

Modelos mixtos multinivel:

Una aplicación de la librería lme4 para estimar el percentil de peso fetal en embarazos gemelares

Librería PTwins

Rocío Aznar Gimeno (ITAINNOVA) - raznar@itainnova.es

Luis Mariano Esteban (Escuela Politécnica La Almunia.

Universidad de Zaragoza) - lmeste@unizar.es

Ricardo Saviron (Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Hospital General de Villalba) - rsaviron@gmail.com

Gerardo Sanz (Departamento de Métodos Estocásticos.

Universidad de Zaragoza) - gerardo.sanz@unizar.es

Actividades de investigación subvencionadas por el Gobierno de Aragón

Introducción

Estudio retrospectivo de datos de embarazos gemelares en Aragón para el desarrollo de modelos que predicen el percentil del peso fetal en embarazos gemelares a lo largo de la edad gestacional según tipo de placenta.

- Causas del estudio clínico:
 - Aumento de la tasa de embarazos múltiples.
 - El comportamiento de los embarazos gemelares difiere al de los embarazos únicos.
 - Carencia de tablas de referencia de percentiles de peso en embarazos gemelares.
- Impacto clínico:
 - Tablas de referencia de percentiles de peso que permitirán tener un control más personalizado del peso fetal para este tipo de embarazos.

Introducción

- Preparación de datos
- Aplicación de modelos lineales mixtos
 - Librería lme4
- Estimación del ajuste del modelo
- Comparación con otros modelos internacionales
- Creación de la librería PTwins
- Interfaz web con shiny para el uso práctico

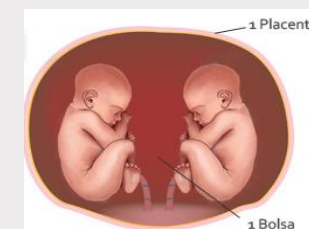
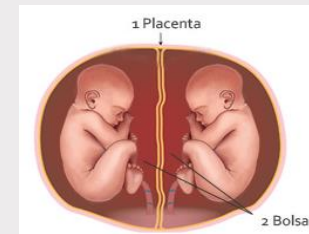


Población origen



Hospital Universitario
Miguel Servet

- Tipo de placenta (corionicidad):
 - Bicoriales
 - Monocoriales
- Tipo de cavidad amniótica (bolsa):
 - Biamnióticos
 - Monoamnióticos



- Hospital Miguel Servet (Zaragoza) entre 2012 y 2017 con ecografías entre las semanas 17 y 37 de edad gestacional.
- Se excluyeron del estudio:
 - Embarazos monocoriales-monoamnióticos
 - Embarazos con menos de 10 ecografías
 - Outliers, datos erróneos

Población origen



- Hospital Miguel Servet (Zaragoza) entre 2012 y 2017 con ecografías entre las semanas 17 y 37 de edad gestacional.
- Se excluyeron del estudio:
 - Embarazos monocoriales-monoamnióticos
 - Embarazos con menos de 10 ecografías
 - Outliers, datos erróneos

	Embarazos	Ecografías (mediana (IQ))	Número observaciones
Bicoriales	435	12 (10-12)	4783
Monocoriales	83	18 (14-22)	1455

Modelos lineales mixtos

- Mediciones de los pesos fetales: medidas repetidas para cada uno y ambos fetos de la misma madre → datos correlacionados, no independencia



Modelos lineales mixtos → librería lme4 (función lmer)

- Efectos aleatorios (varianza)
 - Feto y madre
 - Intercepto aleatorio y pendiente aleatoria
- Efectos fijos
 - Edad gestacional
 - Relación no lineal → splines cúbicos restrictivos → librería rms (función rcs)

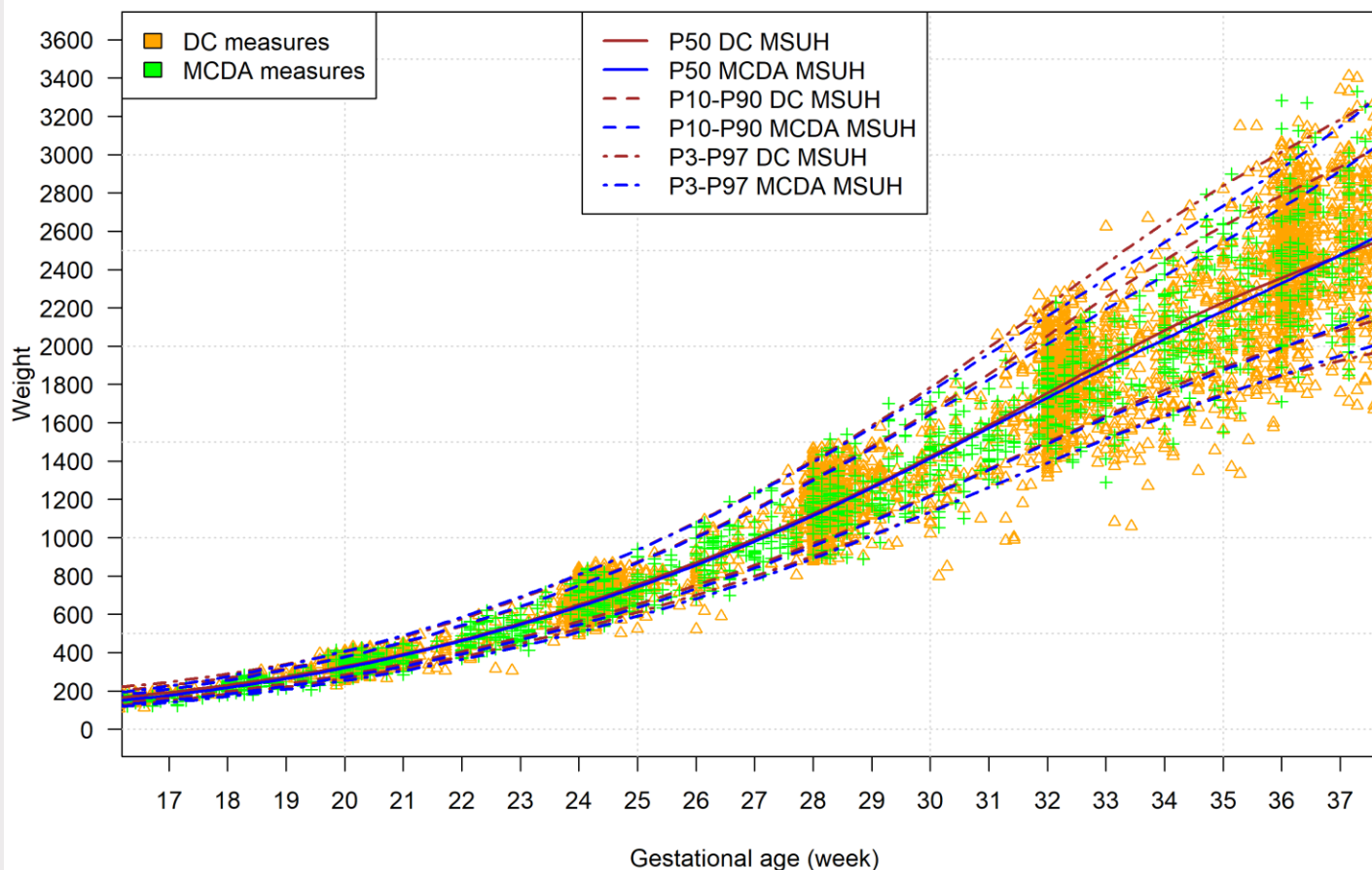
Modelos lineales mixtos. Librería lme4



```
#Code in R
library(lme4)
library(rms)
lmer(log(Weight) ~ rcs(scale(GestationalAge),5) +
      (pol(scale(GestationalAge),3)|Pregnancy) +
      (1|Fetus),data=data, REML=FALSE)
```

- (1|*Fetus*): Intercepto aleatorio para cada feto
- (*GestationalAge*|*Pregnancy*): Intercepto aleatorio y pendiente aleatoria para cada madre

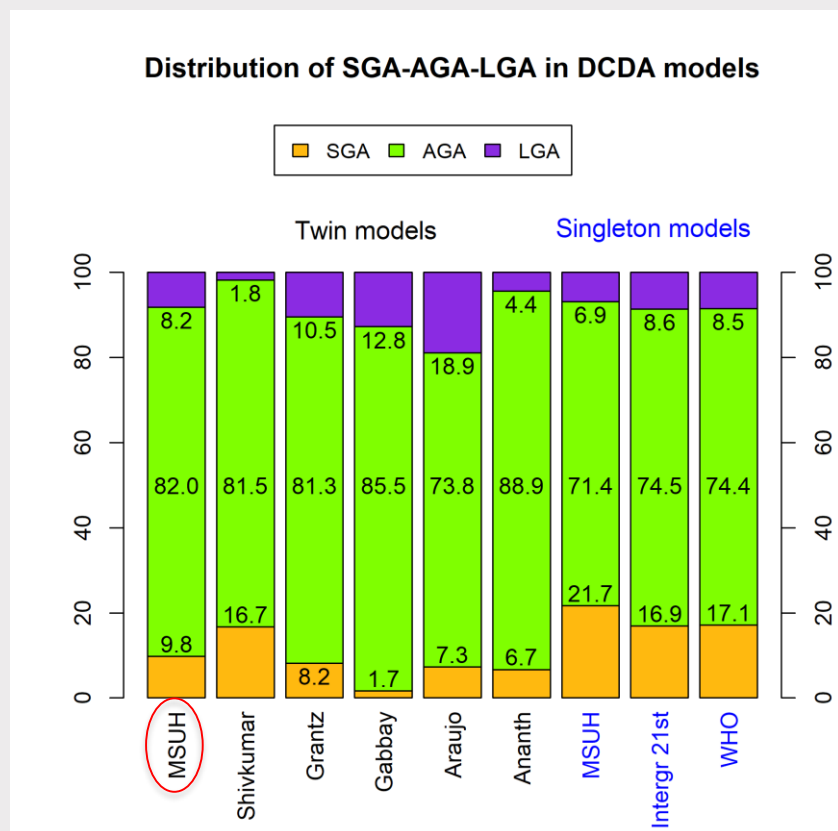
Modelo de crecimiento fetal



Ajuste del modelo y comparaciones. SGA / LGA

Modelos bicoriales

- SGA: small for gestational age (<10th percentile).
- LGA: large for gestational age (>90th percentile).



Modelos gemelares

- *Shivkumar*: Montreal, Canada (1996-2006)
- *Grantz*: 8 US sites (2012-2013)
- *Gabbay-Benziv*: Baltimore, Maryland (US) (2006-2016)
- *Araujo*: São Paulo, Brazil
- *Ananth*: Brighton, UK (1990-1996)

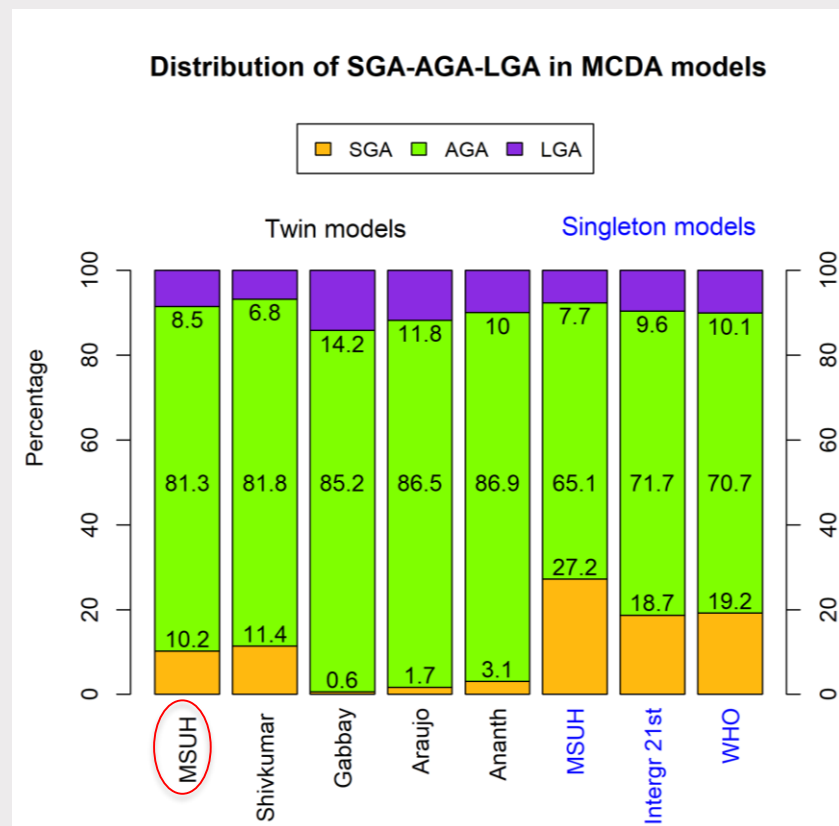
Modelos singleton

- *MSUH* (Miguel Servet Hospital)
- *Intergrowth 21st*
- *WHO*

Ajuste del modelo y comparaciones. SGA / LGA

Modelos monocoriales

- SGA: small for gestational age (<10th percentile).
- LGA: large for gestational age (>90th percentile).



Modelos gemelares

- *Shivkumar*: Montreal, Canada (1996-2006)
- *Grantz*: 8 US sites (2012-2013)
- *Gabbay-Benziv*: Baltimore, Maryland (US) (2006-2016)
- *Araujo*: São Paulo, Brazil
- *Ananth*: Brighton, UK (1990-1996)

Modelos singleton

- *MSUH* (Miguel Servet Hospital)
- *Intergrowth 21st*
- *WHO*

Uso práctico: Librería PTwins



PTwins {PTwins}

Percentile estimation of fetal weight for twins by chorionicity

Description

The PTwins function estimates the fetus weight percentile using a multilevel linear model developed from a Spanish twin cohort.

Argumentos (un solo valor o vector):

- Peso
- Semana gestacional
- Día de la semana gestacional: [1,7]. Defecto: 3
- Dichorionic: TRUE/FALSE. Defecto: TRUE

Salida (un solo valor o vector):

- Lista de los inputs (peso, edad gestacional, boolean dichorionic) + Percentil estimado

Uso práctico: Librería PTwins Ejemplos



```
> ##Percentile estimation of a monochorial-diamniotic fetus of 2300 grams of weight estimated at the
  22nd week (+2 days) of gestational age.
>
> PTwins(weight=2300,week=22,day=2,bichorial=FALSE)
$`Percentile`
[1] 100

$weight
[1] 2300

$GA
[1] 22.3
```

```
> ##Percentile estimation of a dataframe that includes 10 cases
>
> WEIGHT<-round(rnorm(10,2100,125),digits=0)
> WEEK<-sample(seq(18,36),10)
> DAY<-sample(seq(0,7),10,replace=TRUE)
> BICHORIAL<-sample(c("TRUE","FALSE"),10,replace=TRUE)
> DT<-data.frame(WEIGHT,WEEK,DAY,BICHORIAL)
>
> PTwins(weight=DT$WEIGHT,week=DT$WEEK,day=DT$DAY,bichorial=DT$BICHORIAL)
$`Percentile`
[1] 100.0 100.0 100.0 100.0 100.0 29.7 66.0 100.0 100.0 89.9

$weight
[1] 1910 2033 2074 1996 2140 1972 1974 2005 2111 2254

$GA
[1] 24.6 18.6 27.0 26.9 23.1 34.4 32.7 20.7 28.3 33.0
```

Uso práctico: Interfaz web

Shiny
by RStudio

<https://ptwins.shinyapps.io/PTwins/>

Percentile estimation of fetal weight for twins by chorionicity

For more information about PTwins package: [Click Here!](#)

OPTION 1:

Calculate percentiles for two or more fetus, importing file (extension .csv) with information of weight, gestational age and chorionicity of each fetus

Choose csv file

Browse...

No file selected

Name columns ?

dichorionic;weight;week;day

Calculate

OPTION 2:

Calculate percentile for a single fetus, introducing weight, gestational age and chorionicity

Chorionicity:

Dichorionic

Fetal Weight (gr):

3000

Gestational Age (week):

36

Gestational Age (day of week):



Percentile Outputs

Percentile Histogram

Percentage of SGA/LGA

Percentile charts

Acknowledgements

percentile	weight	week	day	dichorionic
95.20	3000	36	3	TRUE

Download

Conclusiones

- Aplicación de modelos lineales mixtos que permitieron modelar la relación la edad gestacional y el peso estimado de observaciones correlacionadas, considerando el feto y la madre como efectos aleatorios.
 - Buena calibración del modelo
(Monocoriales: SGA: 10.2, LGA:8.5 / Bicoriales: SGA: 9.8, LGA: 8.5)
 - Necesaria la estimación de idoneidad de los modelos para su uso clínico
 - Puesta en producción de los resultados del modelo para su uso práctico:
 - Se ha creado una librería en R (PTwins)
 - Una interfaz web interactiva con el paquete shiny
- R ha permitido llevar a cabo todo el estudio estadístico, así como su puesta en producción para el uso práctico con una gran implicación clínica



Trabajo futuro

- Aplicación de modelos lineales mixtos para el modelo de embarazos únicos
- Ampliar la funcionalidad de la librería PTwins → calibración (SGA, LGA)
- Interfaz web: mejorar las funcionalidades según criterios del usuario (médico)

Actividades de investigación subvencionadas por el Gobierno de Aragón

Rocío Aznar Gimeno (ITAINNOVA) -

raznar@itainnova.es

Luis Mariano Esteban (Escuela Politécnica La Almunia.

Universidad de Zaragoza) - lmeste@unizar.es

Ricardo Saviron (Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Hospital General de Villalba) - rsaviron@gmail.com

Gerardo Sanz (Departamento de Métodos Estocásticos.

Universidad de Zaragoza) - gerardo.sanz@unizar.es

www.itainnova.es

 @ITAINNOVA

 ITAINNOVA

 ITAINNOVA · Instituto Tecnológico de Aragón