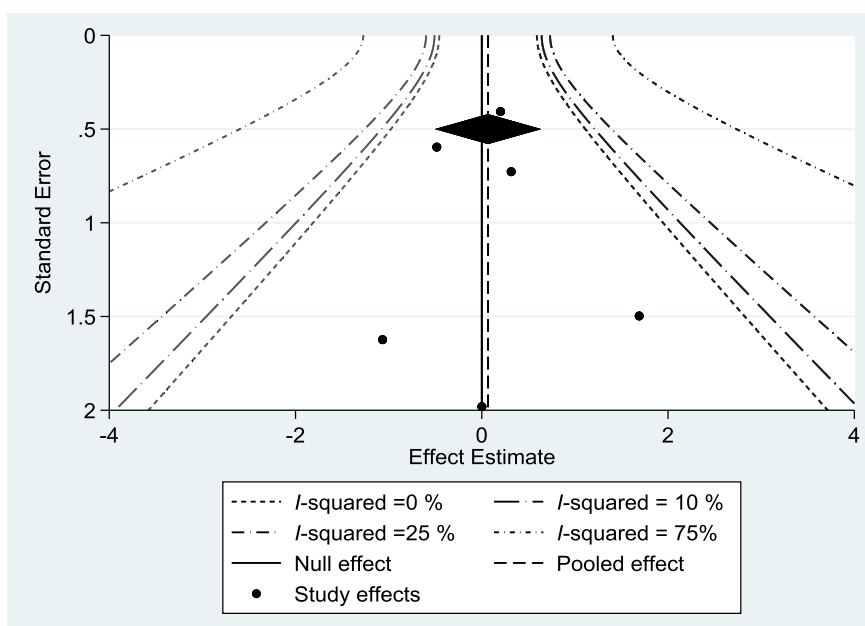


Figura 29. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad ( $I^2$ ) para macrosomía.

#### 4.6.2. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad para el metanálisis de HbA1c

En este caso el efecto estimado de los estudios se representa en el eje X como una diferencia de medias, y la interpretación de los gráficos es exactamente igual que con la variable dicotómica. La [figura 30](#) presenta el diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad para valorar el impacto de un nuevo estudio sobre  $\tau^2$ . El valor de  $\tau^2$  en el metanálisis actual es 0.03. Al incluir un nuevo ensayo clínico en el metanálisis la heterogeneidad podría reducirse hasta un valor de  $\tau^2$  de 0.02 si el nuevo estudio presentase un efecto estimado similar al efecto sumatorio del metanálisis actual, o incluso a un valor de 0.01 si el error estándar del nuevo estudio fuese muy pequeño. Pero también es muy posible que con el nuevo estudio la heterogeneidad del metanálisis aumentase hasta un valor de  $\tau^2$  de 0.05 si el tamaño del efecto estimado del nuevo estudio fuese ligeramente superior al de los estudios incluidos en el metanálisis actual.

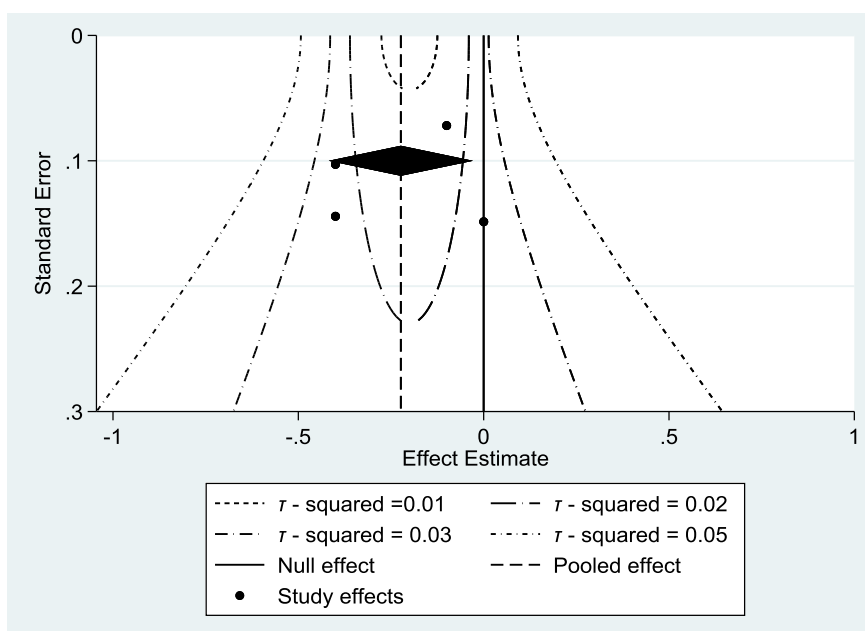


Figura 30. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad ( $\tau^2$ ) para HbA1c.

La [figura 31](#) muestra el diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad para valorar el impacto de un nuevo estudio sobre  $I^2$  en el metanálisis de HbA1c. El valor de  $I^2$  en el metanálisis actual es de 68.27%. Con un nuevo estudio cuyo efecto estimado fuera muy similar al del metanálisis actual el valor de  $I^2$  podría llegar a reducirse a 60%, mientras que con un estudio con un tamaño de efecto similar al de los estudios que existen actualmente pero con un error estándar más pequeño, o bien estudios con un tamaño de efecto ligeramente superior, darían lugar a un incremento en el valor de  $I^2$ . Observamos que las líneas de contorno se encuentran muy juntas, por lo que pequeñas variaciones en el efecto estimado o en el error estándar del nuevo ensayo clínico que se incluyese en el metanálisis darían lugar a grandes cambios en la heterogeneidad, y que lo más probable es que ésta aumente o se mantenga respecto al metanálisis actual.

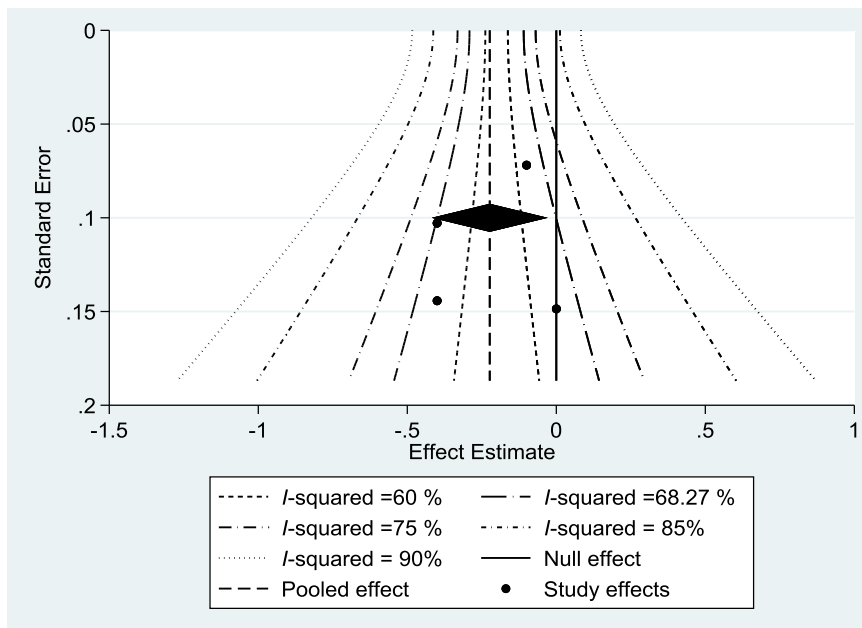


Figura 31. Diagrama de embudo de contorno de heterogeneidad ( $I^2$ ) para HbA1c.

Si por el contrario se intenta explorar la posibilidad de reducir la heterogeneidad medida mediante  $I^2$  al añadir nuevos estudios ([figura 32](#)) puede verse que no existe la posibilidad de reducirla a los valores especificados, ya que directamente no aparecen esos contornos en el gráfico.

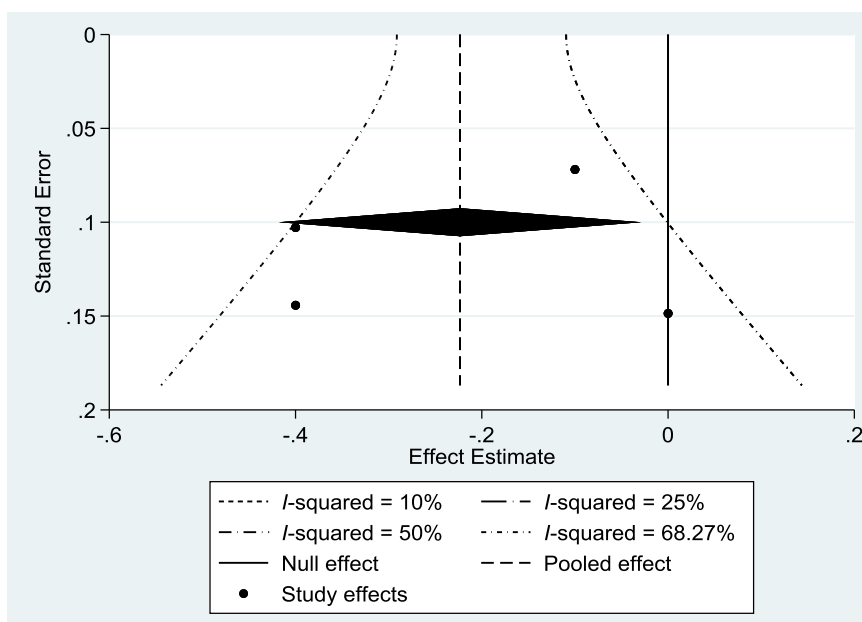


Figura 32. Diagrama de embudo de contornos de heterogeneidad ( $I^2$ ) para HbA1c.

#### 4.7. Otros gráficos para evaluar la heterogeneidad en un metanálisis

La [figura 33](#) y la [figura 34](#) muestran el gráfico de Galbraith aplicado a metanálisis de los macrosomía y HbA1c respectivamente. Como puede verse, en ambos metanálisis todos los estudios se sitúan por dentro de las bandas de confianza, es decir, no existe mucha dispersión o heterogeneidad entre los estudios del metanálisis.

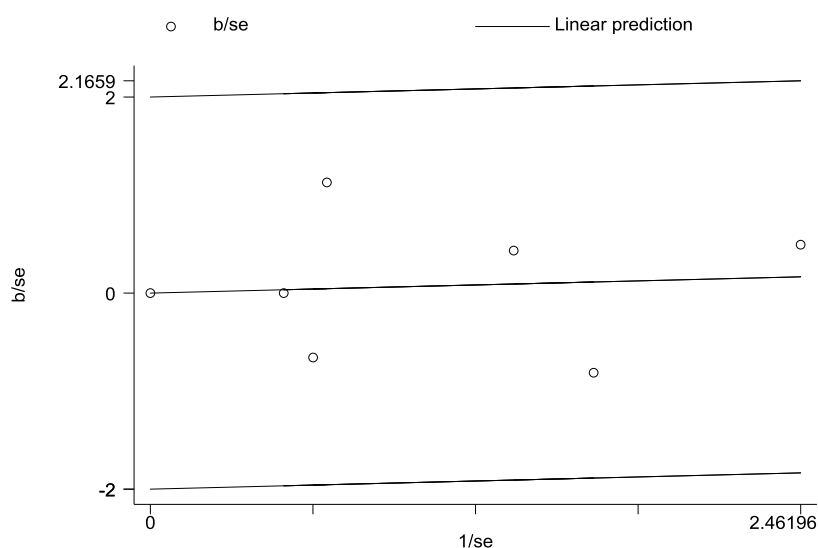


Figura 33. Gráfico de Galbraith para el metanálisis del macrosomía.

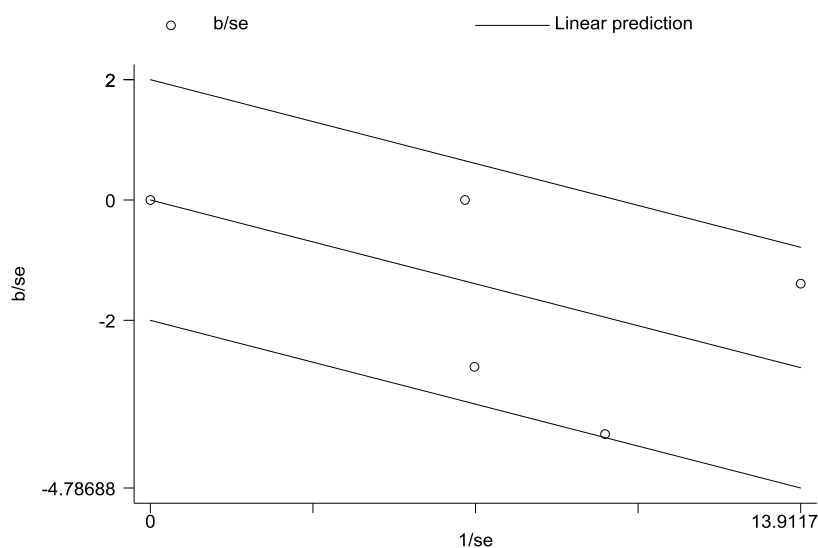


Figura 34. Gráfico de Galbraith para el metanálisis de HbA1c.

La [figura 35](#) representa el gráfico de L'Abbé aplicado al metanálisis macrosomía neonatal. Se puede observar que los estudios se sitúan cerca de la línea de regresión, y no parece haber patrones extraños que indiquen heterogeneidad.

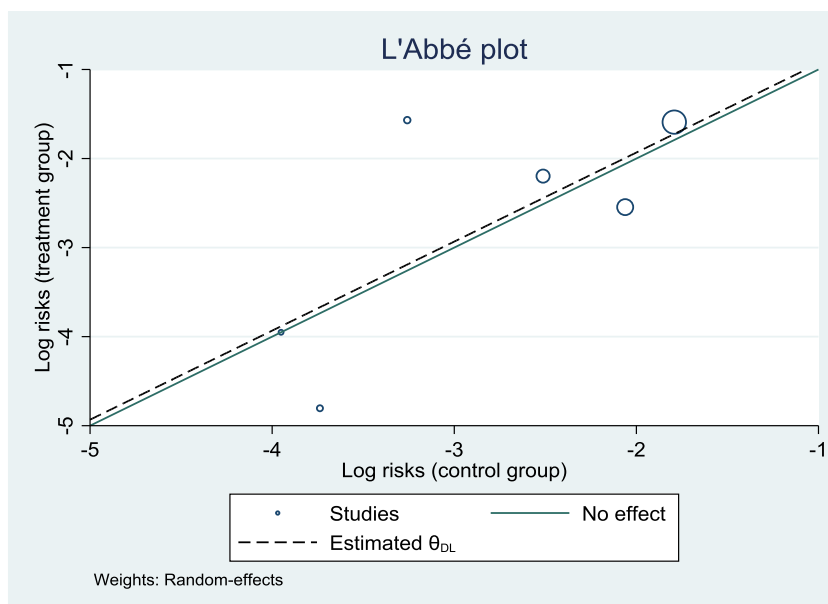


Figura 35. Gráfico de L'Abbé para el metanálisis de macrosomía

#### 4.8. Utilización de los métodos gráficos para diseñar estudios futuros

Además de evaluar la robustez de un metanálisis en función de cómo podría llegar a modificarse la significación de su efecto sumatorio o la heterogeneidad con la inclusión de un nuevo estudio como se expone en los apartados anteriores, los gráficos de tipo diagrama de embudo también pueden ayudar a diseñar un nuevo estudio. Mediante métodos de simulación podemos obtener un número dado de posibles combinaciones de efecto estimado y error estándar para estudios de un determinado tamaño muestral, y observar a continuación si alguno de estos nuevos estudios se sitúa en una región del gráfico de contornos en la que cambie la significación del metanálisis.

La simulación y el cálculo de cómo variaría la potencia estadística del metanálisis tras la inclusión de los estudios simulados se puede realizar en Stata mediante los comandos “metasim” y “metapow”. El comando “metapow” llama al comando “metasim” que es el encargado de realizar la simulación de un determinado número de estudios con un tamaño muestral dado y, a continuación, proporciona el resultado de la potencia

estadística calculada con los nuevos estudios. La sintaxis del comando “metapow” es (32):

```
metapow varlist , n(#) nit(#) type(string) pow(numlist) [options]
```

#### **4.8.1. Diseño de nuevos estudios para evaluar el efecto de la MCG sobre la macrosomía neonatal**

Para el metanálisis que evaluaba la macrosomía se veía en los apartados anteriores que la heterogeneidad es baja, y que es poco probable que un nuevo estudio incrementase considerablemente esa heterogeneidad. Por tanto, se podrá trabajar con esta variable bajo un modelo de efectos fijos.

Si se aplica este comando a los resultados del metanálisis realizado previamente para la macrosomía, para valorar el impacto que tendría la inclusión de un nuevo ensayo clínico con 300 pacientes en cada brazo de monitorización se obtienen los siguientes resultados:

```
Fixed effect inverse variance-weighted model
Statistic used was relative risk
n= 300 (in control group)
m= 300 (in treatment group)
Power of meta-analysis is: 11.00 (95% CI: 5.62, 18.83)
Level of significance used to estimate power = 0.05
Simulation estimates are saved in file called C:\Users\rosag\Desktop\Stata
16\temppow2.
end of do-file
```

La potencia estadística estimada para el nuevo metanálisis tras incluir el ensayo clínico de 600 pacientes (300 pacientes por brazo de monitorización) sería de solo 11%, IC95%(5.62, 18.83), es decir, que este nuevo estudio, a pesar de su gran tamaño muestral, tendría muy baja probabilidad de cambiar el efecto estimado en el metanálisis hacia una diferencia significativa entre ambos brazos de monitorización. Los datos simulados quedan guardados en un archivo con el nombre de “temppow2”, el cual nos permitirá representar los estudios simulados en un diagrama de embudo de contorno, y poder valorar de forma visual el posible impacto que podría tener un nuevo estudio



combinaciones de error estándar y estimación de efecto que caen en las áreas gris oscuro podrían cambiar la significación estadística del metanálisis hacia una disminución o aumento del riesgo del nacimiento de niños con macrosomía.

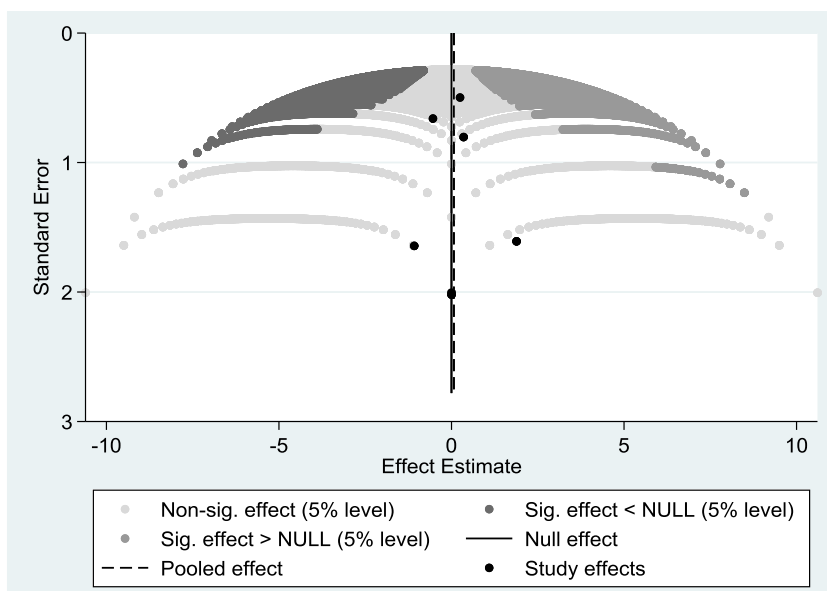


Figura 37. Diagrama de embudo de contornos de significación del metanálisis de efectos aleatorios para el macrosomía incluyendo estudios simulados 100 pacientes en cada brazo de monitorización.

También pueden utilizarse los estudios simulados con los comandos “metapow” y “metasim” para construir un diagrama de embudo de contorno mejorado que permita visualizar la probabilidad de que un ensayo clínico de este tamaño muestral alcanzase la significación estadística, según donde se sitúen los estudios simulados. Por tanto, con este gráfico podríamos valorar el efecto individual que podría tener el nuevo ensayo clínico, independientemente del impacto que tenga sobre el resultado del metanálisis (figura 38). Observamos que la gran mayoría de estudios simulados (aproximadamente un 76%) se sitúan en la zona de no significación estadística, solo un 4% disminución significativa del riesgo de macrosomía, y aproximadamente un 20% en la región de un pequeño porcentaje en la zona de incremento significativo del riesgo de macrosomía. Es decir, que si se realizase un estudio de estas características lo más probable es que no se encontrasen diferencias significativas en el riesgo de macrosomía entre ambas formas de monitorización.

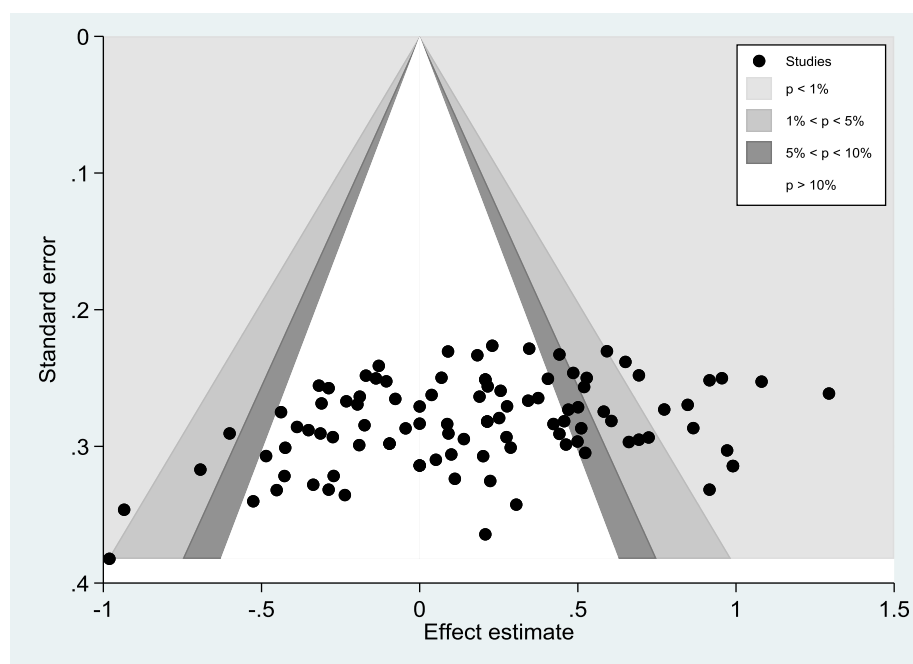


Figura 38. Diagrama de embudo de contorno mejorado incluyendo 100 estudios simulados con 300 pacientes en cada brazo de monitorización.

Otro tipo de gráfico, que resulta muy útil para evaluar qué tamaño muestral se necesitaría en un nuevo ensayo clínico para que la potencia estadística del metanálisis cambie hasta un valor adecuado, es el gráfico de curvas de potencia estadística. En este gráfico se representa en el eje X el tamaño muestral total (sumando ambos brazos de tratamiento) y en el eje Y la potencia estadística. Las curvas que se representan en el gráfico proporcionan una estimación de la potencia estadística para cada tamaño muestral y de su intervalo de confianza al 95%. Este gráfico se puede construir en el software Stata mediante el comando “metapowplot”, cuya sintaxis es:

```
metapowplot varlist , start(#) stop(#) step(#) nit(#) type(string) pow(numlist) [options]
```

La [figura 39](#) muestra el gráfico construido estudiar la macrosomía con un modelo de efectos fijos, tomando como medida el riesgo relativo y evaluando tamaños muestrales que vayan desde 100 pacientes hasta 1000 pacientes en total, con una simulación de 100 estudios para cada tamaño muestral. En este gráfico se puede observar que a pesar de aumentar el tamaño muestral del metanálisis su potencia estadística no aumenta mucho, de manera que si añadiéramos un nuevo estudio de 1000 pacientes el metanálisis solo alcanzaría una potencia estadística estimada de 20%.

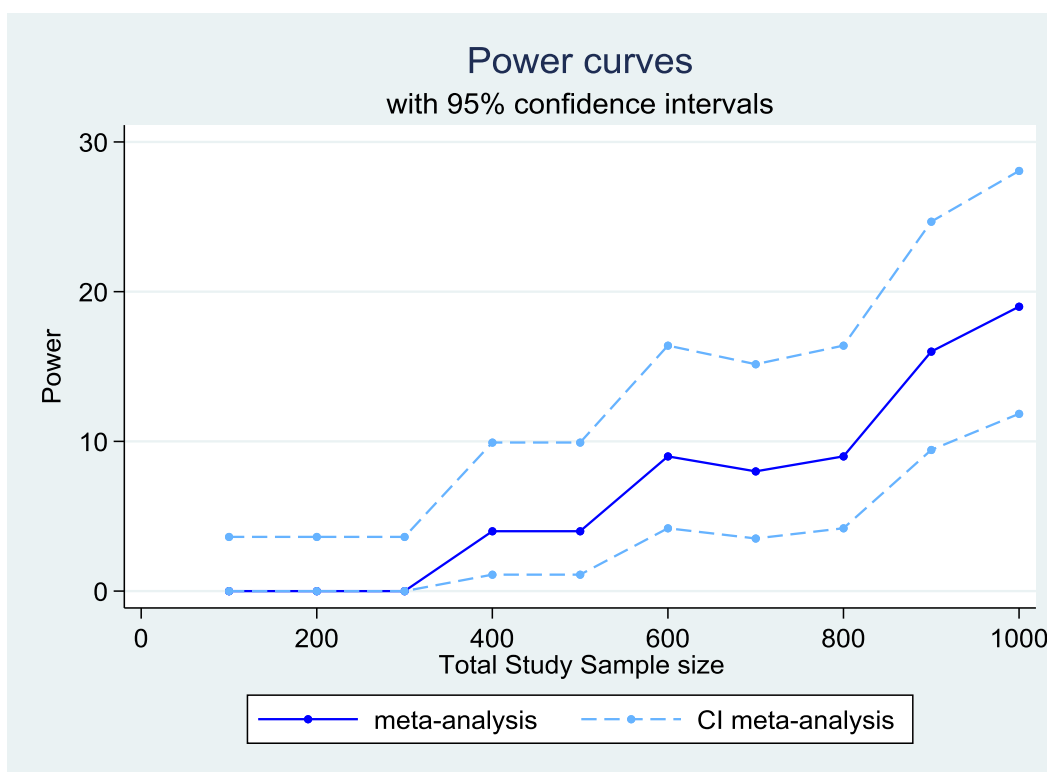


Figura 39. Gráfico de curvas de potencia estadística al incluir un nuevo estudio al metanálisis de efecto fijos para macrosomía.

Por lo tanto, los gráficos presentados son herramientas que nos ayudan a valorar si sería recomendable realizar un nuevo ensayo clínico dirigido a evaluar un determinado desenlace clínico. Tomando en cuenta la información obtenida con los gráficos que hemos realizado, llegamos a la conclusión de que para cambiar la significación estadística del metanálisis, o lo que es lo mismo, modificar la evidencia científica actual, sería necesario alcanzar un tamaño muestral muy grande. Incluso incluyendo un nuevo ensayo clínico con un tamaño muestral muy grande la potencia estadística alcanzada en el metanálisis sería por debajo de 30%, por lo que lo más probable es que no cambiara la significación del metanálisis actual. En base a todo esto, podríamos desaconsejar el diseño de nuevos estudios dirigidos a evaluar el impacto de la MCG sobre el riesgo de macrosomía neonatal en pacientes con diabetes gestacional, ya que supondrían un costo-beneficio demasiado alto y muy probablemente no cambiarían la evidencia científica que existe actualmente.

#### 4.8.2. Diseño de nuevos estudios para evaluar el efecto de la MCG sobre la HbA1c

En este caso el metanálisis actual ya presentaba una heterogeneidad moderada y, según lo observado en los gráficos de impacto de un nuevo estudio sobre la heterogeneidad, es probable que la inclusión de un nuevo estudio en el metanálisis incrementase aún más la heterogeneidad del mismo. Por lo tanto, para esta variable necesitaremos trabajar con un modelo de efectos aleatorios.

Incluyendo un nuevo ensayo clínico con 100 pacientes en cada brazo de monitorización, se calcula la potencia estadística del metanálisis. En este caso, al tratarse de una variable continua, la medida de efecto es la diferencia de medias no estandarizada.

```
. Random effects model with inverse variance-weighted estimates of heterogeneity
```

```
Statistic used was mean difference
```

```
n= 100 (in control group)
```

```
m= 100 (in treatment group)
```

```
Power of meta-analysis is: 81.00 (95% CI: 71.93, 88.16)
```

```
Level of significance used to estimate power = 0.05
```

```
Simulation estimates are saved in file called C:\Users\rosag\Desktop\Stata 16\tempow2
```

Se obtiene que la potencia estadística del metanálisis al incluir el nuevo estudio sería 81%, IC95%(71.93; 88.16). En la [figura 40](#) están representados los 100 estudios simulados con 100 pacientes en cada brazo de monitorización sobre el diagrama de embudo de contorno de significación para el metanálisis de efectos aleatorios sobre HbA1c. Se puede ver que la mayoría de los estudios simulados se sitúan en la zona en la que mantendrían la significación estadística del metanálisis (área gris oscuro), y sólo aproximadamente un 15% están en la zona en la que cambiaría el efecto sumatorio hacia la no significación (área gris claro).

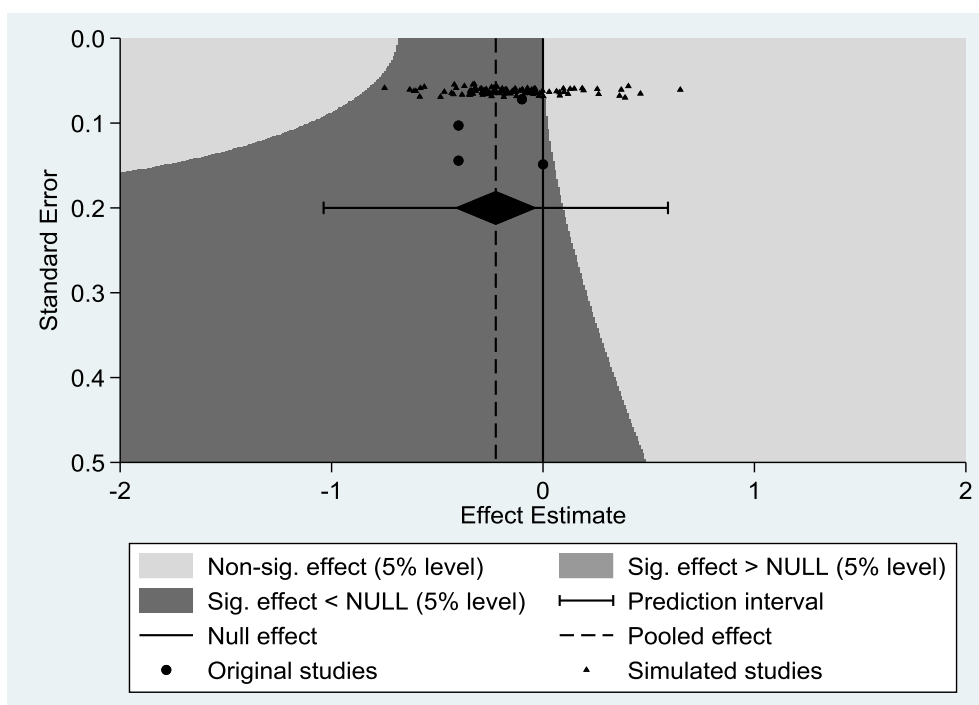


Figura 40. Diagrama de embudo de contorno de significación del metanálisis de efectos aleatorios para HbA1c incluyendo 100 estudios simulados con 100 pacientes en cada brazo de monitorización.

También se pueden incluir los estudios simulados en el diagrama de embudo de contorno para evaluar el beneficio clínico sobre la HbA1c (figura 41). La gran mayoría se sitúan en la zona de no beneficio clínico, y un pequeño porcentaje en la zona de beneficio clínico poco claro o de no evidencia de diferencia importante. Por lo tanto, al incluir un nuevo ensayo clínico de 100 pacientes en cada brazo de monitorización no se conseguiría demostrar un importante beneficio clínico sobre la HbA1c estableciendo los límites de equivalencia en  $-0.5$  y  $+0.5$ .

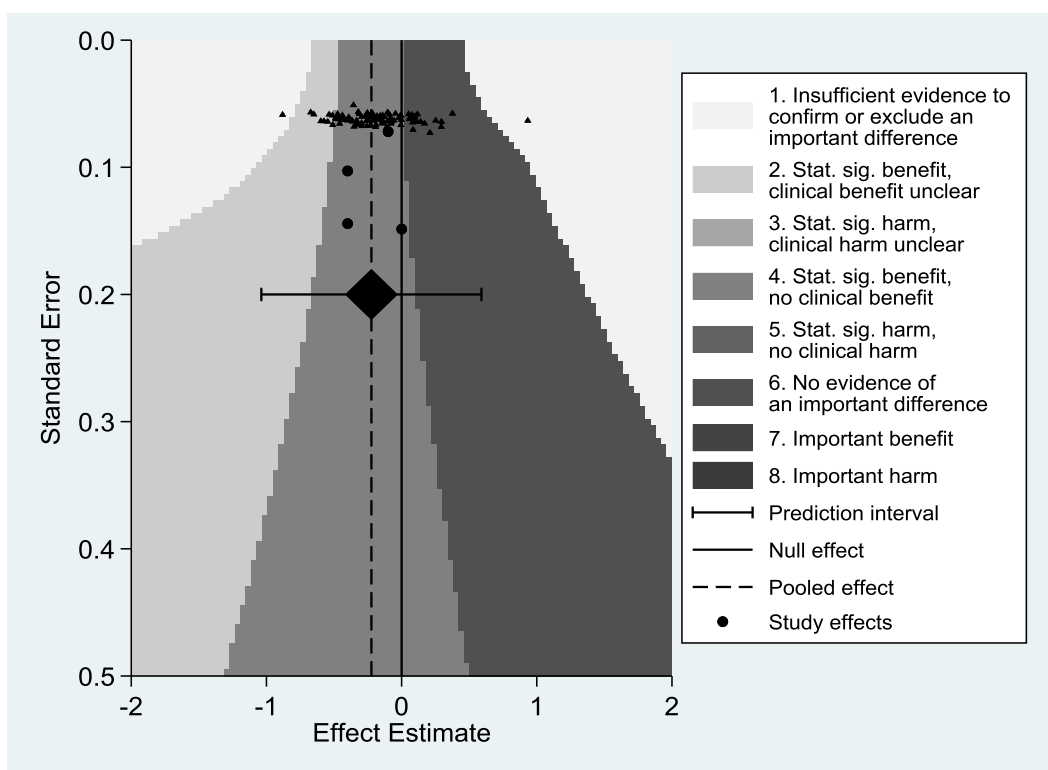


Figura 41. Diagrama de embudo de contorno para evaluar el beneficio clínico sobre la HbA1c en un metanálisis de efectos aleatorios, incluyendo 100 estudios simulados con 100 pacientes en cada brazo de monitorización. Los límites de equivalencia se han establecido en  $-0.5$  y  $+0.5$ .

Al representar los 100 estudios simulados sobre el diagrama de embudo de contorno mejorado se observa que estudios simulados se distribuyen de forma muy dispersa por todas las posibles áreas de significación ([figura 42](#)). De forma que si bien la mayoría de estudios simulados se sitúan en las áreas de significación estadística favorable a un disminución de HbA1c, también es bastante posible que el nuevo ensayo clínico mostrase un efecto no significativo (aproximadamente un 25% de estudios simulados se sitúa en esa zona) o incluso un incremento significativo de la HbA1c (el 14% de estudios sitúa en esa área).

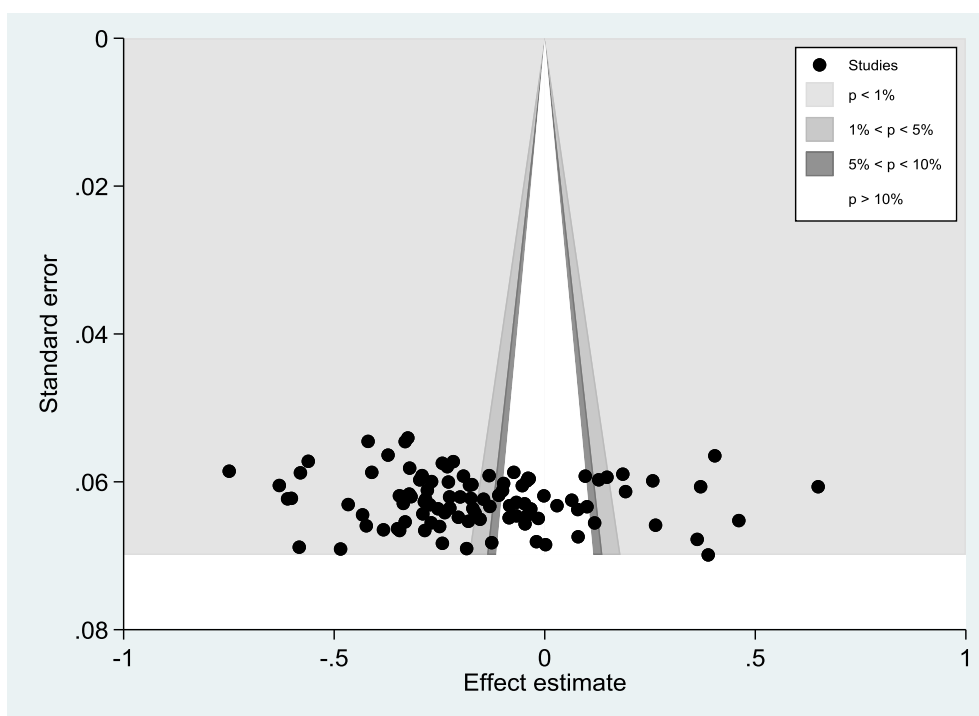


Figura 42. Diagrama de embudo de contorno mejorado incluyendo 100 estudios simulados con 100 pacientes en cada brazo de monitorización

La [figura 43](#) presenta el gráfico de la curva de potencia estadística para el metanálisis de HbA1c con un modelo de efectos aleatorios al incluir un nuevo estudio, con tamaños muestrales que van desde 50 pacientes hasta 700 pacientes en total, con una simulación de 100 estudios para cada tamaño muestral. Se puede observar que la mayor potencia estadística se obtiene con un tamaño muestral de 50-100 pacientes, y con tamaños mayores se mantiene bastante estable alrededor de 80.

A partir de la información obtenida con estos gráficos se puede concluir que, si bien un nuevo ensayo clínico con un tamaño muestral bastante razonable (unos 100 pacientes) podría llegar a cambiar el efecto sumatorio del metanálisis actual de estadísticamente significativo a no significativo modificando la evidencia científica, es poco probable que esto ocurra. Además, si se estableciesen unos límites de equivalencia clínica para la HbA1c en  $-0.5$  y  $+0.5$  con un único ensayo clínico no se conseguiría demostrar un beneficio clínico relevante de la MCG. Por otro lado, con la curva de potencia estadística observamos que al añadir un nuevo ensayo clínico de cualquier tamaño muestral la potencia estadística estimada sería aproximadamente entre 80% y 90%, es decir, que con una probabilidad del 80-90% se seguiría encontrando un efecto significativo sobre la HbA1c, como ya ocurre en metanálisis actual. Por lo tanto, el gasto de recursos para la realización de nuevo ensayo clínico para evaluar el efecto de la

MCG sobre la HbA1c probablemente solo serviría para mantener la evidencia que existe actualmente.

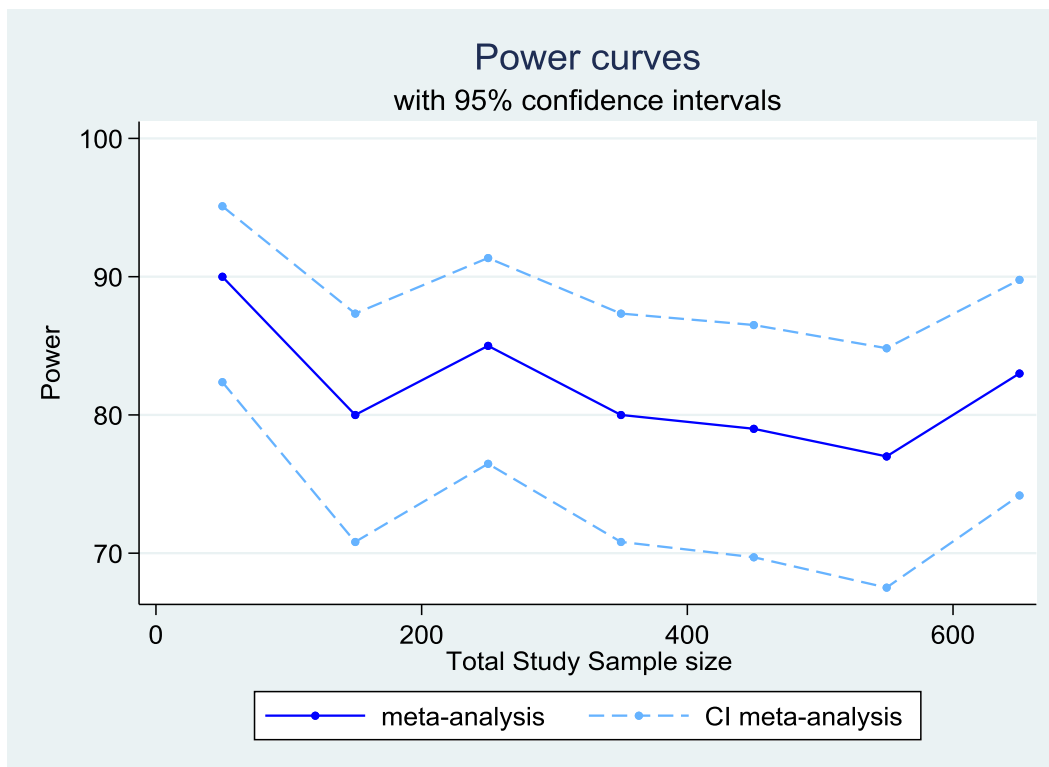


Figura 43. Grafico de curvas de potencia estadística al incluir un nuevo estudio al metanálisis de efecto aleatorios para HbA1c.

## 5. CONCLUSIONES

1. La evidencia científica actual es que la MCG en la diabetes gestacional se asocia a una disminución significativa en la HbA1c, sin diferencias significativa en el riesgo de macrosomía neonatal, en comparación con la monitorización con GC, tal y como indican los resultados del metanálisis realizado.
2. No existe un claro sesgo de publicación en el metanálisis, si bien resulta difícil de valorar por la escasez de estudios.
3. El metanálisis es robusto para los 2 eventos principales.
4. A pesar de que el metanálisis muestra una disminución significativa de la HbA1c en el grupo de MCG, si establecieran los límites de equivalencia clínica para la HbA1 en -0.5 y +0.5% este efecto no sería clínicamente relevante. Además resultaría poco probable que un nuevo ensayo clínico modificase el efecto estimado en el metanálisis hasta alcanzar un beneficio clínico relevante.
5. En el metanálisis para macrosomía la heterogeneidad es baja y es poco probable que aumente con la inclusión de un nuevo ensayo clínico.
6. En el metanálisis para HbA1c la heterogeneidad es moderada, y es probable que la adición de un nuevo ensayo clínico incrementase la heterogeneidad.
7. Los gráficos presentados puede ser de utilidad en el momento de planificar un nuevo ensayo clínico y conocer el tamaño muestral que se necesitaría para cambiar la evidencia.
8. La realización de un nuevo ensayo clínico dirigido evaluar la macrosomía neonatal, incluso si éste tuviera un tamaño muestral elevado, es muy poco probable que cambie la evidencia científica existente en el momento actual.
9. La realización de un nuevo ensayo clínico que evalúe la HbA1c mantendría una buena potencia estadística en el metanálisis y, muy probablemente, el efecto sumatorio seguiría siendo significativo.
10. Los métodos gráficos son esenciales en un metanálisis. Aportan información de gran relevancia y facilitan su interpretación.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*. 1976;5(10):3–8.
2. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
3. Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JPA. Relative citation impact of various study designs in the health sciences. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2362–6.
4. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010 Dec;14(Suppl 1):29–37.
5. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. version 6.2. Cochrane; 2021. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700.
7. Sutton AJ, Cooper NJ, Jones DR. Evidence synthesis as the key to more coherent and efficient research. *BMC Med Res Methodol*. 2009 Apr 30;9:29.
8. Kossmeier M, Tran US, Voracek M. Charting the landscape of graphical displays for meta-analysis and systematic reviews: a comprehensive review, taxonomy, and feature analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2020 Feb 7;20(1):26.
9. Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KGM. More than numbers: the power of graphs in meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2009 Jan 15;169(2):249–55.
10. Light R, Pillemer D. *Summing up: The science of reviewing research*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.; 1984.
11. Page M, Higgins J, Sterne J. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. version 6.2. Cochrane; 2021. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
12. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2005 Sep;58(9):894–901.
13. Langan D, Higgins JPT, Gregory W, Sutton AJ. Graphical augmentations to the funnel plot assess the impact of additional evidence on a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2012 May;65(5):511–9.

14. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008 Oct;61(10):991–6.
15. Galbraith RF. Graphical Display of Estimates Having Differing Standard Errors. *Technometrics*. 1988;30(3):271–81.
16. Molina Arias M. Aspectos metodológicos del metaanálisis. *Revista Pediatría de Atención Primaria*. 2018;20:297–302.
17. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):224–33.
18. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 44(Supplement 1):S200–10.
19. Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jul;129:173–81.
20. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S77–88.
21. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2017;19:S25–37.
22. Jones L, Ray A, Moy F, Buckley B. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019;(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub4>
23. García-Moreno RM, Benítez-Valderrama P, Lora Pablos D, Barquiel B, González Pérez-de-Villar N, Herranz de la Morena L. Efficacy of Continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. [Internet]. PROSPERO. CRD42021225651; 2021. Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=225651](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=225651)
24. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):174–9.
25. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. *Sci Rep*. 2016 Jan 27;6:19920.
26. Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:48.

27. Voormolen D. Efficacy of continuous glucose monitoring in diabetic pregnancy: the glucomoms trial. Diabetes technology and therapeutics Conference: 10th international conference on advanced technologies and treatments for diabetes, ATTD 2017 France. 2017;19(Supplement 1):A13.
28. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingam J, Ibrahim L, Lim LL, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA(1c) in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2018 Aug;35(8):1118–29.
29. Lane A, Mlynarczyk M, de Veciana M, Green L, Baraki D, Abuhamad A. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Gestational Diabetes: a Randomized Controlled Trial. *American journal of perinatology.* 2019;36(9):891-897.
30. Palmer TM, Peters JL, Sutton AJ, Moreno SG. Contour-enhanced funnel plots for meta-analysis. *The Stata Journal.* 2008;8(2):242–54.
31. Crowther MJ, Langan D, Sutton S. Graphical augmentations to the funnel plot to assess the impact of a new study on an existing meta-analysis. *The Stata Journal.* 2012;12(4):605–22.
32. Crowther MJ, Hinchliffe SR, Donald A, Sutton AJ. Simulation-based sample-size calculation for designing new clinical trials and diagnostic test accuracy studies to update an existing meta-analysis. *The Stata Journal.* 2013;13(3):451–73.

## ANEXO I

### **PROTOCOLO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (registrado en PROSPERO a fecha de 7/01/2021).**

#### **Efficacy of Continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.**

García-Moreno RM, Benítez-Valderrama P, Lora Pablos D, Barquiel B, González Pérez-de-Villar N, Herranz L.

#### **Review Question**

Is continuous glucose monitoring (CGM) more effective than standard care with self-monitoring of blood glucose (SMBG) in improving maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus?

#### **Searches:**

An electronic search for randomized controlled trials will be conducted in the principal bibliographic databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL, Scopus, and Web of Science. The electronic search will also include the following trial registers: ClinicalTrials.gov and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Besides, a review of reference lists of included studies and other systematic reviews will be performed to identify further relevant studies.

#### **Types of study to be included:**

Randomized clinical trials

#### **Condition or domain being studied:**

Gestational diabetes mellitus defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy.

**Participants/population:**

Pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus.

**Intervention(s), exposure(s):**

Continuous glucose monitoring or continuous glucose monitoring in combination with standard monitoring.

**Comparator(s)/control:**

Self-monitoring of blood glucose.

**Main outcome(s):**

Maternal: HbA1c

Neonatal: Macrosomia (birth weight greater than 4000 g).

**Additional outcome(s)****Maternal:**

- Mean fasting glucose levels
- Mean postprandial glucose levels
- Insulinization
- The total daily dose of insulin
- Total weight gain during pregnancy (kg)
- Preeclampsia (hypertension and proteinuria occurring after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient)
- Gestational hypertension (blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg on two occasions during pregnancy after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient, without the presence of proteinuria or other clinical features suggestive of preeclampsia).
- Cesarean sections

**Neonatal:**

- Birth weight (g)
- Large for gestational age (birth weight greater than 90th percentile per gestational age and gender).

- Extremely large for gestational age (birth weight greater than 97.7th percentile per gestational age and gender)
- Small-for-gestational age (birth weight lower than 10th percentile per gestational age and gender)
- Gestational age at birth (weeks)
- Prematurity
- Neonatal hypoglycemia
- Apgar score at 5 minutes
- Admission in the neonatal intensive care unit
- Hyperbilirubinemia or newborn jaundice.
- Shoulder dystocia
- Neonatal mortality.

### **Data extraction (selection and coding).**

Two researchers will independently extract the data. Any disagreement in the data extraction will be resolved by discussion between the two researchers and, if after so there are still discrepancies, two other researchers will be consulted to solve the problem.

### **Risk of bias (quality) assessment:**

Two reviewers will independently assess the methodological quality and risk of bias of the included studies by using the Cochrane Risk of Bias tool (Higgins and Green 2011), which classify the risk of bias of the studies in “low risk”, “high risk” and “some concerns” according to the following items: sequence generation; allocation concealment; blinding of participants and personnel; blinding of outcome assessment; incomplete outcome data; selective outcome reporting; and other sources of potential bias not covered by the framework.

### **Strategy for data synthesis**

First of all, we will summarize the literature review process in a PRISMA flow diagram. Then, we will perform a descriptive analysis of the extracted data. Finally, if the data allows it, we will carry out a meta-analysis. Chi-squared base Cochran’s Q test (p-value lower than 0.05 will be showed heterogeneity between studies) and I-squared statistic (with values <25%, 25% to 75%, and >75% interpreted as representing low, moderate and high levels of heterogeneity, respectively). If there is statistical heterogeneity between studies, a random-effects model will be used, while a fixed-effects model could be chosen if there is no heterogeneity. A forest plot will be constructed for each outcome and the summary effect will be calculated using risk ratios (RR) or odds ratios (OR) for dichotomies data and mean difference for continual data, with their 95% confidence intervals. Publication bias will be assessed by visual inspection of funnel plots and quantified by Egger’s linear regression test. Statistical analyses will be performed using the Stata software.

**Analysis of subgroups or subsets**

None planned.

**Contact details for further information**

Rosa M. García-Moreno

rosagarcia2812@gmail.com

**Organisational affiliation of the review**

La Paz University Hospital

Complutense University of Madrid.

**Review team members and their organisational affiliations**

Dr. Rosa M. García-Moreno. La Paz University Hospital.

Professor David Lora Pablos. University Complutense of Madrid. 12 de Octubre University Hospital.

Dr. Pamela Benítez-Valderrama. La Paz University Hospital.

Dr. Beatriz Barquiel. La Paz University Hospital.

Dr. Noemí González Pérez-de-Villar. La Paz University Hospital.

Dr. Lucrecia Herranz. Paz University Hospital.

**Type and method of review**

Systematic review of randomized clinical trials

**Anticipated or actual start date**

01 December 2020

**Anticipated completion date**

01 June 2021

**Funding sources/sponsors**

None

**Conflicts of interest**

None known

**Language**

English, Spanish

**Country**

Spain

**Stage of review**

Review Ongoing

**Subject index terms status**

Subject indexing assigned by CRD.

**Subject index terms**

Continuous glucose monitoring; Diabetes; Gestational; Pregnancy.

**Date of registration in PROSPERO**

**Date of first submission**

**Stage of review at time of this submission**

<b>Stage</b>	<b>Started</b>	<b>Complete</b>
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

*The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.*

*The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.*

**ANEXO II****CÓDIGO UTILIZADO EN STATA**Figura 2:

```
meta esize MacrosomiaCGM noMacroCGM MacrosomiaSMBG noMacroSMBG,
studylabel(Autoryaño) fixed(invvariance)

meta forestplot, eform(RR) xline(1)
```

Figura 3:

```
meta esize MacrosomiaCGM noMacroCGM MacrosomiaSMBG noMacroSMBG,
studylabel(Autoryaño) esize(lnrratio d Laird)

meta forestplot, random(d Laird) eform(RR) xline(1)
```

Figura 4:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) esize(mdiff)

meta forestplot, xline(0)
```

Figura 5:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) random(d Laird)
esize(mdiff)

meta forestplot, xline(0)
```

Figura 6:

```
meta funnelplot
```

Figura 7:

```
meta funnelplot
```

Figura 8:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) fixed(invvariance)
esize(mdiff)

confunnel _meta_es _meta_se
```

Figura 9:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) random(dlaird)
esize(mdifff)

confunnel _meta_es _meta_se
```

Figura 10:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi sumd xlabel(0.1 0.25 0.5 2 4 8)
yrange(0 3) name(graph1, replace) eform sumdposition(1.5)
```

Figura 11:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi sumd cpoints(500) xlabel(0.1 0.25
0.5 1 2 4 6 8) eform name(graph2, replace) sumdposition(1.5)
```

Figura 12:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) fixed(invvariance)
esize(mdifff)

meta forestplot, eform(RR) xline(1)
```

Figura 13:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi sumd xlabel(0.1 0.25 0.5 1 2 4
8) yrange(0 3) name(graph3, replace) eform sumdposition(1.5)
```

Figura 14:

```
meta forestplot, random(dlaird) eform(RR) xline(1)
```

Figura 15:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi sumd cpoints(500) xlabel(0.1 0.25
0.5 1 2 4 8) eform name(graph4, replace) sumdposition(1.5)
```

Figura 16:

```
meta esize MacrosomiaCGM noMacroCGM MacrosomiaSMBG noMacroSMBG,
studylabel(Autoryaño) esize(lnrratio dlaird)

meta forestplot, random(dlaird) eform(RR) xline(1)
```

Figura 17:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi sumd cpoints(500) xlabel(0.1 0.25
0.5 1 2 4 8) eform name(graph4, replace) sumdposition(1.5)
```

Figura 18:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi sumd xrange (-2 2) yrange(0 0.5)
sumdposition(0.1)
```

Figura 19:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi sumd cp(500) xrange(-2 2)
yrange(0 0.5) sumdposition(0.1)
```

Figura 20:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) esize(mdifff)

meta forestplot, xline(0)
```

Figura 21:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) random(dlaird)
esize(mdifff)

meta forestplot, xline(0)
```

Figura 22:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi sumd xrange (-2 2) yrange(0 0.5)
sumdposition(0.1)
```

Figura 23:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi sumd cp(500) xrange(-1 1)
yrange(0 0.5) sumdposition(0.1)
```

Figura 24:

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) random(dlaird)
esize(mdifff)

meta forestplot, xline(0)
```

Figura 25:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi sumd cp(500) xrange(-1 1)
yrange(0 0.5) sumdposition(0.1)
```

Figura 26:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi loe(-0.5 0.5) nometan sumd
sumdposition(0.2) xrange (-2 2) yrange(0 0.5) nopooledline loeline
cpoints(400)
```

Figura 27:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi loe(-0.5 0.5) nometan sumd
sumdposition(0.2) xrange (-2 2) yrange(0 0.5) nopooledline loeline
cpoints(400)
```

Figura 28:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi tausquared(0 0.05 0.1 0.2)
xrange(-4 4) yrange(0 2) noshading nometan sumd sumdposition(0.5)
```

Figura 29:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi isquared(0 10 25 75) xrange(-4 4)
yrange(0 2) noshading nometan sumd sumdposition(0.5)
```

Figura 30:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi tausquared(0.01 0.02 0.03 0.05)
xrange(-2 2) yrange(0 0.3) noshading nometan sumd sumdposition(0.1)
```

Figura 31:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi isquared(60 68.27 70 85 90)
xrange(-3 3) noshading nometan prediction sumd sumdposition(0.1)
```

Figura 32:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi isquared(10 25 50 68.27) xrange(-
3 3) noshading nometan prediction sumd sumdposition(0.1)
```

Figura 33:

```
galbr _meta_es _meta_se
```

Figura 34:

```
galbr _meta_es _meta_se
```

Figura 35:

```
meta labbeplot, random(dlaid) reweighted
```

Simulación de 100 ensayos clínicos para evaluar macrosomía (Apartado 4.8.1):

```
metapow MacrosomiaCGM noMacroCGM MacrosomiaSMBG noMacroSMBG, n(300)
type(clinical) measure(rr) model(fixedi) nit(100) inference(pvalue) pow(0.05)
```

Figura 36:

```
merge 1:1 _n using "temppow2.dta", nogen noreport
```

```
meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) random(dlaid)
esize(mdifff)
```

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi eform xlabel(0.1 0.2 0.5 1 2 5,
format(%2.1f)) yrange(0 3) addplot(scatter indse_es indes, msize(tiny) msym(T)
mcol(black) xscale(log)) ylabel(,format(%2.1f)) sumd sumdpos(0.9) pred
legend(order(1 "Non-sig. effect (5% level)" 2 "Sig. effect > NULL (5% level)"
3 "Sig. effect < NULL (5% level)" 4 "Prediction interval" 6 "Null effect" 7
"pooled effect" 8 "original studies" 9 "simulated studies"))
```

Figura 37:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, fixedi newstudycontrol(100)
newstudytreatment(100)
```

Figura 38:

```
gen log_es=log(indes)
confunnel log_es indse_es
```

Figura 39:

```
metapowplot MacrosomiaCGM noMacroCGM MacrosomiaSMBG noMacroSMBG,
start(100) step(100) stop(1000) type(clinical) measure(rr)
model(fixed) nit(100) inference(pvalue) pow(0.05)
```

Simulación de 100 ensayos clínicos para evaluar HbA1c (Apartado 4.8.2):

```
metapow N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG MediaHbA1cSMBG
SDHbA1cSMBG, n(100) type(clinical) measure(nostandard) model(randomi)
nit(100) inference(pvalue) pow(0.05)
```

Figura 40:

```
merge 1:1 _n using "tempow2.dta", nogen noreport

meta esize N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG MediaHbA1cSMBG
SDHbA1cSMBG, studylabel(Autoryaño) random(dlaird) esize(mdifff)

extfunnel _meta_es _meta_se, randomi cp(500) xlabel(-2 -1 0 1 2) xrange(-2 2)
yrange(0 0.5) addplot(scatter indse_es indes, msize(tiny) msym(T) mcol(black))
ylabel(,format(%2.1f)) sumd sumdpos(0.2) pred legend(order(1 "Non-sig. effect
(5% level)" 2 "sig. effect > NULL (5% level)" 3 "sig. effect < NULL (5%
level)" 4 "Prediction interval" 6 "Null effect" 7 "Pooled effect" 8 "Original
studies" 9 "simulated studies"))
```

Figura 41:

```
extfunnel _meta_es _meta_se, randomi loe(-0.5 0.5) nometan cp(100)
xlabel(-2 -1 0 1 2) xrange(-2 2) yrange(0 0.5) addplot(scatter
indse_es indes, msize(tiny) msym(T) mcol(black))
ylabel(,format(%2.1f)) sumd sumdpos(0.2) pred
```

Figura 42:

```
confunnel indes indse_es
```

Figura 43:

```
metapowplot N°sujetosCGM MediaHbA1cCGM SDHbA1cCGM N°sujetosSMBG
MediaHbA1cSMBG SDHbA1cSMBG, start(50) step(100) stop(700)
type(clinical) measure(nostandard) model(random) nit(100)
inference(pvalue) pow (0.05)
```