



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO

Octubre 2020

Miriam Amor Merino

Tutores:

Dr. Pedro Ramón Girón Daviña y Dra. Teresa Pérez Pérez

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE GRÁFICOS	5
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN Y ABSTRACT	7
RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. OBJETIVOS Y VARIABLES PRINCIPALES	11
2.1 OBJETIVOS.....	11
3. METODOLOGÍA: DISEÑO DEL ESTUDIO Y DE LA BASE DE DATOS	12
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	12
3.2 DISEÑO DE LA BASE DE DATOS.....	12
4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	14
4.1 METODOLOGÍA PARTE I: ANÁLISIS DE DATOS LONGITUDINALES Y META-ANÁLISIS.....	15
a. Variables principales	15
b. Análisis crudo	16
c. Modelos longitudinales o multinivel	16
d. Meta-análisis para la diferencia de riesgos.....	25
4.2 METODOLOGÍA PARTE II: TIEMPO HASTA EL EVENTO.....	30
a. Variables principales	30
a. Incidencia acumulada de aborto y muerte neonatal. Análisis de supervivencia.....	31
b. Diferencia de CIF	34
5. RESULTADOS.....	37
5.1 RESULTADOS PARTE I: RIESGO DE ABORTO, RIESGO DE MUERTE NEONATAL Y DR. ANÁLISIS CRUDO.....	37
5.2 RESULTADOS PARTE I: RIESGO DE ABORTO Y RIESGO DE MUERTE NEONATAL. ANÁLISIS CON MODELOS LONGITUDINALES.....	39
a. Modelos longitudinales con semana categórica	39
b. Modelos longitudinales con semana cuantitativa	42

5.3	RESULTADOS PARTE I: META-ANÁLISIS PARA LA ESTIMACIÓN DE LA DIFERENCIA DE RIESGOS	45
a.	Meta-análisis global.....	45
b.	Meta-análisis por subgrupos	45
c.	Meta-regresión.....	46
5.4	RESULTADOS PARTE II: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	53
a.	INCIDENCIA DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	53
b.	DIFERENCIA DE INCIDENCIAS CON BOOTSTRAP	56
6.	CONCLUSIONES.....	58
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	59
8.	ANEXO 1: CÓDIGO R	62
8.1	CÓDIGO PRINCIPAL.....	62
8.2	FUNCIONES CREADAS	73
a.	Función ‘pred_num’	73
b.	Función ‘pred_cat’	74
c.	Función ‘meta_num’	75
d.	Función ‘meta_cat’	76
9.	ANEXO 2: CÓDIGO SAS®	78
9.1	CÓDIGO PARA EL ANÁLISIS DE MODELOS LONGITUDINALES	78
9.2	CÓDIGO PARA EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CON RIESGOS COMPETITIVOS	78
9.3	CÓDIGO PARA FIGURAS.....	79
a.	Figura: riesgo de aborto y riesgo de muerte neonatal por semana	79
b.	Figura: DR por semana.....	80
c.	Figura: CIF por semana	80
d.	Figura: Diferencia de CIF por semana.....	81
e.	Figura: número de partos y número de embarazos por semana.....	81
10.	ANEXO 3: HISTOGRAMAS Y QQPLOTS DE LAS REMUESTRAS CON BOOTSTRAP	82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Meta-datos de la BBDD.	13
Tabla 2. Riesgo de aborto, riesgo de muerte neonatal y DR por semana de gestación. Análisis crudo.	37
Tabla 3. Resultados para el análisis de riesgo de aborto mediante un modelo longitudinal de medidas repetidas con semana de gestación (categórica) como efecto fijo y estudio con efecto aleatorio. Resultados obtenidos mediante la Aproximación GHQ aplicando diferentes puntos. 39	
Tabla 4. Resultado del test de Wald obtenido para el modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ.	39
Tabla 5. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ.	40
Tabla 6. Resultado del test de Wald obtenido para el modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de muerte neonatal, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ.	41
Tabla 7. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ.	41
Tabla 8. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (variable numérica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio.	43
Tabla 9. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de muerte neonatal, incluyendo la variable semana (variable numérica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio.	43
Tabla 10. Análisis de la heterogeneidad del meta-análisis global para la DR.	45
Tabla 11. Análisis de heterogeneidad entre estudios y entre semanas mediante meta-análisis por subgrupos (semanas).	45
Tabla 12. Resultados de la meta-regresión de efectos mixtos para estimar la DR, con la variable semana (categórica) y el estudio como término independiente aleatorio.	46
Tabla 13. Resultados de la meta-regresión de efectos mixtos para estimar la DR, con la variable semana (cuantitativa) y el estudio como término independiente aleatorio.	50
Tabla 14. Distribución de eventos y casos censurados en el análisis de supervivencia con riesgos competitivos.	53
Tabla 15. Mediana de Tiempo de seguimiento (semanas), estimada con la inversa de KM.	53
Tabla 16. Función de Incidencia Acumulada: CIF para aborto y muerte neonatal por semana de gestación.	54

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Riesgo de aborto y riesgo de muerte neonatal por semana de gestación. Análisis crudo.	38
Gráfico 2. DR por semana de gestación. Análisis crudo.	38
Gráfico 3. Estimación del riesgo de aborto y del riesgo de muerte neonatal por semana de gestación, estimado mediante un modelo longitudinal mixto; en el que se incluye la semana (variable categórica) cómo factor fijo y el estudio como término independiente aleatorio.	42
Gráfico 4. Estimación del riesgo de aborto y del riesgo de muerte neonatal por semana de gestación, estimado mediante un modelo longitudinal mixto; en el que se incluye la semana (variable numérica) cómo factor fijo y el estudio como término independiente aleatorio.	44

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Gráfico 5. DR por semana de gestación, estimados mediante meta-regresión con variable semana categórica como variable moderadora, y el estudio como término independiente aleatorio.....	48
Gráfico 6. Estimación de la DR en cada estudio y la DR global obtenida a partir de la meta-regresión con semana categórica y término independiente aleatorio para cada estudio.	49
Gráfico 7. DR por semana de gestación, estimados mediante meta-regresión con variable semana cuantitativa como variable moderadora, y término independiente aleatorio para el estudio	51
Gráfico 8 . Estimación de la DR en cada estudio y la DR global obtenida a partir de la meta-regresión con semana cuantitativa y término independiente aleatorio para cada estudio.	52
Gráfico 9. CIF para aborto y muerte neonatal por semana de gestación.....	55
Gráfico 10. Distribución del número de embarazos y partos por semana de gestación	56
Gráfico 11. Diferencia de CIF por semana de gestación, estimada a partir de las CIF obtenidas en el análisis de supervivencia con riesgos competitivos.....	57

LISTADO DE ABREVIATURAS

BBDD	Base de Datos
BLUE	Mejor estimador lineal insesgado (<i>Best Linear Unbiased Estimator</i>)
Boot	Bootstrap
CIF	Función de Incidencia Acumulada (<i>Cumulative Incidence Function</i>)
DR, RD	Diferencia de Riesgos (<i>Risk Difference</i>)
ES	Error estándar
GHQ	Cuadratura de Gauss Hermite (<i>Gauss Hermite Quadrature</i>)
GL	Grados de libertad
GLZM	Modelo lineal Generalizado Mixto (<i>Generalized Lineal Mixed Model</i>)
IC	Intervalo de Confianza
IPD	Datos individuales de paciente (<i>Individual Patient Data</i>)
IQR	Rango intercuartílico (<i>Interquartile range</i>)
KM	Kaplan Meier
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>

RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

Los embarazos gemelares son embarazos con un alto riesgo de muerte fetal (aborto), por lo que es frecuente inducir el parto antes de que éste llegue a término. Sin embargo, el parto prematuro se asocia con un mayor riesgo de muerte neonatal. Por lo tanto, se necesitan estimaciones sólidas para el riesgo de muerte fetal y de muerte neonatal, para poder decidir el tiempo óptimo para el parto [1].

En el artículo de Cheong-See F. et al. [1] se aborda este problema mediante una revisión sistemática. El análisis se realiza con un enfoque de datos longitudinales y analizando la edad gestacional en semanas, como variable categórica.

Tomando este artículo [1] como punto de partida, el riesgo de aborto y muerte neonatal se han estimado mediante dos enfoques y técnicas estadísticas. Primero se han estimado los riesgos con un enfoque de modelos longitudinales, analizando la semana gestacional, no solo como variable cualitativa, sino también como variable cuantitativa. Los resultados obtenidos son similares a los publicados en el artículo de referencia; en el que se concluyó que la diferencia de riesgos (DR) es cero en la semana 37.

Dado que la ocurrencia de aborto o muerte neonatal ocurren solo una vez en cada embarazo; la incidencia de evento se ha estimado aplicando técnicas de análisis de supervivencia con riesgos competitivos para cada evento, y la técnica bootstrap para estimar la diferencia de incidencias, por edad gestacional (en semanas). En este análisis se concluye que la incidencia de aborto se incrementa de forma considerable a partir de la semana 37, en línea con los resultados previos. Sin embargo, el enfoque de análisis de supervivencia tiene limitaciones importantes cuando se trata de analizar la incidencia de muerte neonatal y estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Palabras clave: *aborto, muerte neonatal, edad gestacional, análisis longitudinal, meta-análisis, diferencia de riesgos, incidencia acumulada, riesgos competitivos, bootstrap.*

ABSTRACT

Twin pregnancies are high risk, with a high risk of stillbirth, which is why it is common to induce labor before term. However, premature deliveries are associated with a higher risk of neonatal death. Therefore, robust estimates of stillbirth from continuing the pregnancy and the neonatal risk from early delivery to decide on the optimal timing of delivery are needed [1].

In the article by Cheong-See F. et al. [1] this problem is addressed through a systematic review. The analysis uses an approach based on longitudinal data and meta-analysis, with the gestational age analyzed as a categorical variable.

Taking this article [1] as a starting point, stillbirth and neonatal death risk are estimated following two different approaches. First risks are estimated with a longitudinal approach, analyzing the gestational not only as a qualitative variable but also as a quantitative variable. The obtained results are similar to the ones published in the reference article; in which it is concluded that risk difference is zero at week 37.

Due to the fact the occurrence of stillbirth or neonatal death happens only once in each pregnancy; the incidence of the events has been estimated by applying survival analysis techniques with competitive risks for each event, and bootstrap techniques to estimate the difference of incidences; by gestational age (in weeks). In this analysis, it is concluded that the risk of stillbirth increases considerably from week 37, in line with previous results. However, the survival analysis approach has important limitations when it comes to analyzing the incidence of neonatal death and these results should be interpreted with caution.

Key Words: *stillbirth, neonatal death, risk difference, gestational age, longitudinal analysis, meta-analysis, risk difference, cumulative incidence, competing risks, bootstrap.*

1. INTRODUCCIÓN

El embarazo gemelar se presenta en 1 de cada 100 embarazos y su frecuencia ha aumentado en los últimos años como resultado de técnicas de fertilización asistida y la mayor edad materna [2]. De los embarazos dobles, $2/3$ son dicigóticos y $1/3$ monocigóticos [2]. Los embarazos gemelares son embarazos de alto riesgo, con un riesgo de 13 veces mayor en la tasa de abortos en los embarazos dicigóticos que en los embarazos únicos [1]. En los embarazos de gemelos sin complicaciones, es frecuente adelantar el parto como un intento de prevenir la muerte fetal o aborto. Sin embargo, adelantar el parto antes de que el embarazo llegue a término se asocia con complicaciones neonatales asociadas a la prematuridad [1].

Actualmente, las recomendaciones sobre el momento óptimo del parto varían, desde la semana 34 hasta la semana 37 de gestación en embarazos monocigóticos, y desde la semana 37 hasta la semana 39 para embarazos dicigóticos [1]. Por lo tanto, se necesitan estimaciones sólidas para el riesgo de muerte fetal por la continuación del embarazo, y del riesgo de muerte neonatal por un parto prematuro, para poder decidir el tiempo óptimo para el parto [1].

En el artículo de Cheong-See F et al. [1] se aborda este tema mediante una revisión sistemática, en la que se incluye total de 18 estudios con datos para embarazos dicigóticos y 7 estudios con información para embarazos monocigóticos; con información disponible para embarazos en curso en la semana 34 y en seguimiento hasta la semana 39. En dicho artículo, se evalúan el riesgo asociado de llevar el embarazo a término y el riesgo de adelantar el parto, los cuales son riesgos competitivos dado que la ocurrencia de uno impide la ocurrencia del otro. Adicionalmente, se definió la DR, como la diferencia entre el riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal en esa semana [1]. De tal forma que una diferencia de riesgos (DR) menor de 0 en una determinada semana de gestación indica una reducción en el riesgo de muerte neonatal si se espera a que el embarazo llegue a término, en comparación con el parto inducido; mientras que una DR mayor de 0 indicaría que el riesgo de aborto es mayor que el riesgo de muerte neonatal,

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

lo que se traduce en que hay mayor riesgo si el embarazo sigue en curso que si se produce el parto.

En el artículo de referencia [1] se consideró un enfoque longitudinal, considerando medidas repetidas al evaluar la presencia de aborto y muerte neonatal en cada semana de gestación analizando la semana de gestación mediante sus categorías. Según los resultados de esta publicación, si el parto ocurre antes de la semana 37 el riesgo de muerte neonatal se incrementa, mientras que, si el embarazo continúa a partir de la semana 38 en adelante, el riesgo de aborto es mayor. Por lo que se concluyó que es en la semana 37 cuando los riesgos están balanceados o la DR es cero.

En este trabajo se va a estimar el riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal por semana de gestación en embarazos gemelares dicigóticos siguiendo un enfoque de datos longitudinales. La DR en cada semana se va a estimar con técnicas de meta-análisis. Todos los análisis se van a realizar con la variable semana de gestación como variable cuantitativa, y también como variable cualitativa y se compararán los resultados obtenidos.

Teniendo en cuenta que el aborto o la muerte neonatal son eventos que ocurren una única vez en cada embarazo y dan lugar al final de la gestación, en este trabajo se propone una metodología alternativa con una perspectiva de tiempo hasta el evento mediante técnicas estadísticas de análisis de supervivencia con riesgos competitivos con el objetivo de comparar los resultados obtenidos con ambas metodologías.

2. OBJETIVOS Y VARIABLES PRINCIPALES

2.1 Objetivos

El objetivo de este trabajo es explicar el comportamiento del riesgo de aborto y del riesgo de muerte neonatal, así como la diferencia de riesgos; por semana de gestación, con diferentes planteamientos estadísticos; para comparar los resultados obtenidos con las diferentes técnicas y los resultados publicados:

- Mediante un enfoque de datos longitudinales y meta-análisis: estimando el riesgo de aborto y muerte neonatal mediante un análisis de medidas repetidas o multinivel y aplicando técnicas de meta-análisis para estimar la DR. Primero se ha considerado la semana categórica, tal cómo se analizó en el artículo de referencia [1] y también con la semana como una variable cuantitativa equidistante (es decir, con la misma distancia entre semanas).
- Mediante un enfoque de tiempo hasta el evento y bootstrap: aplicando las técnicas del análisis de supervivencia para estimar la incidencia de aborto y muerte neonatal. Se ha aplicado la técnica de bootstrap para estimar el IC95% de la diferencia entre la incidencia de aborto y la incidencia de muerte neonatal.

En este trabajo se han seguido las mismas definiciones para aborto y muerte neonatal que en el artículo de referencia [1]:

- El **aborto** se define como la muerte fetal o el hecho de que el bebé nazca sin vida.
- La **muerte neonatal** se define como la muerte del bebé, en los primeros 28 días tras el parto.

3. METODOLOGÍA: DISEÑO DEL ESTUDIO Y DE LA BASE DE DATOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Los autores del artículo de referencia [1] han realizado una revisión sistemática de acuerdo con las guías “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)*”, y para la realización de este trabajo se ha considerado base de datos (BBDD) proporcionada a partir dicha revisión sistemática.

Se seleccionaron un total de 19 estudios, de los que se obtiene un total de 2.182 mujeres embarazadas. De los 19 estudios, 4 no incluyen información para analizar el riesgo de muerte neonatal, en 8 estudios sí se dispone de dicha información, pero no todos los embarazos seguidos para el riesgo de aborto se han seguido para el riesgo de muerte neonatal.

3.2 DISEÑO DE LA BASE DE DATOS

La BBDD contiene la información de 19 estudios en los que se reportan, por semana gestacional y estudio, el número de mujeres embarazadas, el número de fetos, el número de partos y el número de eventos (aborto o muerte neonatal), en las semanas de gestación 34, 35, 36, 37, 38 y 39. En cada semana se da una ventana de tiempo de 0-6 días. La estructura de la BBDD y las variables utilizadas para este análisis se detallan a continuación.

id	Study_id	GAweeks	no_pregnancies	no_deliveries	fetuses	event_id	event_txt	no_events
2	Lim 2011	34+0 - 34+6	431	29	862	1	Stillbirth	1
2	Lim 2011	35+0 - 35+6	402	49	804	1	Stillbirth	0
2	Lim 2011	36+0 - 36+6	353	75	706	1	Stillbirth	0
2	Lim 2011	37+0 - 37+6	278	132	556	1	Stillbirth	3
2	Lim 2011	38+0 - 38+6	146	101	292	1	Stillbirth	2
2	Lim 2011	39+0 - 39+6	45	31	90	1	Stillbirth	1
2	Lim 2011	34+0 - 34+6	215	11	430	2	Neonatal death	1
2	Lim 2011	35+0 - 35+6	204	25	408	2	Neonatal death	0
2	Lim 2011	36+0 - 36+6	179	34	358	2	Neonatal death	0
2	Lim 2011	37+0 - 37+6	145	73	290	2	Neonatal death	1
2	Lim 2011	38+0 - 38+6	72	45	144	2	Neonatal death	0
2	Lim 2011	39+0 - 39+6	27	16	54	2	Neonatal death	1

Figura 1. Estructura de la BBDD

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

En la Tabla 1 se detalla la información de cada una de las variables:

Variable	Tipo	Descripción
id	Numérica	Toma valores numéricos enteros utilizados como identificador para cada estudio.
Study_id	Texto	Nombre del estudio
GAweeks	Texto	Indica la semana de gestación
No_pregnancies	Numérica	Recoge el número de embarazos para cada estudio y semana 'GAweeks' para el estudio 'Study_id' para analizar el evento 'event_txt'.
No_deliveries	Numérica	Recoge el número de partos para cada estudio y semana 'GAweeks' para el estudio 'Study_id' para analizar el evento 'event_txt'.
fetuses	Numérica	Número de fetos totales en la semana 'GAweeks' y en el estudio 'Study_id' para analizar el evento 'event_txt'.
Evento_id	Numérica	Es el id del evento. Toma el valor 1 si el evento recogido es aborto, y 2 si es muerte neonatal.
Evento_txt	Texto	Indica el evento. Toma el valor 'stillbirth' si el evento es el aborto, y 'Neonatal death' si el evento es muerte neonatal.
No_events	Numérica	Recoge el número de eventos (aborto o muerte neonatal) en la semana 'GAweeks' para el estudio 'Study_id'. El tipo de evento se determina con las variables 'event_id' y 'event_txt'.

Tabla 1. Meta-datos de la BBDD.

4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Aunque se trabaja con embarazos dicigóticos y por lo tanto hay dos fetos en cada embarazo, en la BBDD no se dispone de la información por feto, sino que se recoge el número total de abortos y muertes neonatales por semana y estudio. Se acordó que para analizar el aborto y la muerte neonatal como eventos mutuamente excluyentes, es decir, se ha considerado que cada evento ocurre una única vez en el embarazo y que sólo puede ocurrir uno de los dos eventos: aborto o muerte neonatal

Este trabajo consta de dos partes con dos enfoques estadísticos diferentes:

- **Parte I. Análisis de datos longitudinales y meta-análisis:** esta parte se basa en el enfoque de datos longitudinales, aplicando técnicas estadísticas similares al estudio de referencia, para estimar el riesgo de aborto, el riesgo de muerte neonatal y la DR, considerando las semanas de gestación como cualitativas o categóricas, y también como variable cuantitativa.
- **Parte II. Análisis de tiempo hasta el evento y bootstrap:** En esta segunda parte se aplica un enfoque de tiempo hasta el evento con técnicas de análisis de supervivencia con riesgos competitivos para estimar la incidencia de aborto y de muerte neonatal. Se ha calculado la diferencia entre la incidencia de aborto y la incidencia de muerte neonatal. El IC95% de la diferencia se ha estimado con la técnica bootstrap.

El valor de alfa establecido, tanto para las pruebas estadísticas como para los intervalos de confianza es 0.05. No se ha realizado ningún ajuste de comparaciones múltiples.

Todos los análisis se han realizado con R versión 3.6.1 o con SAS[®] Studio versión 3.8
Copyright © 2012-2018, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

A continuación, se detalla la metodología aplicada en cada una de las partes.

4.1 METODOLOGÍA PARTE I: ANÁLISIS DE DATOS LONGITUDINALES Y META-ANÁLISIS

a. Variables principales

En la parte I del análisis las variables principales son el riesgo de aborto, el riesgo de muerte neonatal y la DR por semana de gestación:

Riesgo de aborto: se va a definir como la probabilidad de que se produzca un aborto en una mujer embarazada en una semana dada. Se estima teniendo en cuenta el número de embarazos reportados al inicio de la semana dado que todas las mujeres embarazadas estarían en riesgo de sufrir el aborto.

Riesgo de muerte neonatal: se define como la probabilidad de que, una vez producido el parto en una semana dada, el bebé fallezca en los siguientes 28 días. En este caso la estimación del riesgo se realiza sobre el número total de partos documentados en la semana dado que la muerte neonatal sólo puede ocurrir una vez que el bebé ya ha nacido. No se consideran los embarazos que siguen en curso, pues en ese caso no existe riesgo de muerte neonatal.

Diferencia de Riesgos (DR): se define como la diferencia entre el riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal. De tal forma que una DR menor de 0 en una determinada semana de gestación indica que el riesgo de muerte neonatal es mayor que el riesgo de aborto, es decir, el riesgo de adelantar el parto es mayor que el riesgo de continuar con el embarazo.

En cambio, una DR mayor de 0 en una semana determinada indicaría lo contrario: el riesgo de aborto es mayor que el riesgo de muerte neonatal y, por lo tanto, el riesgo de llevar el embarazo a término es mayor que el riesgo de inducir el parto en esa semana.

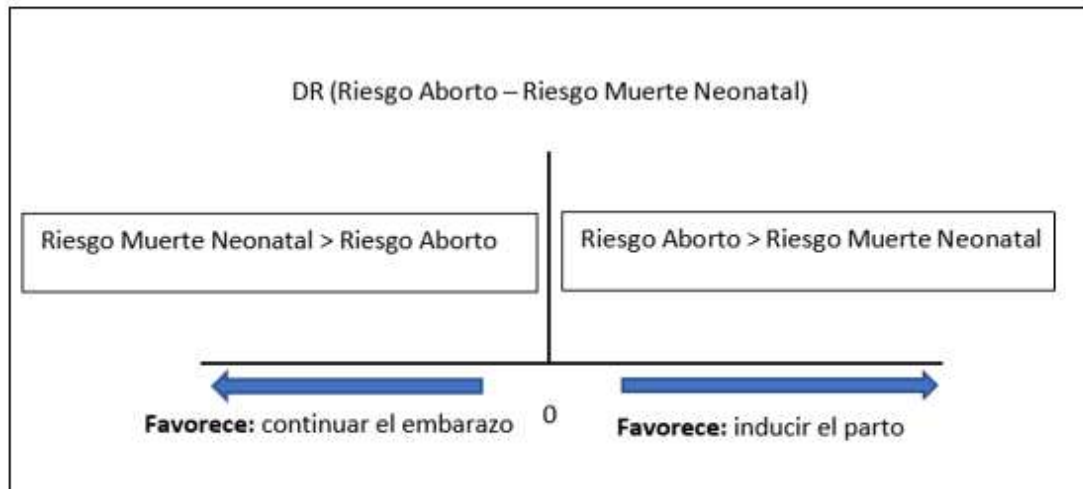


Figura 2. Diferencia de Riesgos (DR)

b. Análisis crudo

Primero se ha estimado el riesgo de aborto, muerte neonatal y la DR en cada semana; con el correspondiente IC95%, con un análisis crudo.

Se ha estimado el riesgo de aborto en cada semana como el número de abortos dividido entre el número de embarazos recogido al inicio de la semana.

El riesgo de muerte neonatal se ha estimado de forma similar pero dividiendo el número de eventos entre el número de partos, dado que la muerte neonatal sólo puede ocurrir en los bebés que ya han nacido.

c. Modelos longitudinales o multinivel

Justificación de los modelos

En este análisis los datos se recogen de forma agregada por estudio y por semana de gestación, de tal forma que la unidad de análisis es el estudio y el sujeto (mujeres embarazadas) está anidado en el estudio.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

El enfoque de datos longitudinales incluye medidas repetidas, dado que los datos se recogen de forma agregada por estudio y semana gestacional, por lo tanto, en cada estudio se evalúa la presencia o ausencia de evento en cada una de las semanas analizadas y existe una correlación o variabilidad intra-estudio. El riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal se han analizado de forma independiente mediante modelos longitudinales o multinivel.

En la BBDD la información se recoge de forma agregada por estudio, por lo que se definen la variable respuesta para el evento c (1: aborto o 2: muerte neonatal) Y_{cij} como el número de eventos recogidos en el estudio i y en la semana j con probabilidad de evento P_{cij} . Esta variable respuesta se distribuyen como una Binomial:

$$Y_{cij} \sim \text{Binomial}(n_{cij}, P_{cij})$$

$$c = \begin{cases} c = 1 \text{ (aborto)} \\ c = 2 \text{ (muerte neonatal)} \end{cases}; \quad i = \begin{cases} 1, \dots, 19 \text{ si } c = 1 \\ 1, \dots, 15 \text{ si } c = 2 \end{cases}; \quad j = 34, \dots, 39$$

Donde:

n_{cij} : n° de sujetos en riesgo para analizar el riesgo de evento c en el estudio i y en la semana j :

- Si $c=1$ (aborto):

$n_{cij} = \underline{\text{n° de embarazos}}$ reportados para analizar el riesgo de aborto en el estudio i y en la semana j .

- Si $c=2$ (muerte neonatal):

$n_{cij} = \underline{\text{n° de partos}}$ reportados para analizar el riesgo de muerte neonatal en el estudio i y en la semana j .

P_{cij} : probabilidad de evento c para un sujeto del estudio i y la semana j .

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Dado que la variable Y_{cij} no sigue una distribución Normal, se ha seleccionado un modelo lineal generalizado mixto (GLZM, *Generalized Linear Mixed Models*). A diferencia de los modelos lineales, en los modelos GLZM la relación entre el valor esperado de Y, y el predictor lineal requiere de una función de enlace (monótona diferenciable) $g(\cdot)$, que describe como el valor esperado de Y está relacionado al predictor lineal [3]. Dado que los eventos se distribuyen como una Binomial dentro de cada estudio, la función de enlace aplicada es la función de enlace más comúnmente usada para esta distribución (*logit*) [3].

Los modelos GLZM se caracterizan porque en lugar de especificar la distribución de Y, se analiza la distribución condicionada de Y en función de las covariables y de la heterogeneidad de los sujetos. La heterogeneidad de los sujetos se analiza como efectos aleatorios, que se pueden analizar en el modelo como término independiente aleatorio (cada sujeto tiene un intercepto o valor inicial diferente) y/o como pendiente aleatoria (en cada sujeto la variable respuesta tiene una pendiente diferente; es decir, en cada sujeto la variable respuesta tiene un comportamiento diferente en cada visita o medida repetida).

Teniendo en cuenta lo expuesto, el riesgo de cada evento (aborto o muerte neonatal) se ha analizado mediante un modelo GLZM condicionado para cada evento, en el que la variable Y_{cij} sigue una distribución Binomial, con el *logit* como función de enlace. La variable semana como único efecto fijo (en los datos se dispone de todos los niveles que se quieren analizar para la variable semana), y el estudio se analiza con efecto aleatorio (la selección de estudios es una muestra de todos los estudios posibles). Dado que lo esperado es que el riesgo tenga un comportamiento inicial diferente en cada estudio, se ha incluido en el modelo el término independiente aleatorio para cada estudio.

La ecuación general para el modelo GLZM condicionado con una variable respuesta Y, una covariable como efecto fijo X y término independiente aleatorio para una muestra de n sujetos y m medidas repetidas es:

$$g(E[Y_i/b_i, X_i]) = \eta_i = X_i\beta + Z_i b_i; i=1, \dots, n.$$

$$g(E[Y_i/b_i, X_i]) = \eta_{ij} = \beta_0 + x_{ij}\beta_1 + b_{0i}; i=1 \dots n, j=1, \dots, m.$$

Donde:

$$Y_i = \begin{pmatrix} y_{i1} \\ \vdots \\ y_{im} \end{pmatrix}: \text{vector con la variable respuesta para el sujeto } i$$

$$\beta = \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix}: \text{vector de parámetros de efectos fijos}$$

b_{0i} : término independiente aleatorio para el sujeto i ; $b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$

En el modelo con término independiente aleatorio se cumple que $b_{0i} = b_i$

$$X_i = \begin{pmatrix} 1 & x_{i1} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{im} \end{pmatrix}: \text{matriz de datos de efectos fijos para el sujeto } i$$

$$Z_i = \begin{pmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix}: \text{vector de datos para el término independiente aleatorio en el sujeto } i$$

η_i : vector de resultados del predictor lineal para el sujeto i

$E[Y_i/b_i, X_i]$ se obtiene aplicando el inverso de la función de enlace al predictor lineal:

$$E[Y_i/b_i, X_i] = g^{-1}(\eta_i)$$

Dada la complejidad de la función de verosimilitud se utilizan aproximaciones para su resolución. Los dos métodos más comunes para esto son el de la cuadratura adaptiva de Gauss-Hermite (GHQ) y el de Laplace. El primero consiste en aproximar la integral con el área (o volumen) de un cierto número de rectángulos (o prismas) estratégicamente ubicados [3]. Dicho cálculo se basa en la suma ponderada de puntos v_k con pesos w_k , en los que se divide la integral:

$$L(\beta, \emptyset, G) = \prod_{i=1}^n \sum_{k=1}^k (y_i/b_i = v_k, x_i) w_k$$

Donde:

β : es el vector de parámetros de efectos fijos

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

$\phi = V(Y_i/b_i, X_i)/v(\eta_i)$: parámetro de escala; con v : función de la varianza.

b_i : es el vector de parámetros de efectos aleatorios

G : es la matriz de varianzas-covarianzas de los efectos aleatorios En el caso del modelo con término independiente aleatorio $G=\sigma_b^2$

k : el número de puntos, o número de rectángulos (o prismas) en los que se va a dividir el área

n : número de observaciones

Si el número de puntos utilizado es lo suficientemente grande, la aproximación de la verosimilitud se vuelve más precisa, pues a mayor número de puntos, más robustos serán los resultados. Si se usa un solo punto de cuadratura el método es de Laplace [3].

Se ha utilizado la aproximación de GHQ en lugar de Laplace, pues, aunque requiere de mayor gasto o tiempo computacional y solo permite analizar un único término aleatorio, genera resultados más precisos que la aproximación de Laplace.

Con el objetivo de determinar el número de puntos necesarios para garantizar la estabilidad de los resultados, se han comparado los resultados obtenidos mediante la aproximación GHQ con distinto número de puntos (10, 20, 50 y 100 puntos), y se ha seleccionado el modelo con menor número de puntos que garantice resultados estables.

Se han estimado los modelos de forma separada para el riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal. El modelo para estimar el riesgo de aborto se ha realizado sobre el total de embarazos reportados al inicio de cada semana. Sin embargo, para analizar la muerte neonatal, se han considerado en el modelo los embarazos reportados en cada semana dado que la muerte neonatal sólo puede ocurrir una vez que el bebé ya ha nacido.

Los modelos se han realizado tanto con la variable semana cualitativa (o categórica), como cuantitativa.

Modelos con variable semana cualitativa o categórica

En los modelos con variable semana cualitativa o categórica, las categorías se desglosan en variables “*dummy*”, y se ha tomado como referencia la primera categoría (semana 34).

La variable respuesta Y_{cij} se distribuye como una Binomial, por lo que el valor esperado de Y_{cij} condicionado a las covariables y las características del estudio se define como:

$$E[Y_{cij}/b_i, x_{ij}] = n_{cij} p_{cij}$$

Sin embargo, la variable de interés es la probabilidad o riesgo de evento c . El valor esperado de la probabilidad o riesgo de evento, condicionado a las covariables y las características del estudio quedaría de la siguiente forma:

$$E \left[\left(\frac{Y_{cij}}{n_{cij}} \right) / b_i, x_{ij} \right] = p_{cij}$$

Finalmente, la ecuación del modelo con la probabilidad de evento como variable respuesta, la semana categórica como efecto fijo y el estudio como término independiente aleatorio sigue la siguiente expresión:

$$\log \left(E \left[\frac{\binom{Y_{cij}}{n_{cij}}}{1 - \binom{Y_{cij}}{n_{cij}}} \right] \right) = \log \left(\frac{\hat{p}_{ci}}{1 - \hat{p}_{cij}} \right) = \hat{\eta}_{cij} = \hat{\beta}_{c0} + \hat{\beta}_{cj} x_{ij} + \hat{b}_{ci}$$

$$c = \begin{cases} c = 1 \text{ (aborto)} \\ c = 2 \text{ (muerte neonatal)} \end{cases}; i = \begin{cases} 1, \dots, 19 \text{ si } c = 1 \\ 1, \dots, 15 \text{ si } c = 2 \end{cases}; j = 34, \dots, 39$$

Donde:

\hat{p}_{cij} : Probabilidad estimada del evento c en el estudio i y en la semana j

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

$$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{para las observaciones en el estudio } i \text{ y en la semana } j \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}$$

\hat{b}_{ci} : término independiente aleatorio para el evento c y el estudio i

$\hat{\eta}_{cij}$: predictor lineal para el evento c (o logit de la probabilidad de evento c) en el estudio i en la semana j .

Para comprobar si existe una relación entre la semana (categórica) y el riesgo, se ha aplicado el test de Wald (también denominado test del tipo II). Este test está basado en el análisis de la varianza secuencial, es decir, analiza si la variable independiente influye en la variable respuesta. Dicho test se ha utilizado para contrastar la hipótesis nula de que no existen diferencias entre ninguna de las categorías de una variable categórica: $\hat{\beta}_1 = \hat{\beta}_2 = \dots = \hat{\beta}_j = 0$; frente a la hipótesis nula de que existen diferencias entre, al menos, dos categorías.

Una vez estimados los modelos, se ha calculado la probabilidad de sufrir un aborto y la probabilidad de que ocurra la muerte neonatal en cada una de las semanas de gestación analizadas. El objetivo es obtener una única estimación para cada semana, independientemente del estudio. Por este motivo, la estimación del riesgo de evento para la semana j se basa en el mejor estimador lineal insesgado (BLUE, *Best Linear Unbiased Estimate*). Dicho de otra forma, la estimación se basa únicamente en el predictor lineal de efectos fijos. La probabilidad de que ocurra el aborto o la muerte neonatal se obtiene aplicando el inverso del *logit* al predictor lineal:

$$\log\left(\frac{\hat{p}_{cj}}{1 - \hat{p}_{cj}}\right) = \hat{\eta}_{cj} = \hat{\beta}_{c0} + \hat{\beta}_{cj}x_j$$

$$\hat{p}_{cj} = \frac{1}{1 + \exp(-\hat{\eta}_{cj})}; j = 34 \dots 39$$

Donde:

\hat{p}_{cj} : estimación de la probabilidad (o riesgo) del evento c en la semana j

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

$\hat{\eta}_{cj}$: predictor lineal para el evento c en la semana j

$$x_j = \begin{cases} 1 & \text{para las observaciones en la semana j} \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}$$

La varianza y el IC95% para η_j en cada modelo se ha calculado aplicando las propiedades de la varianza y la covarianza para el estimador lineal, como sigue:

$$\text{Var}(\hat{\eta}_{cj}) = \text{Var}(\hat{\beta}_{c0} + \hat{\beta}_{cj}x_{cj}) = \text{Var}(\hat{\beta}_{c0}) + \text{Var}(\hat{\beta}_{cj}) + 2\text{Cov}(\hat{\beta}_{c0}, \hat{\beta}_{cj})$$

$$\text{IC95\%}(\eta_{cj}) = \hat{\eta}_{cj} \pm Z_{\alpha/2} \times \sqrt{\text{Var}(\hat{\eta}_{cj})}$$

Finalmente, el IC95% para la estimación de la probabilidad de evento c se ha obtenido aplicando el inverso del *logit* al IC95% del estimador lineal (η_{cj}):

$$\text{IC95\%}(p_{cj}) = \frac{1}{1 - \exp(\hat{\eta}_{cj} - Z_{\alpha/2} \times \sqrt{\text{Var}(\hat{\eta}_{cj})})}; \frac{1}{1 - \exp(\hat{\eta}_{cj} + Z_{\alpha/2} \times \sqrt{\text{Var}(\hat{\eta}_{cj})})}$$

Modelos con variable semana cuantitativa

Se han replicado los modelos analizando la semana como variable cuantitativa. Para ello se ha derivado una nueva variable que toma los valores 1, 2, 3, 4, 5 y 6 para las semanas 34 +(0-6 días), 35 +(0-6 días), 36 +(0-6 días), 37 +(0-6 días), 38 +(0-6 días), y 39 +(0-6 días) respectivamente, de tal forma que la variable semana toma valores numéricos y equidistantes. Las ecuaciones para estos modelos son:

$$\log\left(\frac{\hat{p}_{cij}}{1 - \hat{p}_{cij}}\right) = \hat{\eta}_{cij} = \hat{\beta}_{c0} + \hat{\beta}_{c1}x_{ij} + \hat{b}_{ci}$$

$$c = \begin{cases} c = 1 & \text{(aborto)} \\ c = 2 & \text{(muerte neonatal)} \end{cases}; \quad i = \begin{cases} 1, \dots, 19 & \text{si } c = 1 \\ 1, \dots, 15 & \text{si } c = 2 \end{cases}; \quad j = 1, \dots, 6$$

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Donde:

- \hat{p}_{cij} : Probabilidad estimada de que ocurra el evento c en el estudio i y en la semana j
- x_{ij} : valor numérico (1,...,6) de la variable semana en el estudio i en la semana j
- \hat{b}_{ci} : término independiente aleatorio para el evento c y el estudio i; $\hat{b}_{ci} \sim N(0, \sigma_{cb}^2)$
- $\hat{\eta}_{cij}$: predictor lineal para el evento c en el estudio i y en la semana j

En el modelo con variable cuantitativa no se ha aplicado el test de Wald (del tipo II), dado que se obtiene un único $\hat{\beta}_1$ en el modelo para la variable semana, y por lo tanto, el test de Wald sería equivalente a contrastar $\hat{\beta}_1 = 0$; y el p-valor asociado sería el mismo que el obtenido en el modelo para el contraste $\hat{\beta}_1 = 0$.

La probabilidad o riesgo de evento c (aborto o muerte neonatal) se ha estimado únicamente a partir del predictor lineal de efectos fijos:

$$\log\left(\frac{\hat{p}_{cj}}{1 - \hat{p}_{cj}}\right) = \hat{\eta}_j = \hat{\beta}_{c0} + j\hat{\beta}_{cj}$$

$$\hat{p}_{cj} = \frac{1}{1 - \exp(-\hat{\eta}_{cj})}; j = 1, 2, 3, 4, 5, 6.$$

La varianza del predictor lineal y su IC95% se obtiene como:

$$\text{Var}(\hat{\eta}_{cj}) = \text{Var}(\hat{\beta}_{c0} + j\hat{\beta}_{cj}) = \text{Var}(\hat{\beta}_{c0}) + j^2\text{Var}(\hat{\beta}_{cj}) + 2j \text{Covar}(\hat{\beta}_{c0}, \hat{\beta}_{cj})$$

$$\text{IC95\%}(\eta_{cj}) = \hat{\eta}_{cj} \pm Z_{\alpha/2} \times \sqrt{\text{Var}(\hat{\eta}_{cj})}$$

Y, al igual que en los modelos con variable semana categórica, el IC95% para la estimación del riesgo se obtiene aplicando el inverso del *logit*.

d. **Meta-análisis para la diferencia de riesgos**

Para el análisis de la DR se incluyen únicamente los 15 estudios para los que se dispone información de los dos eventos: aborto y muerte neonatal.

La DR se ha estimado mediante un meta-análisis, pues esta es la técnica estadística que permite combinar los resultados de estudios independientes en único estimador global de la DR, ponderando o asignando pesos a cada estudio. . Una alternativa al meta-análisis sería el análisis de datos combinados (*pooled*), pero tiene el problema de que no tiene en cuenta que los datos se han tomado de diferentes estudios, y los analiza como si provinieran de la misma muestra.

Primero se ha realizado un meta-análisis con el método de la inversa de la varianza, en el que los pesos asignados a cada estudio son proporcionales al inverso de la varianza. Por lo tanto, los estudios de mayor tamaño, que tienen errores estándar más pequeños, reciben más peso que los estudios más pequeños, que tienen errores estándar más grandes. Esta elección de ponderaciones minimiza la incertidumbre de la estimación global del efecto [4].

Con este meta-análisis se pretende estimar un efecto global y cuantificar la heterogeneidad de la revisión sistemática para elegir entre un modelo de efectos fijos (supone que todos los estudios comparten el mismo efecto y que las diferencias observadas se deben al error muestral [5]), o efectos aleatorios (los estudios analizados no comparten el mismo efecto, y por lo tanto existe una variabilidad o heterogeneidad entre los estudios).

Para contrastar si existe o no heterogeneidad entre los $k=15$ estudios analizados se ha utilizado la prueba Q de Cochran; la cual sigue una distribución chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad, y contrasta la hipótesis nula de homogeneidad entre los estudios. Sin embargo este test debe ser interpretado con cautela, pues es un test con poca potencia para detectar heterogeneidad en los meta-análisis cuando el número de estudios incluidos es pequeño [4]. Esto se debe a que el valor de Q aumenta cuando el número de estudios

aumenta y cuando la precisión (es decir, el tamaño de la muestra de un estudio aumenta). Por lo tanto, el poder estadístico de Q depende en gran medida del tamaño del meta-análisis. [6].

Para cuantificar la posible heterogeneidad entre los estudios se ha utilizado los estadístico I^2 [7], el cual describe el porcentaje de variabilidad debida a la heterogeneidad entre estudios, asumiendo que valores $< 50\%$ indican heterogeneidad baja, y un I^2 mayor del 75% se considera heterogeneidad importante [7]. El estimador I^2 cuantifica la heterogeneidad entre los estudios que se obtendría con un modelo de efectos fijos. En el caso de existir heterogeneidad, habría que aplicar un meta-análisis de efectos aleatorios.

El I^2 se obtiene a partir del valor de Q obtenido en la prueba de Cochran, y aunque el valor de I^2 no depende del número de estudios en el meta-análisis, sí que depende en gran medida de la precisión de los estudios incluidos [6]. Por lo tanto, cuantificar la heterogeneidad basándose únicamente en el I^2 no es buena opción [6]. Por este motivo, una vez confirmada la ausencia de heterogeneidad en el modelo de efectos fijos, se ha procedido a evaluar la heterogeneidad que se obtendría con un modelo de efectos aleatorios con el estadístico τ^2 , que es el estimador de la varianza entre los estudios que se obtiene con un modelo de efectos aleatorios, y además es un estimador robusto a los cambios en el número de estudios, y la precisión. El valor de τ^2 se ha estimado con el método Sidik-Jonkman (SJ) [8]; pues aunque el método DerSimonian-Laird (DL) está ampliamente extendido, se ha demostrado que los resultados estimados con SJ serían más precisos [9].

Una cuestión clave en el meta-análisis es que no exista heterogeneidad moderada o alta entre los estudios, ya que eso pone en cuestión la revisión sistemática. Una vez descartada la heterogeneidad, se ha seleccionado el meta-análisis de efectos fijos.

El modelo de efectos aleatorios y el modelo de efectos fijos proporcionan resultados idénticos en ausencia de heterogeneidad entre los estudios [4].

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Dado que el objetivo es analizar la DR en cada semana de gestación, se ha realizado un meta-análisis de efectos fijos en los diferentes subgrupos de semanas para ver si existen diferencias entre las semanas y los estudios. Puesto que en el análisis por subgrupos se detectaron diferencias en la estimación de la DR teniendo en cuenta la variable semana de gestación se realizó una meta-regresión de efectos mixtos.

La meta-regresión no es más que una regresión lineal en la que se estima el efecto evaluado θ (en este caso es la DR) medida en i estudios en base a las variables independientes (denominadas como variables moderadoras) y el estudio se analiza como término independiente aleatorio. Además, la meta-regresión permite analizar la variable semana como variable cualitativa (categórica) y como variable cuantitativa.

Se han realizado dos modelos de meta-regresión, primero con la variable semana cualitativa y también como variable cuantitativa. Se ha aplicado el *test de moderators* para contrastar la presencia de heterogeneidad entre semanas y la prueba Q de Cochran para evaluar la heterogeneidad entre los estudios.

Meta-regresión con semana como variable categórica

La meta-regresión de efectos mixtos no es más que un modelo longitudinal en el que la variable dependiente es la DR estimada en cada uno de los estudios incluidos en el análisis, la variable semana categórica se desglosa en variables “*dummy*” y se añade como variable moderadora y el estudio se analiza como término independiente aleatorio. La ecuación del modelo queda como sigue:

$$\widehat{DR}_{ij} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_j x_{ij} + \hat{b}_i + e_i ; i = 1 \dots 15; j = 35 \dots 39;$$
$$\hat{b}_i \sim N(0, \tau^2) \quad e_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Donde:

\widehat{DR}_{ij} : Diferencia de riesgos en el estudio i y en la semana j

$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{para las observaciones en el estudio } i \text{ y en la semana } j \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}$

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

\hat{b}_i : término aleatorio para el estudio i

τ^2 : Varianza entre los estudios, estimada con SJ.

e_i : error muestral

Al igual que en los modelos longitudinales, la estimación de la DR en cada semana se ha estimado a partir de los estimadores BLUE:

$$\widehat{DR}_j = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_j x_j$$
$$\text{Var}(\widehat{DR}_j) = \text{Var}(\hat{\beta}_0) + \text{Var}(\hat{\beta}_j) - 2\text{Cov}(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_j)$$
$$\text{IC95\%}(DR_j) = \widehat{DR}_j \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\widehat{DR}_j)}$$

Meta-regresión con semana como variable cuantitativa

En el modelo con variable cuantitativa la semana se analiza como una variable cuantitativa con valores equidistantes, tomando valores 1-6, tal y como se detalla en el modelo lineal generalizado.

Al igual que en la meta -regresión con variable semana categórica se trata de un modelo longitudinal de efectos mixtos, donde la DR es la variable dependiente, con la variable semana cuantitativa como variable moderadora, y el intercepto aleatorio para el estudio. Por lo tanto, la ecuación del modelo es la siguiente:

$$\widehat{DR}_{ij} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_{ij} + \hat{b}_i + e_i; i = 1, \dots, 15; j = 1, \dots, 6$$

$$\hat{b}_i \sim N(0, \tau^2); e_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Donde:

\widehat{DR}_{ij} : Diferencia de riesgos en el estudio i y en la semana j

τ^2 : Varianza entre los estudios

e_i : error muestral

x_{ij} : variable semana cuantitativa con valores 1, ..., 6

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Para obtener la estimación de la DR en cada semana hay que proceder del mismo modo que se hizo en el análisis de datos longitudinales, de manera que la DR y su varianza se calculan a partir de los resultados del modelo como sigue:

$$\widehat{DR}_j = \hat{\beta}_0 + j\hat{\beta}_1$$

$$\text{Var}(\widehat{DR}_j) = \text{Var}(\hat{\beta}_0) + j^2\text{Var}(\hat{\beta}_1) + 2j \text{Cov}(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1)$$

El error estándar de \widehat{DR}_j se calcula como la raíz cuadrada de la varianza, y el IC95% para la diferencia de riesgos en cada semana se calcula como:

$$\text{IC95\%}(DR_j) = \widehat{DR}_j \pm \sqrt{\text{Var}(\widehat{DR}_j)}$$

4.2 METODOLOGÍA PARTE II: TIEMPO HASTA EL EVENTO

En la segunda parte del análisis se ha considerado un enfoque de tiempo hasta el evento, dado que los datos de cada mujer en cada estudio son medidos desde el inicio del embarazo (la semana 0) hasta que se produce el suceso o evento de interés. En este caso tenemos dos sucesos o eventos de interés (aborto y muerte neonatal).

Los análisis se han realizado sobre los datos combinados (*pooled*) de todos los estudios, y desglosados por sujeto; de manera que la unidad de análisis en este caso es el sujeto (mujeres embarazadas). Una vez evaluados los resultados se descartó la posibilidad de realizar el meta-análisis correspondiente debido a las limitaciones importantes que presenta este análisis (ver secciones: 5. Resultados y 6. Conclusiones).

a. Variables principales

En el análisis de supervivencia, se definen los sujetos en riesgo en un tiempo t como aquellos sujetos que no presentaron evento y continuaban en seguimiento antes de t . En este análisis el número de sujetos en riesgo en cada semana se corresponde al número de mujeres embarazadas antes del inicio de la semana. Por lo tanto, a diferencia de los análisis descritos en la parte I, donde la muerte neonatal se analizaba sobre el número de partos en cada semana; en este análisis se consideran todos los embarazos en curso al inicio de la semana tanto para el evento aborto, como para el evento muerte neonatal; dado que el periodo de seguimiento es el curso del embarazo tal y como se define en el párrafo anterior.

Las variables principales de la Parte II son: la incidencia acumulada para cada evento (aborto y muerte neonatal), así como la diferencia entre la incidencia acumulada de aborto y muerte neonatal:

- Incidencia acumulada de abortos: es la probabilidad acumulada de que una mujer embarazada sufra un aborto en una determinada semana, suponiendo que no se ha producido una muerte neonatal antes.
- Incidencia acumulada de muertes neonatales: es la probabilidad acumulada de que en una mujer embarazada se produzca la muerte neonatal del bebé, suponiendo que no se ha producido un aborto antes. Hay que destacar que, a diferencia de la parte I, la incidencia se da sobre el número de embarazos por semana en lugar de sobre el número de partos.
- Diferencia de incidencia acumulada: es la diferencia entre la incidencia CIF de aborto y la CIF de muerte neonatal. De manera que una diferencia menor de 0 en una semana dada indicaría que, de los embarazos en curso en la semana analizada (sin evento previo), la probabilidad que se produzca la muerte neonatal es mayor que la probabilidad de sufrir un aborto. Por el contrario, una diferencia mayor de 0 indicaría que la probabilidad de aborto es mayor que la probabilidad de muerte neonatal, y por lo tanto es conveniente inducir el parto.

a. **Incidencia acumulada de aborto y muerte neonatal. Análisis de supervivencia**

El tiempo hasta el evento se define tiempo transcurrido (en semanas) desde el inicio del embarazo hasta que ocurre el aborto, o el tiempo hasta el parto si el evento es muerte neonatal. El tiempo de censura se define como el tiempo desde el inicio del seguimiento hasta el último momento en el que se sabía con seguridad que el evento no había ocurrido. En este análisis los casos se han censurado por la derecha (donde el evento no ha ocurrido al final del seguimiento, en oposición a la censura izquierda, donde el evento ocurrió antes del comienzo del periodo) [10]. Los criterios para los casos censurados son:

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

- Mujeres que continúan embarazadas al final de la semana 39 (es decir, no ha habido ni aborto ni muerte neonatal durante el seguimiento). El tiempo de censura son 39 semanas.
- Mujeres que han dado a luz y no hubo muerte neonatal; o no se recoge información sobre si hubo o no muerte neonatal. En estos casos el tiempo de censura es la semana en la que se documenta el parto.

Aparte de la censura, existe truncamiento en los datos, pues el análisis se ha establecido el criterio para entrar en el estudio, pues sólo las mujeres que siguen embarazadas al inicio de la semana 34 (es decir, mujeres que no han padecido un aborto o parto prematuro anteriormente) se han incluido en el análisis.

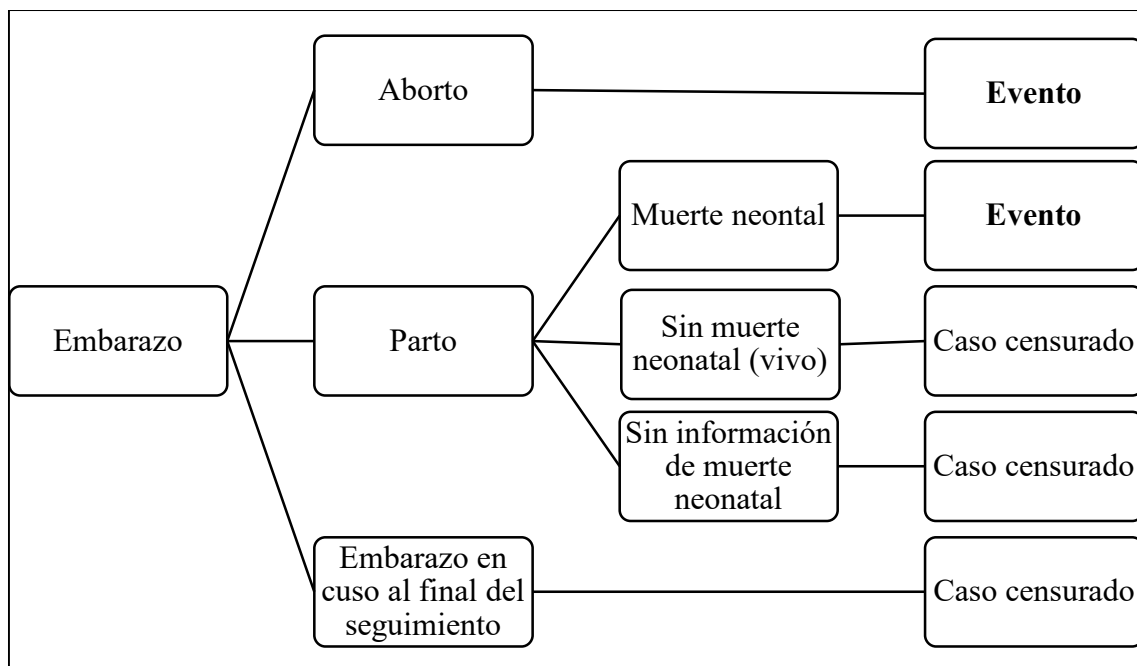


Figura 3. Diseño del modelo de riesgos competitivos: eventos y casos censurados

En los análisis de supervivencia con un único evento, los datos de supervivencia se suelen estudiar con la función de supervivencia $S(t)$, que es la probabilidad de que un individuo sobreviva desde la fecha de entrada en el estudio hasta un momento determinado en el

tiempo t [11]. El estimador más común para $S(t)$ el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier (KM) [12]:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{t_j < t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

Donde:

$\hat{S}_{KM}(t)$: Estimador KM para $S(t)$

n_j : número de sujetos en riesgo justo antes de t_j

d_j : número de sujetos con el evento en el instante t_j

Sin embargo, en este análisis hay dos eventos de interés: al aborto y la muerte neonatal, o, dicho de otra forma, el evento se puede dar por dos causas diferentes. A su vez, la ocurrencia de uno de los dos eventos impide la ocurrencia del otro, esto se define como riesgos competitivos. Los riesgos competitivos surgen en la investigación clínica cuando hay más de un posible evento durante el seguimiento, y la ocurrencia de un evento de interés puede ser impedida por otro [13].

En presencia de riesgos competitivos, el estimador de KM no tiene en cuenta los riesgos competitivos por otras causas y se obtienen resultados sobre estimados para $S(t)$; por lo que en este análisis se ha descartado el análisis de KM, y se ha optado por el análisis de supervivencia con riesgos competitivos.

En el análisis de riesgos competitivos se utiliza la función de incidencia acumulada (CIF, *Cumulative Incidence Function*) por causa específica, que es la probabilidad acumulada de que un sujeto presente un evento (en este caso aborto o muerte neonatal) en una determinada semana, suponiendo que no había tenido ninguno de los eventos antes de la semana. El estimador no paramétrico con máxima verosimilitud de CIF para el evento c en un tiempo t es:

$$\hat{F}_c(t) = \sum_{j, t_j \leq t} \frac{d_{cj}}{n_j} \hat{S}_{KM}(t_{j-1})$$

Donde:

c : evento analizado, en este caso aborto o muerte neonatal

$\hat{F}_c(t)$: estimación de CIF para el evento c en el tiempo t_j

d_{cj} : número de sujetos con el evento c en el instante t_j

n_j : número de sujetos en riesgo antes de t_j

$\hat{S}_{KM}(t_{j-1})$: estimador de KM obtenido asumiendo un único evento en el instante t_{j-1}

Por lo tanto, se ha estimado la CIF para cada evento por causa específica (aborto o muerte neonatal), por semana de gestación. El error estándar para $\hat{F}_c(t)$ es la raíz cuadrada de la varianza, estimada mediante el método Delta [14]. El IC95% asintótico para la $\hat{F}_c(t)$ se ha calculado utilizando la transformación $\log(-\log)$:

$$IC95\% (F_c(t)) = \hat{F}_c(t)^{\exp\{\pm z_{\alpha/2} \hat{\sigma}_c / \hat{F}_c(t) \ln(\hat{F}_c(t))\}}$$

Donde:

c : evento analizado (1: aborto, 2: muerte neonatal)

$\hat{F}_c(t)$: estimación de CIF para el evento c en el tiempo t

$\hat{\sigma}_c$: error estándar de $\hat{F}_c(t)$

Finalmente, se ha calculado la mediana de tiempo de seguimiento con el método de Kaplan-Meier inverso [15]. La precisión de la estimación se presenta mediante los cuartiles Q_1 y Q_3 , es decir, mediante el rango intercuartílico (IQR, *Interquartile range*).

b. Diferencia de CIF

Con el fin de estimar la diferencia en la incidencia acumulada, se ha calculado la diferencia entre la CIF estimada para aborto y la CIF estimada para muerte neonatal en cada una de las semanas de gestación.

Dado que se desconoce la distribución de la diferencia de CIF, el IC95% se ha calculado utilizando la técnica no paramétrica bootstrap. En ausencia de otra información sobre la

distribución, esta técnica consiste en obtener remuestras con reemplazamiento a partir de la muestra observada. En el artículo de Cole et al. [16] se utiliza el método de bootstrap para estimar el IC95% de la DR a partir de la CIF con riesgos competitivos.

En ausencia de información sobre la distribución del parámetro, la técnica bootstrap permite validar, mediante intervalos de confianza, la estimación de parámetro obtenido a partir de la muestra observada. Por lo tanto se ha tomado la metodología descrita en el artículo de Cole et al. [16] como punto de partida para obtener el IC95% de la diferencia entre las CIF.

Los pasos seguidos son los siguientes:

1. Se ha estimado la diferencia de CIF($\hat{\theta}_t$) en cada semana, como la diferencia de las estimaciones de CIF para el riesgo de aborto y muerte neonatal obtenidas en el análisis de supervivencia con riesgos competitivos.

$$\hat{\theta}(t) = \{ \hat{F}_A(t) - \hat{F}_M(t) \}; t = 34, \dots, 39$$

Donde:

$\hat{\theta}(t)$: Diferencia de CIF estimada en la semana t

$\hat{F}_A(t)$: CIF estimada para el evento aborto en la semana t

$\hat{F}_M(t)$: CIF estimada para el evento muerte neonatal en la semana t

2. A partir de los datos individuales de paciente, se han generado 200 remuestras de tamaño n= 2182 cada una (tamaño de la muestra inicial), donde cada sujeto tiene la misma probabilidad de ser seleccionado.
3. En cada una de las 200 remuestras se ha repetido el análisis de riesgos competitivos, obteniendo un total de 200 estimaciones de la CIF para cada uno de los eventos. Se ha calculado la diferencia entre la CIF en cada semana y en cada remuestra $\hat{\theta}^*$:

$$\hat{\theta}_r^*(t) = \{ \hat{F}_{A,r}(t) - \hat{F}_{M,r}(t) \}; t = 34, \dots, 39; r = 1, \dots, 200$$

4. Se han representado los histogramas de $\hat{\theta}^*$ obtenido en las 200 remuestras, en cada una de las semanas para comprobar que la estimación de $\hat{\theta}^*$ sigue una distribución Normal.
5. Se han calculado las diferencias entre las estimaciones bootstrap $\hat{\theta}_r^*(t)$ y la estimación a partir de la muestra $\hat{\theta}(t)$ en cada semana:

$$d(t) = \hat{\theta}_r^*(t) - \hat{\theta}(t); t = 34, \dots, 39; r = 1, \dots, 200$$

6. Se han calculado los cuantiles asociados $\alpha/2$ y a $(1 - \alpha/2)$; en este caso los cuantiles 0.025 ($d(t)_{0.025}$) y el cuantil 0.975 ($d(t)_{0.975}$)
7. El IC95% bootstrap se obtiene restando el valor de los cuantiles al estimador obtenido en la muestra inicial:

$$IC95\%(\theta(t)) = \hat{\theta}(t) - d(t)_{0.975}; \hat{\theta}(t) - d(t)_{0.025}$$

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS PARTE I: RIESGO DE ABORTO, RIESGO DE MUERTE NEONATAL Y DR. ANÁLISIS CRUDO.

En vista de los resultados presentados en la Tabla 2, el riesgo de aborto se incrementa con la semana de gestación, mientras que el riesgo de muerte neonatal disminuye si el parto se da en las últimas semanas de gestación.

Los resultados obtenidos en el análisis crudo son muy similares a los obtenidos en el artículo de referencia [1]. La única diferencia en los resultados se da en la semana 39, pues en el artículo publicado el riesgo de muerte neonatal es de 1.1 [IC95%: 0.4, 2.6] frente al 4.0[IC95%: 0.8, 11.6] por 1000 partos, obtenido en este análisis.

Semana	Riesgo de Aborto		Riesgo de Muerte Neonatal*		DR x 1000 embarazos (IC95%)
	Nº abortos/ Nº embarazos	Estimación (IC95%) (x 1000 embarazos)	Nº muertes neonatales/ Nº partos	Estimación (IC95%) (x 1000 partos)	
34 (+0-6 días)	23/21982	1.0 (0.7, 1.6)	12/1753	6.8 (3.5, 11.9)	-5.8(-10.9, -2.8)
35 (+0-6 días)	16/19821	0.8 (0.5, 1.3)	15/2613	5.7 (3.2, 9.5)	-4.9 (-8.7, -2.6)
36 (+0-6 días)	25/16565	1.5 (1.0, 2.2)	12/4243	2.8 (1.5, 4.9)	-1.3 (-3.5, 0.1)
37 (+0-6 días)	23/11453	2.0 (1.3, 3.0)	10/5148	1.9 (0.9, 3.6)	0.1 (-1.7, 1.4)
38 (+0-6 días)	29/ 4932	5.9 (3.9, 8.4)	5/2595	1.9 (0.6, 4.5)	4.0 (0.8, 6.7)
39 (+0-6 días)	7/ 1335	5.2 (2.1, 10.8)	3/ 753	4.0 (0.8, 11.6)	1.3 (-6.9, 7.4)

Tabla 2. Riesgo de aborto, riesgo de muerte neonatal y DR por semana de gestación. Análisis crudo.

*Análisis realizado en los 15 estudios con dato de muerte neonatal. IC: Intervalo de confianza.

En el Gráfico 1 se observa que el riesgo de aborto es similar al riesgo de muerte neonatal en la semana 37; mientras que el riesgo de aborto es muerte neonatal antes de la semana 37, y después de la semana 37 hay un mayor riesgo de aborto

El Gráfico 2 representa la DR por semana de gestación, concluyendo que la DR es cero en la semana 37 (el riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal están balanceados). En la semana 39 se obtienen resultados con IC95% mucho más anchos; por lo que esta estimación es menos precisa que en el resto de las semanas.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

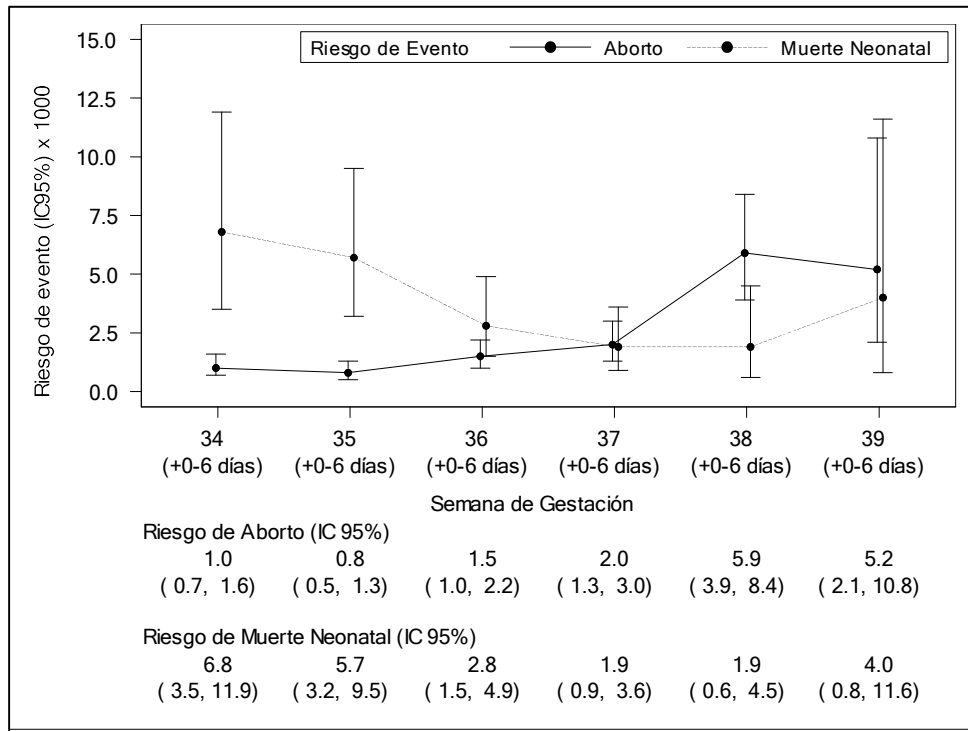


Gráfico 1: Riesgo de aborto y riesgo de muerte neonatal por semana de gestación. Análisis crudo.
IC: Intervalo de Confianza

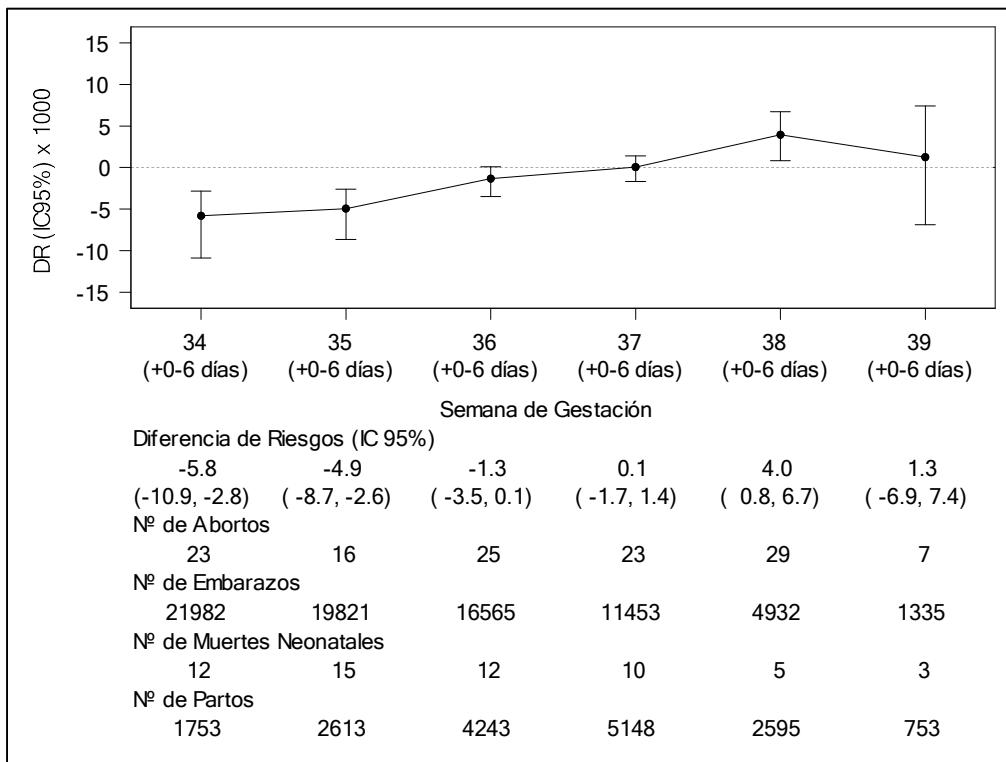


Gráfico 2. DR por semana de gestación. Análisis crudo.

5.2 RESULTADOS PARTE I: RIESGO DE ABORTO Y RIESGO DE MUERTE NEONATAL. ANÁLISIS CON MODELOS LONGITUDINALES

a. Modelos longitudinales con semana categórica

Primero se ha realizado un modelo longitudinal para estimar el riesgo de aborto, en el que se incluye la semana como variable categórica como único efecto fijo, y el estudio como término independiente, utilizando 10, 20 50 y 100 puntos para la aproximación GHQ. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Los modelos con 10, 20, 50 y 100 puntos generan exactamente los mismos resultados, por lo que se selecciona el modelo con 10 puntos al tener menor gasto computacional.

No. puntos	Estimador de B								
	AIC	BIC	Intercepto	Semana 35	Semana 36	Semana 37	Semana 38	Semana 39	
10	158.13	177.28	-6.9677	-0.2585	0.3710	0.6688	1.7903	1.7160	
20	158.13	177.28	-6.9677	-0.2585	0.3710	0.6688	1.7903	1.7160	
50	158.13	177.28	-6.9677	-0.2585	0.3710	0.6688	1.7903	1.7160	
100	158.13	177.28	-6.9677	-0.2585	0.3710	0.6688	1.7903	1.7160	

Tabla 3. Resultados para el análisis de riesgo de aborto mediante un modelo longitudinal de medidas repetidas con semana de gestación (categórica) como efecto fijo y estudio con efecto aleatorio. Resultados obtenidos mediante la Aproximación GHQ aplicando diferentes puntos.

En la Tabla 4 se muestra el resultado para el test de Wald utilizado para evaluar si la variable semana influye en el riesgo de aborto. Se ha obtenido un p-valor < 0.001 , lo que indica que la variable semana (categórica) es estadísticamente significativa y, por lo tanto, influye en el riesgo de aborto.

Variable	Test de Wald (Tipo II)		
	Chi	g.l.	p-valor
Semana	67.7	5	<0.0014

Tabla 4. Resultado del test de Wald obtenido para el modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio como factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ.

Una vez concluido que la semana de gestación tiene un efecto en el riesgo de aborto se han obtenido los resultados del modelo para cada categoría de la variable semana; tomando la semana 34 como categoría de referencia. Los resultados del modelo

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

longitudinal se muestran en la Tabla 5, donde se confirma que es a partir de la semana 37 cuando se detectan diferencias estadísticamente significativas en comparación con la semana 34: con un p-valor=0.0236 para la variable semana 37, y un p-valor <0.001 para las semanas 38 y 39.

Resultados Efectos Aleatorios				
Variable		Varianza		Std. Dev
Término independiente aleatorio (estudio)		0.1371		0.3703
Resultados Efectos Fijos				
Variable	β	Std. Dev	Z	p-valor
Intercepto	-6.9677	0.2458	-28.343	<0.001
Semana 35	-0.2585	0.3257	-0.794	0.4247
Semana 36	0.3710	0.2892	1.283	0.1995
Semana 37	0.6688	0.2953	6.348	0.0236
Semana 38	1.7903	0.2820	6.348	<0.001
Semana 39	1.7160	0.4378	3.919	<0.001

Tabla 5. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio como factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ.

Para el riesgo de muerte neonatal se ha realizado un modelo similar con la variable semana categórica como efecto fijo y el estudio como término independiente aleatorio, con la diferencia de que la muerte neonatal se ha analizado sobre el número de partos ocurridos en cada semana, en lugar de sobre el número de mujeres embarazadas al inicio de la semana; dado que, la muerte neonatal sólo puede ocurrir una vez se ha producido el parto (ver sección 4. Metodología estadística).

Al igual que en el análisis para el riesgo de aborto, el test de Wald indica que existe una relación estadísticamente significativa entre la variable semana (cualitativa) y el riesgo de muerte neonatal, con un p-valor de 0.04 <0.05 (Tabla 6). En la Tabla 7 se detallan los valores del estimador lineal obtenidos en el modelo, donde se observa que es en los partos producidos en las semanas 36 (p-valor: 0.028), 37 (p-valor: 0.002) y 38 (p-valor: 0.005) cuando se detectan diferencias significativas respecto a la semana 34 (semana de referencia).

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Variable	Test de Wald (Tipo II)		
	Chi	g.l	p-valor
Semana	17.312	5	0.004

Tabla 6. Resultado del test de Wald obtenido para el modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de muerte neonatal, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio como factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ

Resultados Efectos Aleatorios				
Variable	Varianza		Std. Dev	
Término independiente aleatorio (estudio)	17.312		0.767	
Resultados Efectos Fijos				
Variable	β	Std. Dev	Z	p-valor
Intercepto	-5.0006	0.4029	-12.412	<0.001
Semana 35	-0.1786	0.3895	-0.459	0.647
Semana 36	-0.9026	0.4114	-2.194	0.028
Semana 37	-1.3449	0.4323	-3.111	0.002
Semana 38	-1.4949	0.5384	-2.776	0.005
Semana 39	-0.8641	0.6594	-1.311	<0.190

Tabla 7. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (categórica) como factor fijo, y el estudio como factor aleatorio; aplicando la aproximación GHQ.

Una vez obtenidos los estimadores lineales, se ha estimado el riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal en cada semana de gestación, siguiendo los pasos descritos en la sección de metodología. Los resultados se presentan de forma conjunta para el riesgo de aborto y el riesgo de muerte neonatal en el Gráfico 3. Tal y como se observó en el análisis descriptivo, el riesgo de aborto se incrementa con la semana gestacional. El riesgo de aborto en la semana 37 es de 1.8 [IC95%: 1.1, 3.0] y en la semana 38 asciende a 5.6 [IC95%: 3.7, 8.6]. En cambio, el riesgo de muerte neonatal es mayor cuando el parto se da en las primeras semanas (34 y 35); con un riesgo de 6.7 [IC95%: 3.0, 14.6], y se va reduciendo a medida que se retrasa el parto. Al igual que en análisis crudo, en la semana 39 el IC95% es muy amplio, indicando que la estimación es poco precisa para esa semana. En el Gráfico 3 se observa también que es en la semana 37 cuando los riesgos quedarían balanceados.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

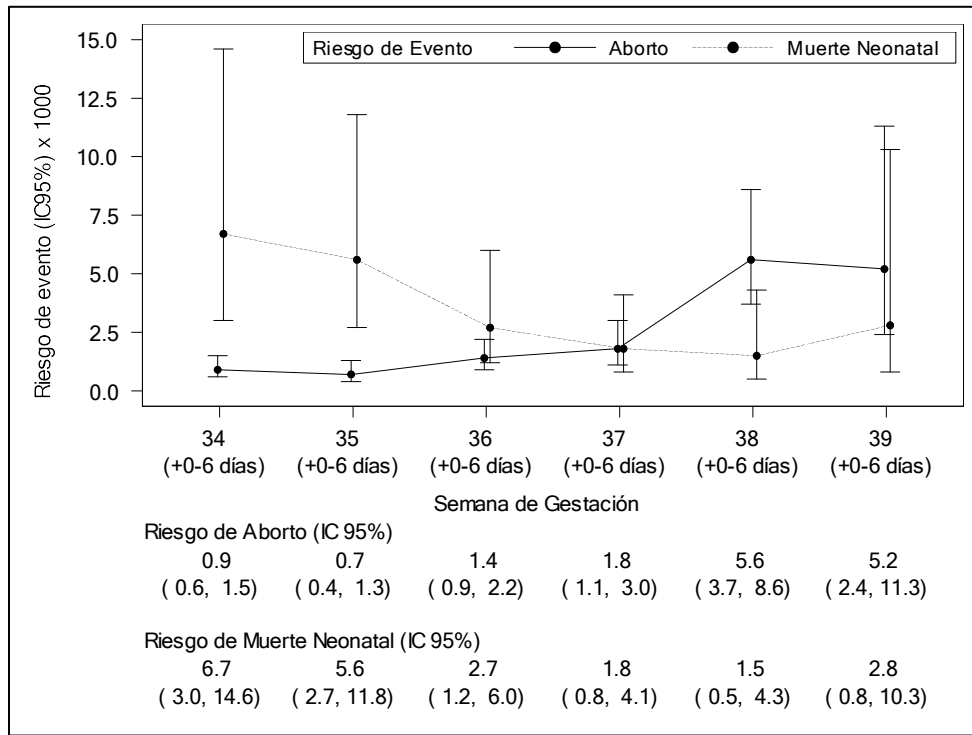


Gráfico 3. Estimación del riesgo de aborto y del riesgo de muerte neonatal por semana de gestación, estimado mediante un modelo longitudinal mixto; en el que se incluye la semana (variable categórica) cómo factor fijo y el estudio como término independiente aleatorio.

b. Modelos longitudinales con semana cuantitativa

Se han replicado los modelos anteriores analizando la variable semana como variable cuantitativa en vez de variable categórica.

Para este análisis el test de Wald no es necesario, tal y como se explica en la sección de metodología. En el análisis con variable cuantitativa también se obtiene un p-valor estadísticamente significativo (p-valor < 0.001) para la variable semana, tanto para el riesgo de aborto (Tabla 8), como en la muerte neonatal (Tabla 9).

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Resultados Efectos Aleatorios				
Variable		Varianza		Std. Dev
Término independiente aleatorio (estudio)		0.116		0.3406
Resultados Efectos Fijos				
Variable	β	Std. Dev	Z	p-valor
Intercepto	-7.79189	0.26669	-29.217	<0.001
Semana	0.44408	0.06427	6.909	<0.001

Tabla 8. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de aborto, incluyendo la variable semana (variable numérica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio.

Resultados Efectos Aleatorios				
Variable		Varianza		Std. Dev
Término independiente aleatorio (estudio)		0.6075		0.7794
Resultados Efectos Fijos				
Variable	β	Std. Dev	Z	p-valor
Intercepto	-4.6382	0.4196	-11.055	<0.001
Semana	-0.3691	0.1004	-3.675	<0.001

Tabla 9. Modelo longitudinal mixto de medidas repetidas para el riesgo de muerte neonatal, incluyendo la variable semana (variable numérica) como factor fijo, y el estudio cómo factor aleatorio.

La estimación del riesgo de aborto y muerte neonatal en cada semana se ha obtenido a partir de los modelos anteriores, tal y como se detalla en la sección de metodología. Los resultados (Gráfico 4) son muy similares a los obtenidos en el modelo con variable categórica, siendo el riesgo de aborto de 0.6 [IC95%: 0.4, 1.0] y 1.0 [0.7, 1.4] por 1000 embarazos para las semanas 34 y 35 respectivamente. En las semanas 36 el riesgo de aborto es de 1.6 [IC95%: 1.2, 2.1] y en la semana 37 es de 2.4 [IC95%: 1.8, 3.3] mientras que en las semanas 38 y 39 la estimación del riesgo es mucho mayor, con valores de 3.8 [IC95%: 2.7, 5.4] y 5.9 [IC95%: 3.8, 9.1].

En cambio, en el Gráfico 4 se observa que el riesgo de muerte neonatal es mayor si el parto se da en las semanas 34 y 35 con un riesgo de 6.6 [IC95%: 3.3, 13.4] y 4.6 [IC95%: 2.4, 8.7] por 1000 partos. El riesgo de muerte neonatal disminuye cuando el parto se retrasa. En las semanas 36 y 37 el riesgo reduce a 3.2 [IC95%: 1.7, 5.9] y 2.2 [IC95%: 1.1, 4.3]; mientras que si el parto se produjo en las semanas 38 y 39 el riesgo de muerte neonatal se reduce a 1.5 [IC95%: 0.7, 3.3] y 1.1 [IC95%: 0.4, 2.6]. Al igual que en el

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

análisis con variable categórica, se concluye que los riesgos están balanceados si el parto se da en la semana 37.

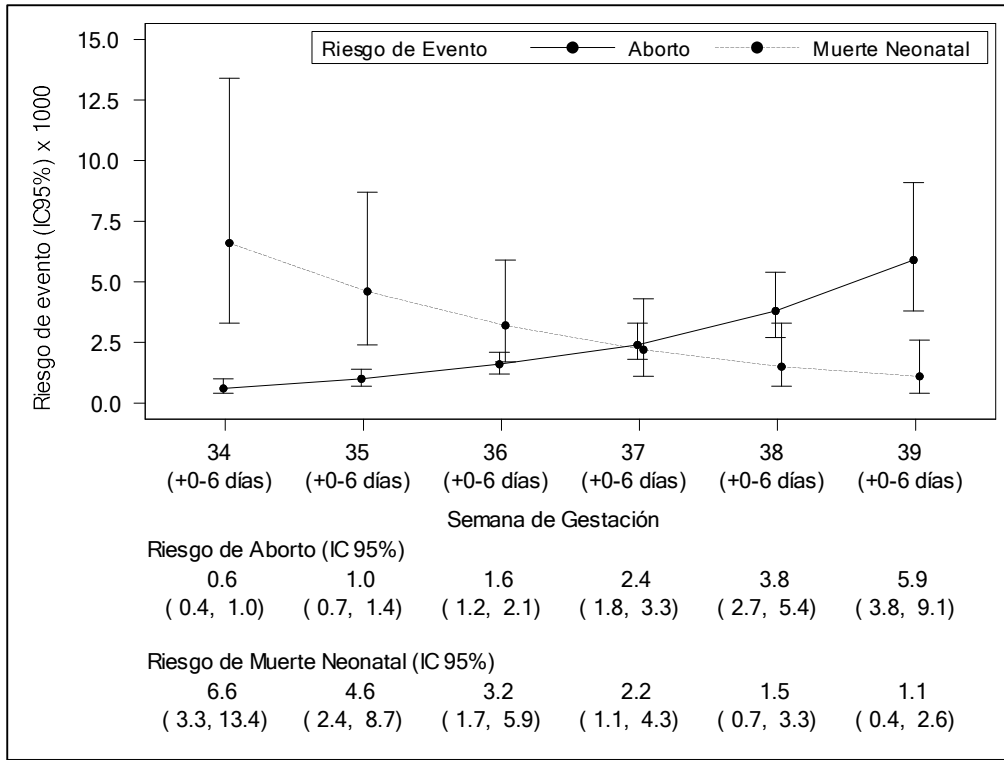


Gráfico 4. Estimación del riesgo de aborto y del riesgo de muerte neonatal por semana de gestación, estimado mediante un modelo longitudinal mixto; en el que se incluye la semana (variable numérica) cómo factor fijo y el estudio como término independiente aleatorio.

Además, la estimación del riesgo para la semana 39 proporciona IC95% más pequeños, y una mejor precisión. Esto se debe a que el análisis con variable cuantitativa evalúa la tendencia lineal con el incremento de la semana. En cambio, el análisis con variable cuantitativa predice el riesgo a partir de los datos que hay en cada categoría y en la semana 39 el tamaño muestral queda muy reducido, debido a que la mayoría de las mujeres ya han dado a luz, o han sufrido un aborto, y ya no están en seguimiento.

5.3 RESULTADOS PARTE I: META-ANÁLISIS PARA LA ESTIMACIÓN DE LA DIFERENCIA DE RIESGOS

a. Meta-análisis global

En el análisis de la heterogeneidad entre estudios realizado con el meta-análisis global (Tabla 10), se ha obtenido un p-valor de 0.9975 (>0.05) en la prueba de Cochran, por lo que se mantiene la homogeneidad entre los estudios. A su vez, el I^2 obtenido es del 0.0% [IC95%: 0.0%; 0.0%] y el valor de τ^2 es 0; concluyendo que no existe heterogeneidad entre los estudios.

Test de heterogeneidad		Cuantificación la heterogeneidad	
Q (g.l)	p-valor	I^2 (IC95%)	τ^2 (IC95%)
55.33 (88)	0.9975	0% (0.0%; 0.0%)	< 0.0001 (< 0.0001, < 0.0001)

Tabla 10. Análisis de la heterogeneidad del meta-análisis global para la DR
Q: Estadístico de Cochran. g.l.: grados de libertad

b. Meta-análisis por subgrupos

En el análisis por subgrupos (Tabla 11) el p-valor para el Cochran intra-grupos es 1.0 (>0.05) y el I^2 obtenido para cada una de las semanas es 0%; indicando que no existe heterogeneidad en los estudios dentro de cada semana. Sin embargo, el p-valor asociado para la prueba de Cochran entre subgrupos es de 0.0108 (<0.05), por lo que se concluye que sí existe heterogeneidad (variabilidad) entre las semanas.

Test de Heterogeneidad		
	Q (g.l)	p-valor
Intra grupos	40.43 (83)	1.000
Entre-grupos	14.89 (5)	0.011
Cuantificación de la heterogeneidad entre estudios en cada semana		
Semana	I^2	τ^2
Semana 34	0.0%	<0.0001
Semana 35	0.0%	<0.0001
Semana 36	0.0%	<0.0001
Semana 37	0.0%	<0.0001
Semana 38	0.0%	<0.0001
Semana 39	0.0%	<0.0002

Tabla 11. Análisis de heterogeneidad entre estudios y entre semanas mediante meta-análisis por subgrupos (semanas).
Q: Estadístico de Cochran. g.l.: grados de libertad.

Dado que se ha confirmado que existe heterogeneidad entre las semanas, se ha realizado un análisis de meta-regresión de efectos mixtos tal y como se describe en la sección de metodología.

c. Meta-regresión

Meta-regresión con variable semana categórica

En la meta-regresión con la variable semana categórica o cualitativa (Tabla 12), se obtiene un p-valor para el test de Cochran de 1.000, que indica que no existe heterogeneidad. A su vez, τ^2 , que es la varianza del término independiente para cada estudio, toma el valor 0; concluyendo que no existe heterogeneidad entre los estudios, tal como se confirmó en los análisis previos. Sí que se obtiene un p-valor significativo (Tabla 12) en el *test de moderados* (p-valor: 0.0002 <0.05); indicando que existe una relación entre la variable semana (categórica) y la DR. En cuanto a las diferencias entre las semanas, es a partir de la semana 37 (p-valor: 0.025) cuando se detectan diferencias estadísticamente significativas en comparación con la semana de referencia (semana 34). Estas diferencias se mantienen en la semana 38 (p-valor: <0.001) y en la semana 39 (p-valor: 0.029).

Heterogeneidad entre estudios			Heterogeneidad entre semanas	
Heterogeneidad residual	Test de Cochran para la heterogeneidad residual		Test de moderados	
τ^2	QE (g.l.)	p-valor	F (g11, g12)	p-valor
0.000 (0.0001)	40.4327 (83)	1.000	5.2411 (5, 83)	<0.001

Resultados del modelo			
Variable	β (SE)	IC 95%	p-valor
Intercepto	-0.0051 (0.0016)	(-0.0084, -0.0019)	0.002
Semana 35	0.0006 (0.0022)	(-0.0038, 0.0049)	0.798
Semana 36	0.0034 (0.0021)	(-0.0007, 0.0074)	0.106
Semana 37	0.0046 (0.0020)	(0.0006, 0.0086)	0.025
Semana 38	0.0091 (0.0022)	(0.0049, 0.0134)	<0.001
Semana 39	0.0061 (0.0028)	(0.0007, 0.0116)	0.029

Tabla 12. Resultados de la meta-regresión de efectos mixtos para estimar la DR, con la variable semana (categórica) y el estudio como término independiente aleatorio.

QE: Estadístico de Cochran para la heterogeneidad residual. F: Estadístico de Fisher. g.l: grados de libertad. SE: error estándar. IC: Intervalo de Confianza.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

La estimación de la DR en cada semana de gestación se ha calculado a partir de los estimadores lineales obtenidos en la meta-regresión (Tabla 12), siguiendo los pasos detallados en la sección de metodología estadística. Los resultados se muestran en el Gráfico 5, en el que se observa que la DR toma valores menores de 0 en las semanas 34 y 35 indicando que el riesgo de muerte neonatal es mayor que el riesgo de aborto en esas semanas, por lo que inducir el parto en esas semanas se asocia con el riesgo de muerte neonatal.

En la semana 36 la DR es de -1.8 [IC95%: -4.2, 0.7] y en la semana 37 es de -0.5 [IC95%: -2.9, 1.9] (Gráfico 5). Aunque para ambas semanas el IC95% contiene el 0 y por lo tanto no se puede decir que la DR sea distinta de 0; es en la semana 37 donde el estimador puntual queda centrado en el 0 ya que en la semana 36 el estimador puntual es menor.

En la semana 38, la DR se incrementa a 4.0 [IC95%: 1.2, 6.7]; indicando que el riesgo de aborto es mayor que el riesgo de muerte neonatal, o lo que es lo mismo, continuar con el embarazo en la semana 38 se asocia con un mayor riesgo de aborto. En la semana 39 el IC95% obtenido indicaría que la DR contiene el valor 0; sin embargo, el IC95% es mucho más amplio que para el resto de semanas, indicando una menor precisión de la estimación.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

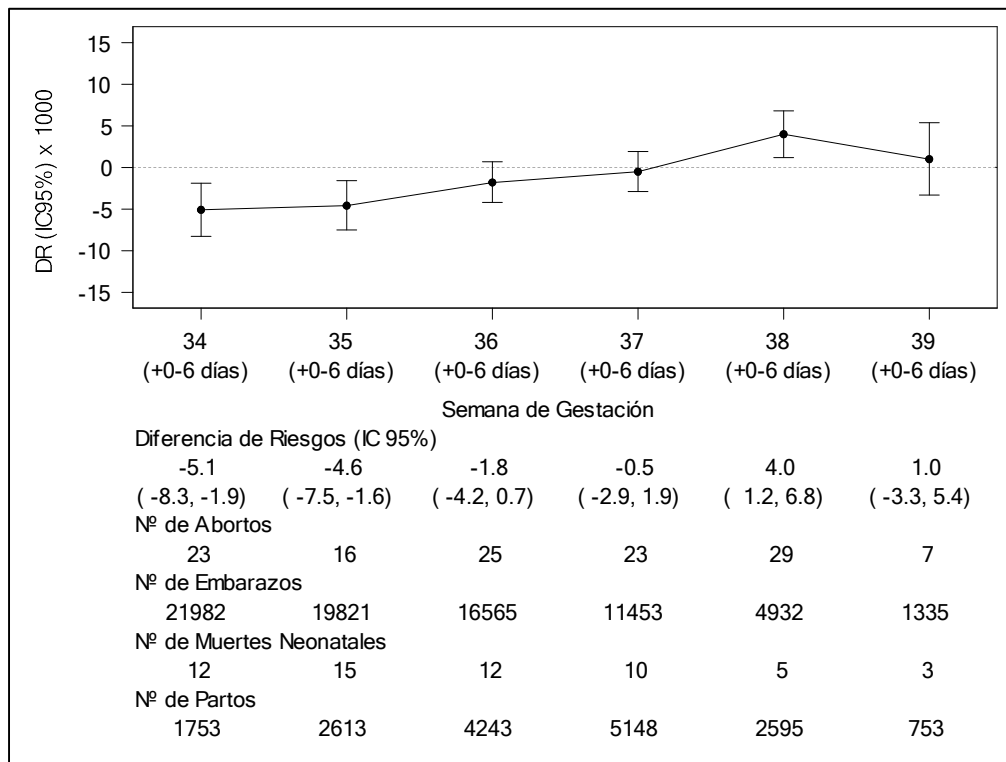


Gráfico 5. DR por semana de gestación, estimados mediante meta-regresión con variable semana categórica como variable moderadora, y el estudio como término independiente aleatorio
DR: Diferencia de riesgos. IC: Intervalo de confianza

Adicionalmente, en el Gráfico 6 se ha representado de manera conjunta la estimación global de la DR en cada semana de gestación (categórica) y la estimación de la DR obtenida en cada estudio mediante un gráfico de burbujas, donde el tamaño de la burbuja indica el peso que tiene cada estudio en la meta-regresión. En el Gráfico 6 se observa que la estimación de la DR en cada semana se ajusta a los resultados obtenidos en los estudios con mayor peso. Hay que destacar que hay un estudio (Lim, 2011), en el que el estimador de la DR es diferente a los demás. Sin embargo, el tamaño de la burbuja refleja que este estudio tiene un peso muy pequeño en el análisis.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

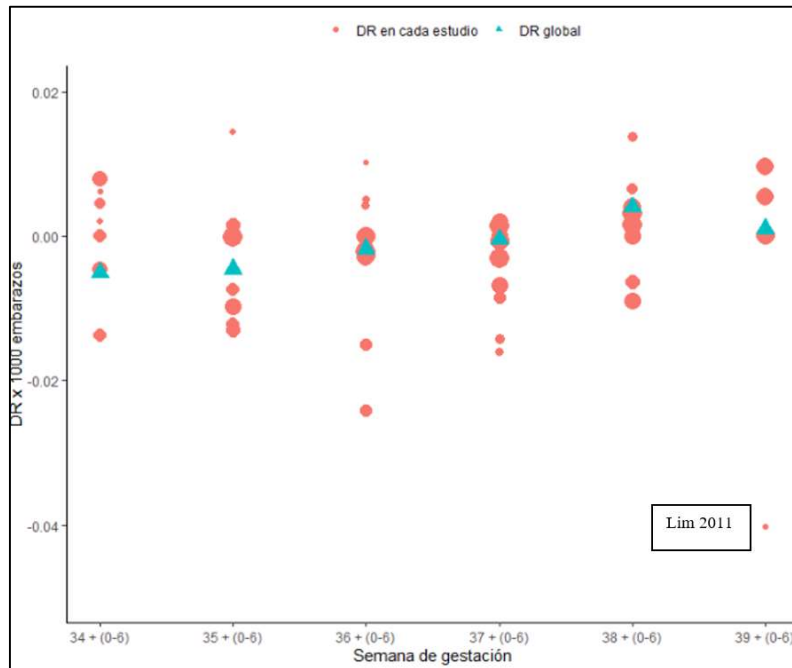


Gráfico 6. Estimación de la DR en cada estudio y la DR global obtenida a partir de la meta-regresión con semana categórica y término independiente aleatorio para cada estudio.

Meta-regresión con variable semana continua

Los resultados del modelo de meta-regresión para la DR, con la variable semana continua analizada como efecto fijo y el término independiente para cada estudio se resumen en la Tabla 13. Al igual que en el análisis de meta-regresión con variable categórica, se concluye que no existe heterogeneidad entre los estudios dentro de cada semana (Q p-valor: 1.000, tau²=0.00). *El test de moderators* (p-valor < 0.0001) indica que la variable semana numérica influye en la DR y por cada incremento en la semana la DR es 0.0019 veces mayor (1.9 veces mayor por cada 1000 embarazos).

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

Heterogeneidad entre los estudios			Heterogeneidad entre las semanas	
Heterogeneidad residual	Test de Cochran para la heterogeneidad residual		Test de moderators	
τ^2 (SE)	QE (g.l.)	p-valor	F (gl1, gl2)	p-valor
0.000 (0.0001)	43.4824 (87)	1.000	21.7458 (1, 87)	<0.0001

Resultados del modelo			
Variable	β (SE)	IC 95%	p-valor
Intercepto	-0.0076 (0.0015)	(-0.0105, -0.0046)	<0.0001
Semana	0.0019 (0.0004)	(<.0001, 0.0011)	<0.0001

Tabla 13. Resultados de la meta-regresión de efectos mixtos para estimar la DR, con la variable semana (cuantitativa) y el estudio como término independiente aleatorio.

QE: Estadístico de Cochran para la heterogeneidad residual. F: Estadístico de Fisher. g.l: grados de libertad. SE: error estándar. IC: Intervalo de Confianza.

A partir de los resultados obtenidos en el modelo de meta-regresión (Tabla 13), se ha estimado para la DR x 1000 embarazos en cada semana (Gráfico 7), siguiendo los pasos detallados en la sección de metodología.

En el Gráfico 7 se observa que en las semanas 34, 35 y 36, la DR obtenida es menor de 0; indicando que hay un alto riesgo de muerte neonatal si se produce el parto en esas semanas. Es en la semana 37 cuando se obtiene una DR igual a 0 con un [IC 95%: -1.2, 1.3], indicando que los riesgos están balanceados.

En las semanas 38 y 39, la DR es mayor de 0 por lo que se concluye que la DR es de 1.9 [IC 95%: 0.2, 3.7] y de 3.8 [IC 95%: 1.4, 6.2] en los embarazos en curso en esas semanas. Estos resultados son similares a los publicados en el artículo de referencia [1].

A su vez, en el Gráfico 7 se observa la tendencia lineal del incremento en la DR a lo largo de las semanas. A diferencia de los resultados obtenidos con la variable categórica, en la semana 39 se obtiene una DR mayor que en el resto de semanas, y el IC95% correspondiente indica que el riesgo es mayor que 0 y el rango es mucho menor.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

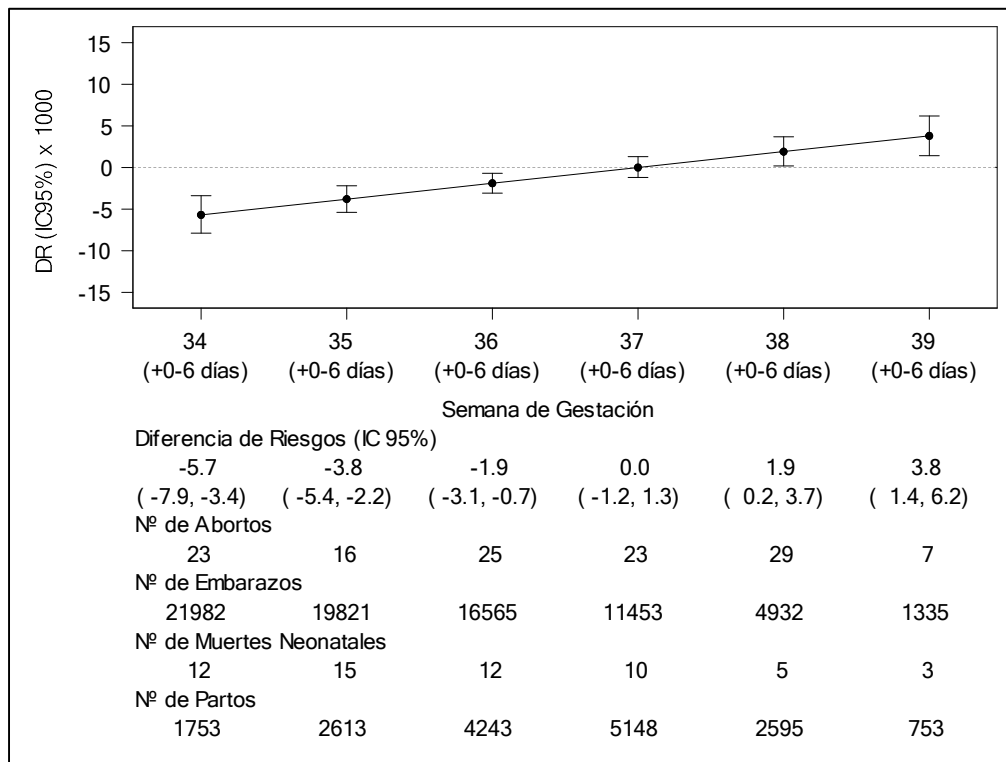


Gráfico 7. DR por semana de gestación, estimados mediante meta-regresión con variable semana cuantitativa como variable moderadora, y término independiente aleatorio para el estudio
IC: Intervalo de confianza

En el Gráfico 8 se representa el gráfico de burbujas en el que se detalla la tendencia lineal del incremento de la DR con la semana de gestación. El resultado de la DR para cada estudio individual se representa mediante una burbuja, siendo el tamaño de la burbuja el peso asignado a cada estudio en la meta-regresión, obtenido mediante el inverso de la varianza. De tal forma que los estudios con mayor varianza, que son los que suelen tener menor tamaño muestral, se representan con un tamaño de burbuja más pequeño. Se observa que la recta queda ajustada a los resultados obtenidos en los estudios con mayor tamaño de burbuja, es decir, con mayor peso en el análisis. En la semana 39 se observan burbujas más pequeñas, es decir, la variabilidad de DR en la semana 39 es mayor, probablemente debido a un menor tamaño muestral al haber menos mujeres embarazadas y menos partos.

Al igual que ocurría en el análisis con semana categórica, en la semana 39 hay un estudio (Lim, 2011), en el que el estimador de DR es diferente a los demás. Sin embargo, el

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

tamaño de la burbuja refleja que este estudio tiene un peso muy pequeño, por lo que apenas estaría aportando información al análisis.

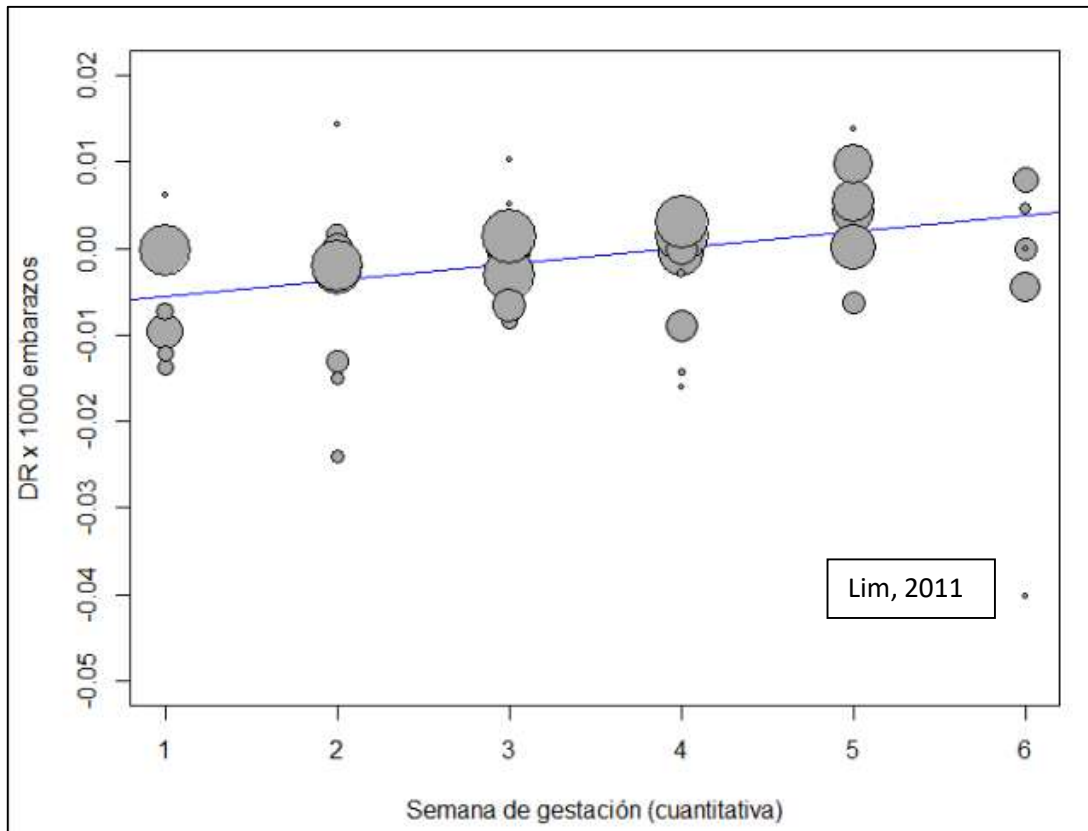


Gráfico 8 . Estimación de la DR en cada estudio y la DR global obtenida a partir de la meta-regresión con semana cuantitativa y término independiente aleatorio para cada estudio.

5.4 RESULTADOS PARTE II: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

a. INCIDENCIA DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

De las 21.982 mujeres embarazadas incluidas en el análisis, se registraron un total de 123 eventos por aborto y 57 por muerte neonatal (Tabla 14). Un total de 16.962 (77.2%) casos fueron censurados por ausencia de aborto y de muerte neonatal; en estos casos se sabe que el evento ya nunca va a ocurrir. En 16.962 (77.2%) casos la censura se dio por falta de información sobre la muerte neonatal, debido a que no se recogió en determinados estudios.

	N=21982
	n (%)
Eventos	180 (0.8%)
Abortos	123 (0.6%)
Muerte Neonatales	57 (0.3%)
Casos censurados	21802 (99.2%)
Parto (sin muerte neonatal)	16962 (77.2%)
Parto (sin información de muerte neonatal)	4469 (20.3%)
Embarazo en curso al final de la semana 39	371 (1.7%)

Tabla 14. Distribución de eventos y casos censurados en el análisis de supervivencia con riesgos competitivos

La mediana de tiempo de seguimiento (Tabla 15) obtenida es de 37.0 semanas [IQR: 37.0 -37.0], indicando que es en la semana 37 cuando al menos el 50% de los embarazos en seguimiento son casos censurados. En este caso los casos censurados se corresponden a los partos sin evento.

	Mediana	IQR
Tiempo de Seguimiento (semanas)	37.0	(37.0, 37.0)

Tabla 15. Mediana de Tiempo de seguimiento (semanas), estimada con la inversa de KM

En la Tabla 16 se muestra el resumen del análisis de riesgos competitivos por semana de gestación. A diferencia de la parte I, en este análisis se estima la incidencia acumulada de tener evento en cada semana, en lugar del riesgo en cada semana.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

De los resultados de la Tabla 16 se concluye que la incidencia acumulada de abortos (en ausencia de muerte neonatal previa) en la semana 34 es de 1.0 [IC 95%: 0.7, 1.6] por cada 1000 embarazos.

En la semana 35 el incremento es de 0.9, alcanzando una incidencia acumulada de 1.9 [IC95%: 1.3, 2.5]. El incremento de la semana 35 a la semana 36 es de 1.5 y de la semana 36 a la semana 37 es de 2.0; siendo la incidencia acumulada de 3.4 [IC 95%: 2.6, 4.3] y 5.4 [IC 95%: 4.3, 6.6] respectivamente.

De la semana 37 a la semana 38 se observa un mayor incremento en la incidencia de aborto ($\Delta=5.8$), alcanzando una incidencia acumulada de 11.2 [IC 95%: 9.0, 13.8]. Este incremento en la incidencia de la semana 36 a la semana 37 es consistente con los resultados obtenidos en la parte I y en el artículo de Cheong-See F. et al [1]. De la semana 38 a 39 el incremento en la incidencia es de 5.1, siendo la incidencia acumulada de 16.3 [IC 95%: 12.3, 21.3].

La incidencia de la muerte neonatal en mujeres embarazadas (en ausencia de aborto previo), es muy baja en las semanas 34-36 (0.5 [IC 95%: 0.3, 0.9], 1.3 [IC 95%: 0.9, 1.9] y 2.0 [IC 95%: 1.5, 2.8]), debido a que apenas ocurren partos prematuros. En la semana 37 la incidencia acumulada de muerte neonatal asciende a 2.9 [IC 95%: 2.2, 3.8]. En las semanas 38 y 39 la incidencia acumulada de muerte neonatal es de 3.9 [IC95%: 2.8, 5.3] y 6.1 [IC 95%: 3.8, 9.4].

Semana	En riesgo (embarazos)	CIF x 1000 embarazos						
		Censurados	Eventos	Aborto		Muerte Neo natal		
				CIF (SE)	IC 95%	Eventos	CIF (SE)	IC 95%
34 (+0-6)	21982	2126	23	1.0 (0.00022)	(0.7, 1.6)	12	0.5 (0.00016)	(0.3, 0.9)
35 (+0-6)	19821	3225	16	1.9 (0.00030)	(1.3, 2.5)	15	1.3 (0.00025)	(0.9, 1.9)
36 (+0-6)	16565	5075	25	3.4 (0.00042)	(2.6, 4.3)	12	2.0 (0.00033)	(1.5, 2.8)
37 (+0-6)	11453	6488	23	5.4 (0.00059)	(4.3, 6.6)	10	2.9 (0.00043)	(2.2, 3.8)
38 (+0-6)	4932	3563	29	11.2 (0.00123)	(9.0, 13.8)	5	3.9 (0.00062)	(2.8, 5.3)
39 (+0-6)	1335	1325	7	16.3 (0.00230)	(12.3, 21.3)	3	6.1 (0.00142)	(3.8, 9.4)

Tabla 16. Función de Incidencia Acumulada: CIF para aborto y muerte neonatal por semana de gestación.
IC: Intervalo de confianza. SE: Error estándar

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

La CIF para cada evento se ha representado gráficamente (Gráfico 9), donde se observa que a partir de la semana 37 la incidencia acumulada de aborto se incrementa de forma considerable.

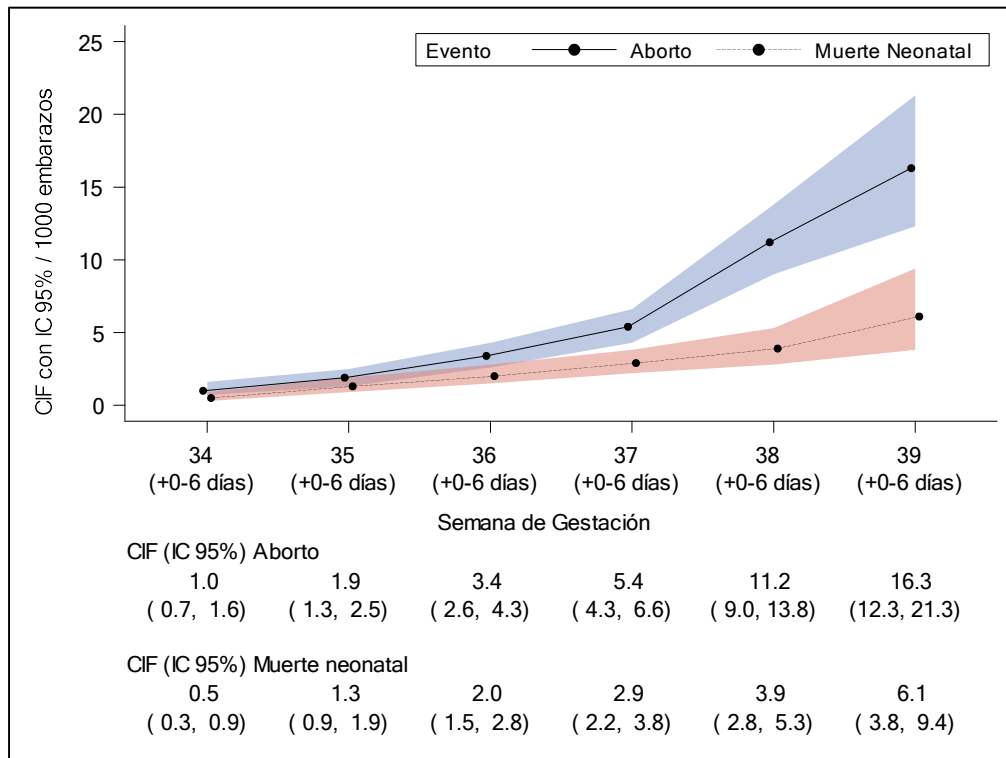


Gráfico 9. CIF para aborto y muerte neonatal por semana de gestación.
IC: Intervalo de confianza

A diferencia de los resultados obtenidos en la parte I, donde se concluía que el riesgo de muerte neonatal era más elevado si el parto ocurría en las semanas 34-36; la incidencia de muerte neonatal obtenida en estas semanas es muy baja. Esto se debe a que en la parte I el riesgo se estimó sobre el número de partos, y en la parte II la incidencia se da sobre el número de embarazos. Por lo tanto, estos resultados no son comparables con los obtenidos en la parte I, debido a que se están usando diferentes denominadores, es decir, el número sujetos en riesgo utilizado es diferente.

Con el objetivo de ilustrar la diferencia entre denominadores, en el Gráfico 10 se ha representado el número de partos documentados en los 15 estudios con información de muerte neonatal, que es el denominador utilizado los análisis en la parte I, y el número de

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

embarazos recogidos en los 19 estudios, que son los sujetos en riesgo en la parte II. Se observa que se produjeron muy pocos partos prematuros, y por lo tanto el número de embarazos en curso es mucho mayor en las semanas 34-36. Por este motivo, la incidencia de muerte neonatal es muy baja en la parte II, y no se pueden obtener conclusiones sobre la incidencia de muerte neonatal en esas semanas. Sin embargo, esta diferencia en los denominadores ya no es tan acusada en la 37; y en las semanas 38 y 39 las diferencias entre partos y embarazos ya no son tan importantes. No obstante, la interpretación de los resultados de muerte neonatal debe realizarse con cautela.

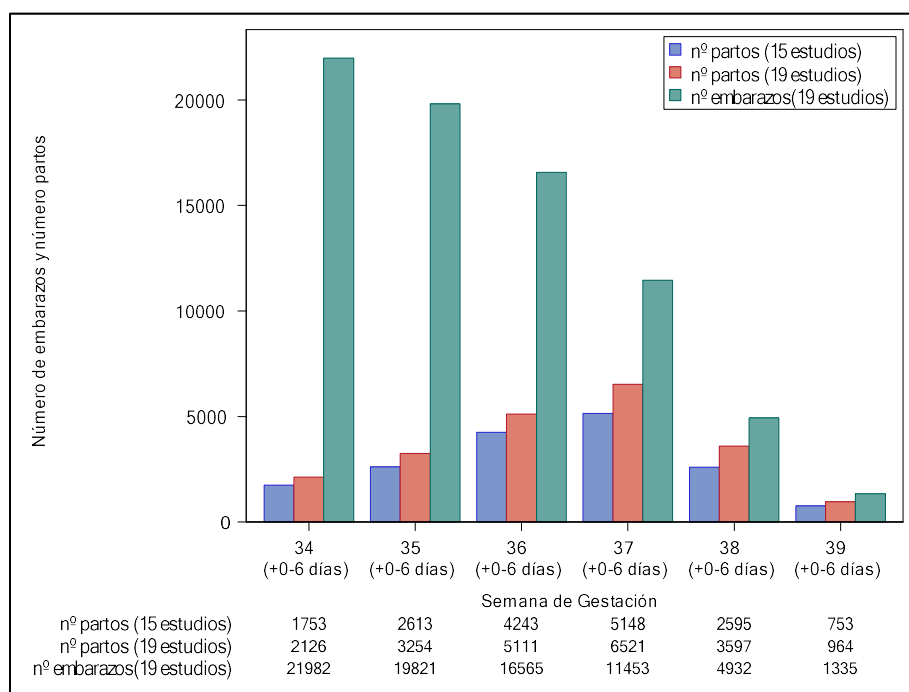


Gráfico 10. Distribución del número de embarazos y partos por semana de gestación

Por lo tanto, se concluye que este análisis presenta una limitación a la hora de estimar la incidencia de muerte neonatal, pues se desconoce la incidencia de muertes asociada a un parto prematuro al estar estimada sobre el número de embarazos.

b. DIFERENCIA DE INCIDENCIAS CON BOOTSTRAP

En el Gráfico 11 se presentan los resultados para la diferencia de la CIF en cada semana, y el IC95% estimado con bootstrap, siguiendo los pasos descritos en la sección de

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

metodología. Los histogramas realizados para comprobar la hipótesis de Normalidad de las remuestras se recogen en el ANEXO 3. En este análisis, la diferencia entre las CIF para las semanas 34, 35 y 36 (+ 0-6 días) es de 0.5 [IC95%: -0.1, 1.1], 0.6 [IC95%: -0.2, 1.3] y 1.3 [IC95%: 0.3, 2.4]. Estos resultados indicarían que la diferencia en la incidencia es menor en esas semanas. Sin embargo, esto se debe a que en esas semanas se han producido muy pocos partos respecto al número total de embarazos por lo que, tal como se explicó en la sección anterior, no se pueden obtener conclusiones determinantes a partir de los resultados obtenidos en las semanas 34-36.

La diferencia de CIF estimada para la semana 37 es de 2.5 [IC95%: 1.1, 3.9], y la incidencia se incrementa a 7.3 [IC95%: 4.8, 9.4]. En la semana 39 la incidencia acumulada asciende a 10.2 [IC95%: 5.1, 14.5] pero el IC95% es más ancho, lo que indica que la precisión de la estimación es baja.

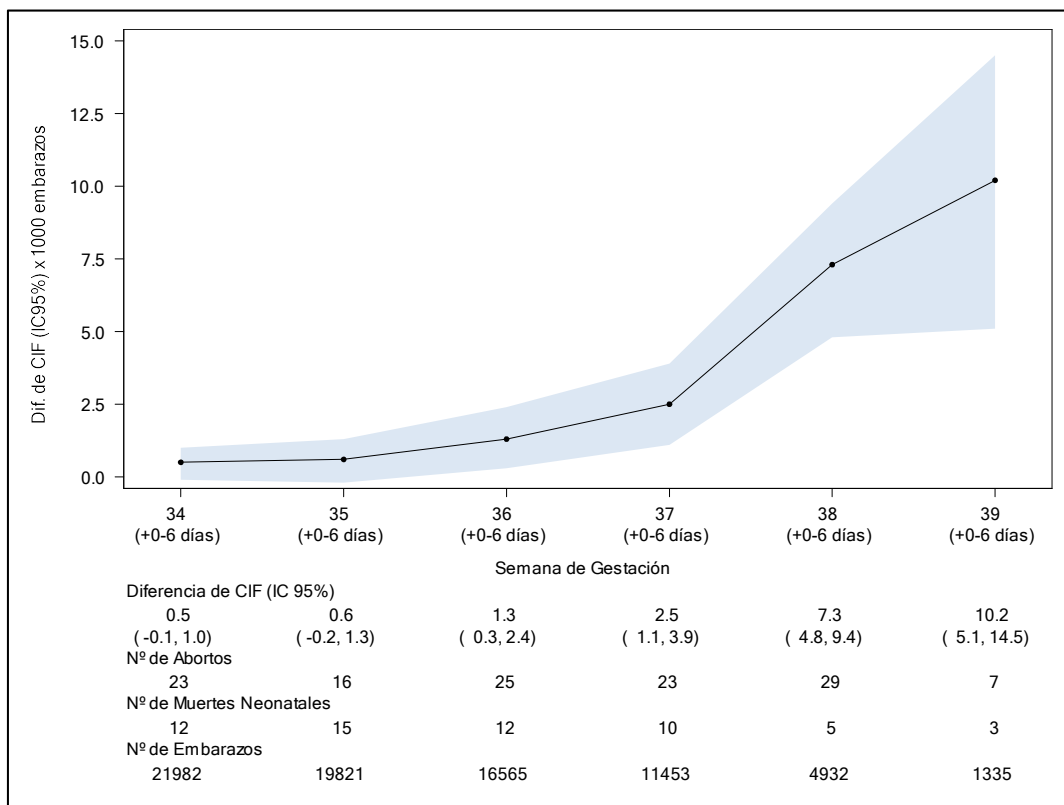


Gráfico 11. Diferencia de CIF por semana de gestación, estimada a partir de las CIF obtenidas en el análisis de supervivencia con riesgos competitivos.
 CIF: Función de Incidencia Acumulada. Dif.: Diferencia. IC95%: Intervalo de Confianza 95% bootstrap con P_{2.5th} y P_{97.5th}

6. CONCLUSIONES

- En los análisis realizados con los modelos longitudinales y meta-análisis se concluye que el riesgo de aborto se incrementa con la semana de gestación, mientras que el riesgo de muerte neonatal se reduce si el parto se produce en las últimas semanas del embarazo. Los riesgos están balanceados en la semana 37, coincidiendo con las conclusiones publicadas en el artículo de referencia.
- Además, el análisis con variable semana cuantitativa proporciona estimaciones más precisas para la semana 39 que en los análisis con semana cualitativa.
- Utilizando el análisis de supervivencia con riesgos competitivos se concluye que la incidencia de aborto se incrementa de forma considerable de la semana 37 a la semana 39. Sin embargo, los resultados se deben interpretar con cautela pues este análisis presenta una limitación importante dado que no se puede determinar la incidencia de muerte neonatal en los partos prematuros, al estar estimada sobre el número total de embarazos.
- Teniendo en cuenta lo expuesto, se concluye la metodología con datos longitudinales es más apropiada que el análisis de supervivencia, al permitir estimar los riesgos con diferentes denominadores.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 6 de septiembre de 2016 [citado 13 de mayo de 2020];354. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/354/bmj.i4353>
2. Rencoret, Gustavo P. Embarazo gemelar. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de noviembre de 2014 [citado 5 de julio de 2020];25(6):964-71. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014706455>
3. Rienzo JAD, Macchiavelli R, Casanoves F. Modelos Lineales Generalizados Mixtos Aplicaciones en InfoStat. :105.
4. Deeks J, Higgins J, Altman D. editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. [Internet]. [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: </handbook/current/chapter-10>
5. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Bowden J, Knapp G, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods* [Internet]. marzo de 2016 [citado 1 de junio de 2020];7(1):55-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4950030/>
6. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert D. Doing meta-analysis in R: A hands-on guide [Internet]. PROTECT Lab Erlangen; 2019 [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R
7. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* [Internet]. 6 de septiembre de 2003 [citado 25 de agosto de 2020];327(7414):557-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC192859/>
8. Sidik K, Jonkman JN. A comparison of heterogeneity variance estimators in combining results of studies. *Stat Med* [Internet]. 2007 [citado 25 de agosto de 2020];26(9):1964-81. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.2688>
9. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 18 de

- febrero de 2014 [citado 21 de julio de 2020];14(1):25. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-25>
10. Vega-Cauich JI. El Análisis de Supervivencia como Técnica para la Evaluación de la Validez Predictiva en la Psicología Jurídica. *Anu Psicol Juridica* [Internet]. 31 de julio de 2018 [citado 16 de agosto de 2020];29(1):1-10. Disponible en:
<https://journals.copmadrid.org/apj/art/apj2018a11>
 11. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp* [Internet]. 1 de octubre de 2005 [citado 18 de julio de 2020];78(4):222-30. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-conceptos-basicos-del-analisis-supervivencia-13079636>
 12. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 1 de junio de 1958 [citado 15 de agosto de 2020];53(282):457-81. Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1958.10501452>
 13. Zhang Z. Survival analysis in the presence of competing risks. *Ann Transl Med* [Internet]. febrero de 2017 [citado 13 de mayo de 2020];5(3). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5326634/>
 14. Marubini E, Valsecchi MG. *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.; 1995. 414 p.
 15. Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniowska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer* [Internet]. agosto de 1995 [citado 18 de agosto de 2020];72(2):511-8. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2033978/>
 16. Cole SR, Lau B, Eron JJ, Brookhart MA, Kitahata MM, Martin JN, et al. Estimation of the Standardized Risk Difference and Ratio in a Competing Risks Framework: Application to Injection Drug Use and Progression to AIDS After Initiation of Antiretroviral Therapy. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15 de febrero de 2015 [citado 15 de agosto de 2020];181(4):238-45. Disponible en:
<https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwu122>
 17. Wang N. *How to Conduct a Meta-Analysis of Proportions in R: A Comprehensive Tutorial*. 2018.
 18. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw* [Internet]. 5 de agosto de 2010 [citado 13 de mayo de 2020];36(1):1-48. Disponible en: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v036i03>
 19. Baker WL, White CM, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int J Clin Pract*

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

- [Internet]. 2009 [citado 16 de mayo de 2020];63(10):1426-34. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x>
20. Tutz G. Regression for Categorical Data. Cambridge University Press; 2011. 573 p.
 21. Dwivedi SN. Which is the Preferred Measure of Heterogeneity in Meta-Analysis and Why? A Revisit. *Biostat Biom Open Access J* [Internet]. 27 de marzo de 2017 [citado 13 de agosto de 2020];1(1). Disponible en:
<https://juniperpublishers.com/bboaj/BBOAJ.MS.ID.555555.php>
 22. Manly BFJ. Randomization, Bootstrap and Monte Carlo Methods in Biology, Third Edition. CRC Press; 2006. 488 p.
 23. Schabenberger O. 196-30: Introducing the GLIMMIX Procedure for Generalized Linear Mixed Models. :20.
 24. Searle SR. The matrix Handling of BLUE and BLUP in the mixed linear model. *Linear Algebra Its Appl* [Internet]. 1 de octubre de 1997 [citado 31 de agosto de 2020];264:291-311. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024379596004004>
 25. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann Stat* [Internet]. enero de 1979 [citado 31 de agosto de 2020];7(1):1-26. Disponible en:
<https://projecteuclid.org/euclid.aos/1176344552>
 26. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied Longitudinal Analysis. John Wiley & Sons; 2012. 742 p.
 27. Molenberghs G, Verbeke G. Linear Mixed Models for Longitudinal Data. Vol. 43. Springer; 2000.
 28. Molenberghs Geert, Verbeke Geert. Models for Discrete Longitudinal Data. [New York]: Springer Science+Business Media, Inc. New York; 2005. 683 p. (Springer Series in Statistics, 0172-7397).
 29. Collett D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman & Hall; 1994. 347 p. (Texts in Statistical Science).
 30. Kleinbaum DG, Klein Mitchel. Survival analysis: a self-learning text [Internet]. 3rd ed. New York, NY: Springer; 2012 [citado 17 de septiembre de 2020]. (Statistics for biology and health). Disponible en:
<http://site.ebrary.com/id/10505398>
 31. Chang Mark. Monte Carlo Simulation for the Pharmaceutical Industry: Concepts, Algorithms, and Case Studies. New York: Chapman and Hall/CRC; 2011. 564 p. (Biostatistics Series ; 36).

8. ANEXO 1: CÓDIGO R

8.1 Código principal

```
#-----#
#   Nombre del programa: TFM.R                               #
#           Autor: Miriam Amor                               #
#           Fecha: Sep-2020                                  #
#-----#

#-----#
#           Instala los paquetes necesarios                   #
#-----#
#install.packages("readstata13")
#install.packages("rtf")
#install.packages("ggplot2")
#install.packages("mstate")
#install.packages("gridExtra")
#install.packages("mice")
#install.packages("reshape")
#install.packages("lme4")
#install.packages("metafor")
#install.packages("meta")
#install.packages("PropCIs")
#install.packages("DescTools")
#install.packages("MKinfer")
#install.packages("arm")
#install.packages("vcov")
#install.packages("car")
#install.packages("prodlim")

#-----#
#           Carga las librerias                              #
#-----#
library(readstata13)
library(rtf)
library(ggplot2)
library(mstate)
library(gridExtra)
library(survminer)
library(mice)
library(reshape)
library(lme4)
library(metafor)
library(meta)
library(PropCIs)
library(DescTools)
library(ExactCIdiff)
library(MKinfer)
library(arm)
library(vcov)
library(car)
library(boot)
library(haven)
library(prodlim)
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```

#-----#
#   Carga las funciones creadas para el analisis           #
#-----#
source("pred_num.R")
source("pred_cat.R")
source("meta_num.R")
source("meta_cat.R")

#-----#
#       Importa los datos                                 #
#-----#
setwd("E:/TFM/Datos")
birth<- read.dta13("Datos Abortos y muertes neonatales.dta")

#-----#
#           Semana numerica                             #
#-----#

#Numérica (n° de semana)
birth$semanans<-1
birth$semanans[ birth$GAweeks == "34+0 - 34+6" ] <- 34
birth$semanans[ birth$GAweeks == "35+0 - 35+6" ] <- 35
birth$semanans[ birth$GAweeks == "36+0 - 36+6" ] <- 36
birth$semanans[ birth$GAweeks == "37+0 - 37+6" ] <- 37
birth$semanans[ birth$GAweeks == "38+0 - 38+6" ] <- 38
birth$semanans[ birth$GAweeks == "39+0 - 39+6" ] <- 39

#-----#
#Traspone por estudio, crea variables para cada evento  #
#-----#
#Selecciona los estudios
still<- subset(birth, birth$event_txt == "Stillbirth")
neo <- subset(birth, birth$event_txt == "Neonatal death")

both<- merge(still, neo, by=c("id", "Study_id", "semanans",
"GAweeks"), all.x = TRUE)
table(both$Study_id)

#-----#
# Corrección del error de datos                          #
#-----#

both1<- both
both1$no_deliveries.y[ both1$Study_id == "Bhattacharya 2015" ] <-
both1$no_deliveries.x[ both1$Study_id == "Bhattacharya 2015" ]
both1$no_deliveries.y[ both1$Study_id == "Wood 2015" ] <-
both1$no_deliveries.x[ both1$Study_id == "Wood 2015" ]

#-----#
#   Variable semana cuantitativa y cualitativa         #
#-----#

#Reemplaza los NA por 0
both1[is.na(both)] <- 0

```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
#Semana como variable numerica ordinal (1, 2, 3, 4, 5, 6) y como
factor
both1$semanan<-both1$semanans-33
both1$semanaf<-as.factor(both1$semanans)

#-----#
#   Renombra los ficheros                                     #
#-----#
keeps <- c("Study_id", "id", "semanaf", "semanan",
"no_pregnancies.x", "no_deliveries.x", "no_events.x",
"no_pregnancies.y", "no_deliveries.y", "no_events.y" )
datos<- both1[keeps]
colnames(datos)<-c("Study_id", "id", "semanaf", "semanan",
"no_pregnancies1", "no_deliveries1", "no_events1", "no_pregnancies2",
"no_deliveries2", "no_events2" )

#-----#
#-----#
#                               ANÁLISIS DE DATOS CRUDO                               #
#-----#
#-----#

#Calcula el numero de embarazos, partos y eventos por semana
semana<-c( 34, 35, 36, 37, 38, 39)
embarazos<- aggregate(datos$no_pregnancies1, by=list(datos$semanan),
FUN=sum)
partos1<-aggregate(datos$no_deliveries1, by=list(datos$semanan),
FUN=sum)
partos<-aggregate(datos$no_deliveries2, by=list(datos$semanan),
FUN=sum)
abortos<-aggregate(datos$no_events1, by=list(datos$semanan), FUN=sum)
mneo<-aggregate(datos$no_events2, by=list(datos$semanan), FUN=sum)

#Conteos
conteos<-as.data.frame(cbind(semana, embarazos$x, partos$x, abortos$x,
mneo$x))
colnames(conteos)<-c("semana", "emba", "parto", "abort", "mneo" )

#Calcula los riesgos en x 1000
aborp<-round((abortos$x/embarazos$x) *1000, 2)
mneop1<-round((mneo$x/partos$x) *1000, 2)

#Inicializa los vectores
riesgo1<-0
riesgo2<-0
dr<-0
liminf1<-0
liminf2<-0
limsup1<-0
limsup2<-0
drliminf<-0
drlimsup<-0

#Calcula el IC95% para el riesgo de aborto y muerte neonatal, y la
diferencia de riesgos con su IC95% (en x 1000)
for (j in 1:6){
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
#Riesgo de aborto
temp1<-binomCI(x = conteos$abort[j], n = conteos$emba[j], method =
"clopper-pearson")
riesgo1[j]<-temp1$estimate*1000
liminf1[j]<-temp1$conf.int[1]*1000
limsup1[j]<-temp1$conf.int[2]*1000

#Riesgo de muerte neonatal
temp2<-binomCI(x = conteos$mneo[j], n = conteos$parto[j], method =
"clopper-pearson")
riesgo2[j]<-temp2$estimate*1000
liminf2[j]<-temp2$conf.int[1]*1000
limsup2[j]<-temp2$conf.int[2]*1000

#Diferencia de riesgos
temp3<-binomDiffCI(a=conteos$abort[j], b=conteos$mneo[j],
c=conteos$emba[j] - conteos$abort[j], conteos$parto[j]-
conteos$mneo[j])
dr[j]<-temp3$estimate*1000
drliminf[j]<-temp3$conf.int[1]*1000
drlimsup[j]<-temp3$conf.int[2]*1000
}

#Se un o data frame con los resultados
col1<-semana
col2<-paste0 (format(conteos$abort, digits=4), "/",
format(conteos$emba, digits=4))
col3<-c(paste0(format(round(riesgo1, 1), nsmall=1), "(",
format(round(liminf1, 1), nsmall=1), ', ', format(round(limsup1, 1),
nsmall=1), ')') )
col4<-paste0 (format(conteos$mneo, digits=4), "/",
format(conteos$parto, digits=4))
col5<-c(paste0(format(round(riesgo2, 1), nsmall=1), "(",
format(round(liminf2, 1), nsmall=1), ', ', format(round(limsup2, 1),
nsmall=1), ')') )
col6<-c(paste0(format(round(dr, 1), nsmall=1), "(",
format(round(drliminf, 1), nsmall=1), ', ', format(round(drlimsup, 1),
nsmall=1), ')'))

crudo<-as.data.frame(cbind(col1, col2, col3, col4, col5, col6))
colnames(crudo)<-c('Semana', 'Abroto/Emba', 'IC95%', 'mneo/parto',
'IC95%', 'DR (IC95%)')

#Importa la tabla a rtf
rtf<-RTF("Crudo.doc", width=8.5,height=11,font.size=10,omi=c(1,1,1,1))
addParagraph(rtf,"\n Análisis Crudo.\n")
addTable(rtf,as.data.frame(crudo),font.size=10, row.names=FALSE)
done(rtf)

#-----#
#-----#
#           ANÁLISIS CON  MODELOS LONGITUDINALES           #
#-----#
#-----#
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
#-----#
# SEMANA CATEGÓRICA #
#-----#

#####Riesgo de Aborto #####

m1_10<- glmer(cbind(no_events1, no_pregnancies1-no_events1) ~ semanaf
+ (1|id), family=binomial, nAGQ=10, data=datos)
#m1_20<- glmer(cbind(no_events1 no_pregnancies1-no_events1) ~ semanaf-
1 + (1|id), family=binomial, nAGQ=20, data=datos)
#m1_50<- glmer(cbind(no_events1, no_pregnancies1-no_events1) ~
semanaf-1 + (1|id), family=binomial, nAGQ=50, data=datos)
#m1_100<- glmer(cbind(no_events1, no_pregnancies1-no_events1) ~
semanaf-1 + (1|id), family=binomial, nAGQ=100, data=datos)
Anova(m1_10, type=2)
summary(m1_10)

#Calcula la predicción del riesgo con IC95%, y prepara el data frame
de resultados
t1_10<-pred_cat(m1_10)

#####Riesgo MuerteNeonatal #####

m2_10<- glmer(cbind(no_events2, no_deliveries2-no_events2) ~ semanaf-1
+ (1|id), family=binomial, nAGQ=10, data=datos)
Anova(m2_10)
summary(m2_10)

t2_10<-pred_cat(m2_10) #Calcula la predicción del riesgo con IC95%, y
prepara el data frame de resultados

#-----#
# SEMANA CUANTITATIVA #
#-----#

#####Riesgo de Aborto #####

m3_10<- glmer(cbind(no_events1, no_pregnancies1-no_events1) ~ semanaf
+ (1|id), family=binomial, nAGQ=10, data=datos)
#m3_20<- glmer(cbind(no_events1, no_pregnancies1-no_events1) ~ semanaf
+ (1|id), family=binomial, nAGQ=20, data=datos)
#m3_50<- glmer(cbind(no_events1, no_pregnancies1-no_events1) ~ semanaf
+ (1|id), family=binomial, nAGQ=50, data=datos)
#m3_100<- glmer(cbind(no_events1, no_pregnancies1-no_events1) ~
semanaf + (1|id), family=binomial, nAGQ=100, data=datos)
summary(m3_10)

t3_10<-pred_num(m3_10) #Calcula la predicción del riesgo con IC95%, y
prepara el data frame de resultados

#####Riesgo MuerteNeonatal #####

m4_10<- glmer(cbind(no_events2, no_deliveries2-no_events2) ~ semanaf +
(1|id), family=binomial, nAGQ=10, data=datos)
#m4_20<- glmer(cbind(no_events.2, no_deliveries.2-no_events.2) ~
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```

semanan + (1|id), family=binomial, nAGQ=20, data=datos)
#m4_50<- glmer(cbind(no_events.2, no_deliveries.2-no_events.2) ~
semanan + (1|id), family=binomial, nAGQ=50, data=datos)
#m4_100<- glmer(cbind(no_events.2, no_deliveries.2-no_events.2) ~
semanan + (1|id), family=binomial, nAGQ=100, data=datos)
summary(m4_10)

t4_10<-pred_num(m4_10) #Calcula la predicción del riesgo con IC95%, y
prepara el data frame de resultados

#-----#
#-----#
#           META-ANÁLISIS           #
#-----#
#-----#

#-----#
# META-ANÁLISIS DE EFECTOS FIJOS           #
#-----#

meta_fijo <- metabin(event.e=no_events1, n.e=no_pregnancies1
, event.c=no_events2, n.c=no_deliveries2, data=datos,
method="Inverse", comb.fixed=T, comb.random=F,
hahn=TRUE, incr=0.5, method.tau='SJ',
sm='RD', studlab=paste(Study_id))
summary(meta_fijo)

#-----#
# META-REGRESIÓN: SEMANA CATEGÓRICA           #
#-----#

#Análisis por subgrupos para analizar la posible heterogeneidad por la
variable semana
meta1<-update(meta_fijo, byvar=semanaf)
summary(meta1)

#Meta-regresión de efectos mixtos
mreg1 <- metareg(meta1, semanaf, intercept=T)

#Se calcula la predicción (x 1000) y crea un data frame con los
resultados
table_metacat<-meta_cat(mreg1)

#Prepara los datos para el bubble plot
#DR para cada estudio
x<-mreg1
m0 <- x$.meta$x
bubledat0<-cbind(m0$byvar, m0$TE, m0$w.random, 1 )
overall<-cbind(c(1, 2, 3, 4, 5, 6), c(-5.1, -4.6, -1.8, -0.5, 4.0,
1.0)/1000, c(1, 1, 1, 1, 1, 1)*10000, 2)
bubledat1<-rbind(bubledat0, overall)
colnames(bubledat1) <-c('semana', 'DR', 'size', 'tipo')
bubledat1<-as.data.frame(bubledat1)
bubledat1$tipof<-factor(bubledat1$tipo, labels=c( 'DR en cada
estudio', 'DR global' ))

```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
#Gráfico de burbujas
ggplot(data=bubledat1, aes(x=semana, y=DR, size=size, group=tipof)) +
ylim(-0.05, 0.02) +
  geom_point(aes(shape=tipof, color=tipof)) + ylim (-0.05, 0.02) +
theme_classic() + scale_size(guide=FALSE) +
  scale_x_continuous(breaks = c(1, 2, 3, 4, 5, 6), labels= c('34 + (0-
6)', '35 + (0-6)', '36 + (0-6)', '37 + (0-6)', '38 + (0-6)', '39 + (0-
6)'), name='Semana de gestación') +
  theme(legend.position='top') + ylab('DR x 1000 embarazos')

#-----#
# META-REGRESIÓN: SEMANA CUANTITATIVA #
#-----#

mreg2 <- metareg(meta_fijo, semanam , intercept=T)
summary(mreg2)

#-Estimación para cada semana
table_metnum<-meta_num(mreg2)

#Gráfico de burbujas
bubble(mreg2,
  xlab = "Semana de gestación (cuantitativa)",
  ylab='DR x 1000 embarazos',
  col.line = "blue",
  ylim=c(-0.05, 0.02),
  studlab = F)

#-----#
#-----#
# ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA #
#-----#
#-----#

#-----#
# DESGLOSA LOS DATOS INDIVIDUALES DE PACIENTE (IPD) #
#-----#

datos$tiempo<-datos$semanam+33

#Aborto
df1 <- as.data.frame(lapply(datos, rep, datos$no_events1))
df1$status<-1

#Muerte neonatal
df2 <- as.data.frame(lapply(datos, rep, datos$no_events2))
df2$status<-2

#Parto (censura sin muerte neonatal)
partos<-datos$no_deliveries1 - datos$no_events2 - datos$no_events1
df3 <- as.data.frame(lapply(datos, rep, partos ))
df3$status<-0

#Pérdida de seguimiento o falta de información
fup<-datos
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
fup$tiempo<-fup$tiempo-1
fup$nextpreg<-fup$no_pregnancies1
keeps <- c("id", "tiempo", "nextpreg")
fup<-fup[keeps]
ps<- merge(datos, fup, by=c("id", "tiempo"), all.x = TRUE)

censura<- ps$no_pregnancies1 - ps$no_events2 - ps$no_events1 -
ps$nextpreg
censura[is.na(censura)] <- 0
df3 <- as.data.frame(lapply(ps, rep, censura ))
df3$status<-0
df3 <- subset(df3, select = -c(nextpreg) )

censura<- ps$no_pregnancies1 - ps$no_events2 - ps$no_events1 -
ps$nextpreg
censura[is.na(censura)] <- 0
df3 <- as.data.frame(lapply(ps, rep, censura ))
df3$status<-0
df3 <- subset(df3, select = -c(nextpreg) )

#Ninguno de los anteriores (no evento ni parto en la semana 39)
both39<-subset(datos, datos$tiempo == 39)

df4 <- as.data.frame(lapply(both39, rep, (both39$no_pregnancies1 -
both39$no_events2 - both39$no_events1)))
df4$status<-0

#Une todos los registros, de manera que queda un registro por sujeto y
se asigna un id de sujeto
final <- rbind(df1, df2, df3, df4)
final$subjectid<-(1:21982)
ipd<-final

#-----#
#          TIEMPO DE SEGUIMIENTO          #
#-----#

final1<-final
final1$status[final$status == 2 ] <- 1
follow<-quantile(prodlim(Hist(tiempo, status)~1, data=final1,
reverse=TRUE))

#Crea la tabla
col1<-'Tiempo de Seguimiento (semanas) '
col2<-paste0(format(follow$quantiles.survival[3,2], digits=2,
nsmall=1))
col3<-paste0("(", format(follow$quantiles.survival[3,3], digits=2,
nsmall=1), ", ", format(follow$quantiles.survival[3,4], digits=2,
nsmall=1), ")" )

final<-as.data.frame(cbind(col1, col2, col3))
colnames(final)<-c(' ', 'Mediana', '(Q1, Q3)')

rtf<-RTF("Tiempo de seguimiento.doc",
width=8.5,height=11,font.size=10,omi=c(1,1,1,1))
addParagraph(rtf,"\n Tiempo de seguimiento.\n")
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```

  addTable(rtf,as.data.frame(final),font.size=9, row.names=FALSE)
done(rtf)

#-----#
# CALCULA LA CIF PARA CADA EVENTO #
#-----#

#KM para obtener el numero de sujetos en riesgo en cada semana
ipd1<-ipd
ipd1$status[ipd1$status == 2 ] <- 1
km2<-survfit(Surv(tiempo, status)~1, data=ipd1)

#N° de eventos y censuras por semana
ipd$sujetos<-1
nn<- as.data.frame(aggregate(ipd$sujetos, by=list( ipd$tiempo,
ipd$status), FUN=sum))

#Función de Incidencia Acumulada
cif<-Cuminc(ipd$tiempo, ipd$status)

#IC95% con log-log
z<-qnorm(1-.05/2) #Z(alpha/2)
margin1<-cif$seCI.1/(cif$CI.1*log(cif$CI.1))
low1<-cif$CI.1 ^ (exp(-z*margin1))
upp1<-cif$CI.1 ^ (exp(z*margin1))

margin2<-cif$seCI.2/(cif$CI.2*log(cif$CI.2))
low2<-cif$CI.2 ^ (exp(-z*margin2))
upp2<-cif$CI.2 ^ (exp(z*margin2))

#Prepara la tabla con resultados para exportar a rtf
col1<-cif$time
col2<-km2$n.risk
col3<-nn$x[nn$Group.2 == '0' ]
col4<-nn$x[nn$Group.2 == '1' ]
col5<-paste0(format(round(cif$CI.1*100, 2), nsmall=1), " ("
,format(round(cif$seCI.1, 5), nsmall=5), ")" )
col6<-paste0(format(round(low1*100, 2), nsmall=2), ", "
,format(round(upp1*100, 2), nsmall=2))
col7<-nn$x[nn$Group.2 == '2' ]
col8<-paste0(format(round(cif$CI.2*100, 2), nsmall=2), " ("
,format(round(cif$seCI.2, 5), nsmall=5), ")" )
col9<-paste0(format(round(low2*100, 2), nsmall=2), ", "
,format(round(upp2*100, 2), nsmall=2))

tabla_cif<-as.data.frame(cbind(col1, col2, col3, col4, col5, col6,
col7, col8, col9))

#-----#
# DIFERENCIA DE CIF CON BOOTSTRAP #
#-----#

keeps <- c("Study_id","tiempo", "status")
datos<- ipd[keeps]

#Se calculan 200 muestras de tamaño n

```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
m<-200
n<-21982

set.seed(1234)
boot.index1 <- sample(1:n, size=m*n, replace = TRUE)
tempdata<-ipd[boot.index1,]

bootsemana<-matrix(tempdata$tiempo, nrow=n, ncol=m)
bootstatus<-matrix(tempdata$status, nrow=n, ncol=m)

#Se genera un fichero 'dummy' para asegurar que cada resample se
asigna a la semana correcta
#(en caso de que en alguna muestra no se generen datos para todas las
semanas)
time<-c(34, 35, 36, 37, 38, 39)
time<-as.data.frame(time)

#Calcula la diferencia de CIF para cada submuestra
for (i in 1:200) {

  #Selecciona los datos de la submuestra m
  sem_m<-bootsemana[,i]
  stat_m<-bootstatus[,i]

  #Calcula CIF
  cifm<-as.data.frame(Cuminc(sem_m, stat_m))

  #Calcula diferencias en cada semana
  diffm0<-cbind(cifm$time, (cifm$CI.1 - cifm$CI.2))
  diffm0<-as.data.frame(diffm0)
  colnames(diffm0)<-c('time', 'diff')

  diffm<- merge(time, diffm0, by=c("time"), all.x = TRUE)
  colnames(diffm)<-c('time', 'dr')

  #Crea el fichero con las diferencias para cada submuestra en cada
semana
  if (i==1){
    diff_final<-diffm
  }
  else {
    diff_final<-rbind(diff_final, diffm)
  }
}

"Histogramasy QQ plot
boots34<-subset(diff_final, diff_final$time==34)
boots35<-subset(diff_final, diff_final$time==35)
boots36<-subset(diff_final, diff_final$time==36)
boots37<-subset(diff_final, diff_final$time==37)
boots38<-subset(diff_final, diff_final$time==38)
boots39<-subset(diff_final, diff_final$time==39)
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
hist(boots35$dr, main='Semana 35')
hist(boots36$dr, main='Semana 36')
hist(boots37$dr, main='Semana 37')
hist(boots38$dr, main='Semana 38')
hist(boots39$dr, main='Semana 39')

ggqqplot(boots34$dr, main='Semana 34')
ggqqplot(boots35$dr, main='Semana 35')
ggqqplot(boots36$dr, main='Semana 36')
ggqqplot(boots37$dr, main='Semana 37')
ggqqplot(boots38$dr, main='Semana 38')
ggqqplot(boots39$dr, main='Semana 39')"

#Para cada semana, se calcula le IC
dr0<- (cbind(cif$time, cif$CI.1 - cif$CI.2))
colnames(dr0)<-c('time', 'dr0')
dr0<-as.data.frame(dr0)

for (s in 34:39) {
  boots<-subset(diff_final, diff_final$time==s)

  dr0s<-subset(dr0, time== s)
  #hist(boots)

  #Diferencia del valor obserbado y el valor con bootstrap
  difer<- boots$dr - dr0s$dr0

  #Cuantiles de la diferencia
  cuant<-quantile(difer, c(0.025, 0.975))

  #IC95% con los cuantiles
  cldr1<-c(dr0s$dr0- c(cuant[2], cuant[1]))
  cldr<-cldr1*1000

  #Crea el fichero con el valor observado y el IC95%
  if (s==34){
    ci_final<-cldr
  }
  else {
    ci_final<-rbind(ci_final, cldr)
  }
}

drboot<-as.data.frame(cbind(time, km2$n.risk, nn$x[nn$Group.2 == '1'
], nn$x[nn$Group.2 == '2' ], dr0$dr0*1000, ci_final))
colnames(drboot)<-c('tiempo', 'enriesgo', 'aborto', 'mneon', 'dr',
'dr1liminf2', 'dr1limsup2')
#-----#
# FIN DEL PROGRAMA #
#-----#
```

8.2 Funciones creadas

a. Función 'pred_num'

```
#-----#  
# Función:   pred_num                                     #  
#                                                  #  
# Objetivo:  Estima la probabilidad de aborto y muerte neonatal #  
#            a partir de los modelos longitudinales con la semana #  
#            como variable continua                       #  
#                                                  #  
# Parámetros:                                         #  
#            modelo: objeto con los resultados del modelo longitudinal #  
#            Autor: Miriam Amor                         #  
#            Fecha: Sep-2020                           #  
#-----#  
  
pred_num <- function(modelo) {  
  
  #El modelo se renombra a mm  
  mm<-modelo  
  
  #Summary  
  sm<-summary(mm)  
  sec <- vcov(mm)  
  
  b<-0  
  bes<-0  
  cov<-0  
  
  for(i in 1:6)  
  {  
    bes[i]<-sqrt(sec[1,1] +i*i*sec[2,2] +2*i*sec[1,2])  
    b[i]<-mm@beta[1]+i*mm@beta[2]  
  }  
  
  #IC para Beta  
  lowb<-b - (1.96 * bes)  
  uppb<-b + (1.96 * bes)  
  
  #Predicción y su IC95%  
  p<-invlogit(b)  
  lowp<-invlogit(lowb)  
  uppp<-invlogit(uppb)  
  
  #Fichero con resultados x 1000  
  col1<-c('34 (+ 0-6)', '35 (+ 0-6)', '36 (+ 0-6)', '37 (+ 0-6)', '38  
(+ 0-6)', '39 (+ 0-6)')  
  col2<-paste0( format(b, digits=4, nsmall=4) , " (", format(bes,  
digits=4, nsmall=4),')')  
  col3<-paste0("(", format(lowb, digits=2, nsmall=2), ", ",  
format(uppb, digits=2, nsmall=2), ")" )  
  col4<-format(p*1000, digits=1, nsmall=1)  
  col5<-paste0("(", format(lowp*1000, digits=1, nsmall=1), ", ", "
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
format(uppp*1000, digits=1, nsmall=1), "" )

  final<-as.data.frame(cbind(col1, col2, col3, col4, col5, p*1000,
lowp*1000, uppp*1000))
  colnames(final)<-c('Semana', 'Beta (SE)', 'IC95%', 'P', 'IC95%',
'P', 'Low', 'Upp')

  return(final)
}
```

b. Función 'pred_cat'

```
#-----#
# Función:   pred_cat                                     #
#                                                   #
# Objetivo:  Estima la probabilidad de aborto y muerte neonatal #
#            a partir de los modelos longitudinales con la semana #
#            como variable categórica                    #
#                                                   #
# Parámetros:                                         #
#   modelo:  objeto con los resultados del modelo longitudinal #
#            Autor: Miriam Amor                         #
#            Fecha: Sep-2020                            #
#-----#
pred_cat <- function(modelo) {

  #El modelo se renombra a mm
  mm<-modelo
  sec <- vcov(mm)
  #Summary
  sm<-summary(mm)

  b<-0
  bes<-0
  cov<-0
  b[1]<-mm@beta[1]
  bes[1]<-sqrt(sec[1,1])

  for(i in 2:6)
  {
    b[i]<-mm@beta[1]+mm@beta[i]
    bes[i]<-sqrt(sec[1,1] + sec[i,i] +2*sec[1,i])
  }

  #IC para Beta
  lowb<-b - (1.96 * bes)
  uppb<-b + (1.96 * bes)

  #Predicción y su IC95%
  p<-invlogit(b)
  lowp<-invlogit(lowb)
  uppp<-invlogit(uppb)

  #Fichero con resultados
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```

coll<-c('34 (+ 0-6)', '35 (+ 0-6)', '36 (+ 0-6)', '37 (+ 0-6)', '38
(+ 0-6)', '39 (+ 0-6)' )
#col2<-paste0( format(b, digits=4, nsmall=4) , " (" , format(bes,
digits=4, nsmall=4),')')
col2<-c(paste0(format(p*1000, digits=2, nsmall=2) , " (" ,
format(lowp*1000, digits=1, nsmall=1), " , " , format(upp*1000,
digits=1, nsmall=1), ")" ))

final<-as.data.frame(cbind(coll, col2, p*1000, lowp*1000, upp*1000))
colnames(final)<-c('Semana', 'P (IC 95%)', 'P', 'Low', 'Upp')

return(final)
}

```

c. Función 'meta_num'

```

#-----#
# Función: meta_num #
# # #
# Objetivo: Estima la DR a partir de la meta-regresión con #
# variable semana cuantitativa #
# # #
# Parámetros: #
# modelo: objeto con los resultados del modelo longitudinal #
# Autor: Miriam Amor #
# Fecha: Sep-2020 #
#-----#
meta_num <- function(modelo) {

#El modelo se renombra a mm
mm<-mreg2

#Summary
sm<-summary(mm)
sec <- vcov(mm)

b<-0
bes<-0
cov<-0

for(i in 1:6)
{
bes[i]<-sqrt(sec[1,1] +i*i*sec[2,2] +2*i*sec[1,2])
b[i]<-sm$beta[1,1]+i*sm$beta[2,1]
}

#IC para Beta
lowb<-b - (1.96 * bes)
uppb<-b + (1.96 * bes)

# x 1000
b<-b*1000
lowb<-lowb*1000
uppb<-uppb*1000
}

```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
#Fichero con resultados
coll<-c('34 (+ 0-6)', '35 (+ 0-6)', '36 (+ 0-6)', '37 (+ 0-6)', '38
(+ 0-6)', '39 (+ 0-6)' )
col2<-paste0( format(b, digits=0, nsmall=1) , " (" , format(bes,
digits=4, nsmall=4), ') ' )
col3<-paste0(" (" , format(lowb, digits=1, nsmall=1), " , " ,
format(uppb, digits=1, nsmall=1), " )" )

final<-as.data.frame(cbind(coll, col2, col3, b, lowb, uppb))
colnames(final)<-c('Semana', 'DR (SE)', 'IC95%', 'dr', 'drliminf',
'drlimsup')

return(final)
}
```

d. Función 'meta_cat'

```
-----#
# Función: meta_cat #
# #
# Objetivo: Estima la DR a partir de la meta-regresión con #
# variable semana categórica #
# #
# Parámetros: #
# modelo: objeto con los resultados de la meta-regresión #
-----#

meta_cat <- function(modelo) {

  #El modelo se renombra a mm
  mm<-modelo
  sec <- vcov(mm)
  #Summary
  sm<-summary(mm)

  b<-0
  bes<-0
  cov<-0
  b[1]<-mm$beta[1]
  bes[1]<-sqrt(sec[1,1])

  for(i in 2:6)
  {
    b[i]<-mm$beta[1]+mm$beta[i]
    bes[i]<-sqrt(sec[1,1] + sec[i,i] +2*sec[1,i])
  }

  #IC para Beta
  lowb<-b - (1.96 * bes)
  uppb<-b + (1.96 * bes)

  # x 1000
  b<-b*1000
  lowb<-lowb*1000
}
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

```
uppb<-uppb*1000

#Fichero con resultados
col1<-c('34 (+ 0-6)', '35 (+ 0-6)', '36 (+ 0-6)', '37 (+ 0-6)', '38
(+ 0-6)', '39 (+ 0-6)' )
col2<-paste0( format(b, digits=1, nsmall=1) , " (" , format(bes,
digits=4, nsmall=4), ')')
col3<-paste0("(", format(lowb, digits=1, nsmall=1), ", ", " ,
format(uppb, digits=1, nsmall=1), ")" )

final<-as.data.frame(cbind(col1, col2, col3, b, lowb, uppb))
colnames(final)<-c('Semana', 'DR (SE)', 'IC95%', 'dr', 'drliminf',
'drlimsup')

return(final)
}
```

9. ANEXO 2: CÓDIGO SAS®

9.1 CÓDIGO PARA EL ANÁLISIS DE MODELOS LONGITUDINALES

```
%macro modelo (evento= , denom= , semana= , tipo= ,out=);
  %if &tipo.='CAT' %then %do;
    proc glimmix data=birth method=quad(qpoints=10) ;
      where event_id=&evento.;
      class Study_id &semana.;
      model no_events/&denom. = &semana. / solution dist=binomial link=logit;
      random int/ subject=Study_id;

      estimate '34' int 1 &semana. 1 0 0 0 0 0 /exp cl ilink;
      estimate '35' int 1 &semana. 0 1 0 0 0 0 /exp cl ilink;
      estimate '36' int 1 &semana. 0 0 1 0 0 0 /exp cl ilink;
      estimate '37' int 1 &semana. 0 0 0 1 0 0 /exp cl ilink;
      estimate '38' int 1 &semana. 0 0 0 0 1 0 /exp cl ilink;
      estimate '39' int 1 &semana. 0 0 0 0 0 1 /exp cl ilink;
    run;
  %end;

  %if &tipo.='CON' %then %do;
    ods output Estimates=est ;
    proc glimmix data=birth method=quad(qpoints=10);
      where event_id=&evento.;
      class Study_id;
      model no_events/&denom. = &semana. / solution dist=binomial link=logit;
      random int/ subject=Study_id;

      estimate 'semana' int 1 &semana. 1/exp cl ilink;
      estimate 'semana' int 1 &semana. 2/exp cl ilink;
      estimate 'semana' int 1 &semana. 3/exp cl ilink;
      estimate 'semana' int 1 &semana. 4/exp cl ilink;
      estimate 'semana' int 1 &semana. 5/exp cl ilink;
      estimate 'semana' int 1 &semana. 6/exp cl ilink;
    run;
  %end;

%mend modelo;

%modelo (evento=1 , denom=no_pregnancies , semana=semana , tipo='CAT' );
%modelo (evento=2 , denom=no_deliveries , semana=semana , tipo='CAT' );
%modelo (evento=1 , denom=no_pregnancies , semana=semana , tipo='CON' );
%modelo (evento=2 , denom=no_deliveries , semana=semana , tipo='CON' );
```

9.2 CÓDIGO PARA EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CON RIESGOS COMPETITIVOS

```
proc lifetest data=ipd outcif=cif cifvar conftype=loglog;
  time tiempo*status(0)/eventcode=1;
  time tiempo*status(0)/eventcode=2;
run;
```

9.3 CÓDIGO PARA FIGURAS

a. Figura: riesgo de aborto y riesgo de muerte neonatal por semana

```
ods graphics on / height=10cm ;
proc sgplot data=datos1 ;
  scatter x=semana y=riesgo / yerrorupper=rupp yerrorlower=rllow group=evento groupdisplay=cluster clusterwidth=0.1
  markerattrs=(size=7 symbol=circlefilled color=black);
  series x=semana y=riesgo / markers markerattrs=(size=7 color=black symbol=circlefilled) group=evento
  groupdisplay=cluster lineattrs=(color=black) clusterwidth=0.1 name="series";
  xaxis label='Semana de Gestación' values=(34 35 36 37 38 39)
  valuesdisplay=("34 * (+0-6 días)" "35 * (+0-6 días)" "36 * (+0-6 días)" "37 * (+0-6 días)" "38 * (+0-6 días)" "39 * (+0-6 días)")
  valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman')
  fitpolicy=SPLITALWAYS splitchar='*' type=discrete;
  yaxis label='Riesgo de evento (IC95%) x 1000' min=0 max=15 valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  keylegend "series" / location=inside position=topright title="Riesgo de Evento"
  titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') /*type=linepattern*/;
  xaxistable riesgo1 / x=semana title='Riesgo de Aborto (IC 95%)' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') ;
  xaxistable ci1 / x=semana nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable empty / x=semana nolabel;
  xaxistable riesgo2 / x=semana title='Riesgo de Muerte Neonatal (IC 95%)' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') ;
  xaxistable ci2 / x=semana nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
run;
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

b. Figura: DR por semana

```
ods graphics on / height=10cm ;
proc sgplot data=datos2 noautolegend;
  format dr 4.1;
  scatter x=semana y=dr / errorupper=drlimsup errorlower=drliminf
  groupdisplay=cluster clusterwidth=0.1 markerattrs=(size=7 symbol=circlefilled color=black);
  series x=semana y=dr / markers markerattrs=(size=7 color=black symbol=circlefilled)
  groupdisplay=cluster lineattrs=(color=black) clusterwidth=0.1 name="series";

  xaxis label='Semana de Gestación' values=(34 35 36 37 38 39)
  valuesdisplay=("34 * (+0-6 días)" "35 * (+0-6 días)" "36 * (+0-6 días)" "37 * (+0-6 días)" "38 * (+0-6 días)" "39 * (+0-6 días)")
  valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman')
  fitpolicy=SPLITALWAYS splitchar='*' type=discrete;
  yaxis label='DR (IC95%) x 1000' min=-15 max=15 valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman')
  labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  refline 0 / axis=y lineattrs=(thickness=3 color=black pattern=dash);
  xaxistable dr / x=semana title="Diferencia de Riesgos (IC 95%)" nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable drci / x=semana nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable abort / x=semana title='Nº de Abortos' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable emba / x=semana title='Nº de Embarazos' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable mneo / x=semana title='Nº de Muertes Neonatales' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable parto / x=semana title='Nº de Partos' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');

run;
```

c. Figura: CIF por semana

```
ods graphics on / height=15cm ;
proc sgplot data=datos2 noborder;
  band x=semana lower=rlo upper=rupp / group=evento transparency=0.5;
  series x=semana y=riesgo / markers markerattrs=(size=7 color=black symbol=circlefilled) group=evento
  groupdisplay=cluster lineattrs=(color=black) clusterwidth=0.1 name="series";
  xaxis label='Semana de Gestación' values=(34 35 36 37 38 39)
  valuesdisplay=("34 * (+0-6 días)" "35 * (+0-6 días)" "36 * (+0-6 días)" "37 * (+0-6 días)" "38 * (+0-6 días)" "39 * (+0-6 días)")
  valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman')
  fitpolicy=SPLITALWAYS splitchar='*' type=discrete;
  yaxis label='CIF con IC 95% / 1000 embarazos' min=0 max=25 valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  keylegend "series" / location=inside position=topright title="Evento" titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable riesgo1 / x=semana nolabel title='CIF (IC 95%) Aborto' titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable ci1 / x=semana nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable empty / x=semana nolabel;
  xaxistable riesgo2 / x=semana title='CIF (IC 95%) Muerte neonatal' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable ci2 / x=semana nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');

run;
```

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

d. **Figura: Diferencia de CIF por semana**

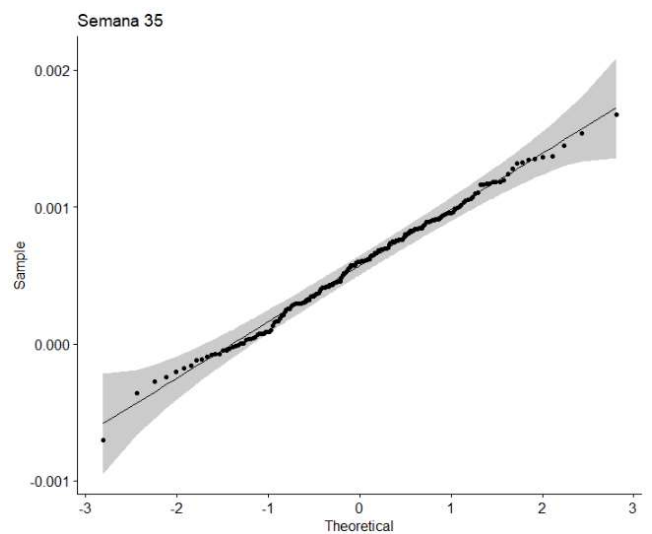
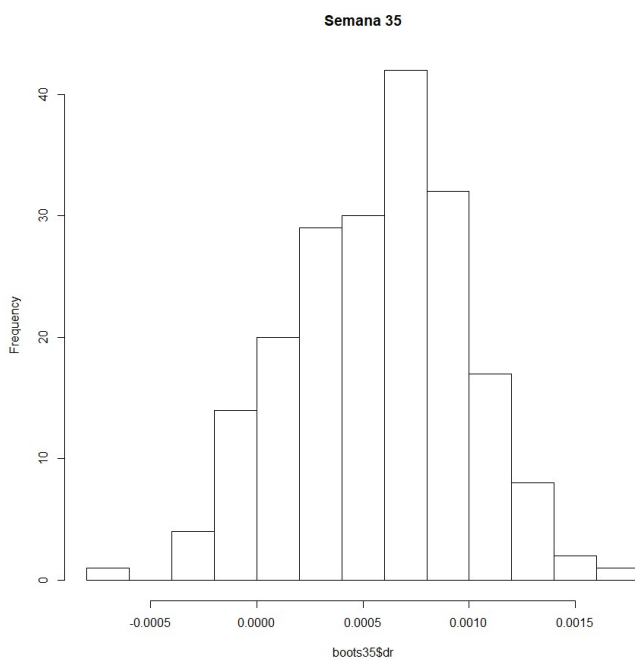
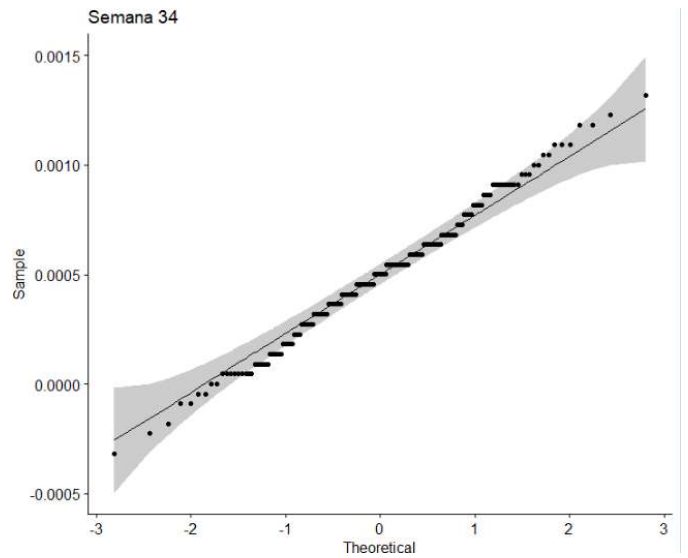
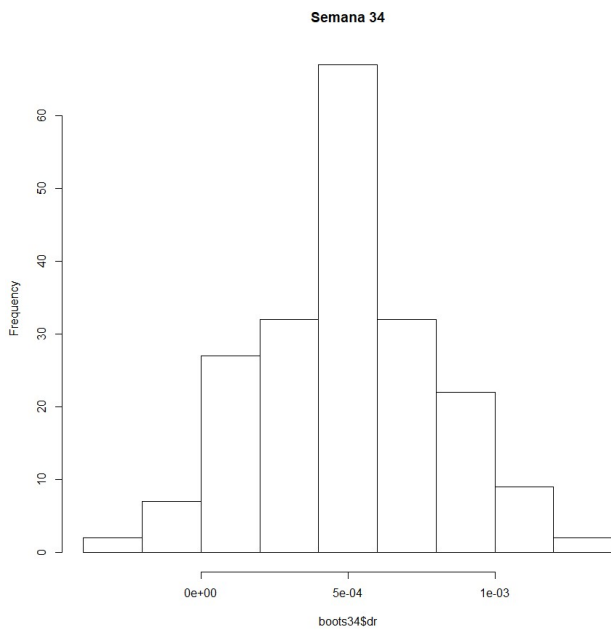
```
ods graphics on / height=15cm ;
proc sgplot data=datos2 noautolegend;
  band x=semana lower=drliminf upper=drlimsup/ transparency=0.5;
  series x=semana y=dr / markers markerattrs=(size=7 color=black symbol=circlefilled) lineattrs=(color=black) clusterwidth=0.1 name="series";
  xaxis label='Semana de Gestación' values=(34 35 36 37 38 39)
  valuesdisplay=("34 * (+0-6 días)" "35 * (+0-6 días)" "36 * (+0-6 días)" "37 * (+0-6 días)" "38 * (+0-6 días)" "39 * (+0-6 días)")
  valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman')
  fitpolicy=splitalways SPLITCHAR='*' type=discrete;
  yaxis label='Dif. de CIF (IC95%) x 1000 embarazos' min=0 max=15 valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable dr / x=semana title="Diferencia de CIF (IC 95%)" nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable abort / x=semana title='Nº de Abortos' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable mneo / x=semana title='Nº de Muertes Neonatales' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxistable emba / x=semana title='Nº de Embarazos' nolabel titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
run;
```

e. **Figura: número de partos y número de embarazos por semana**

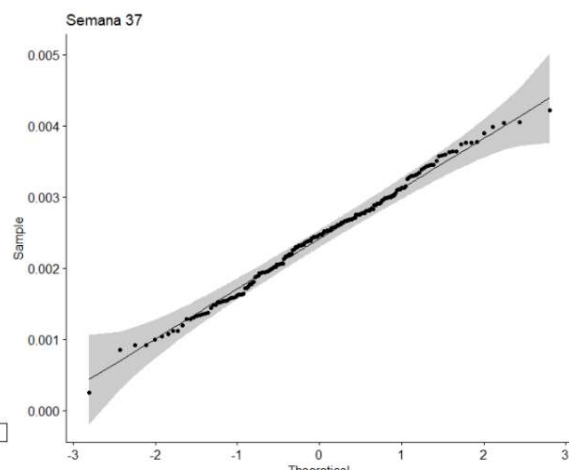
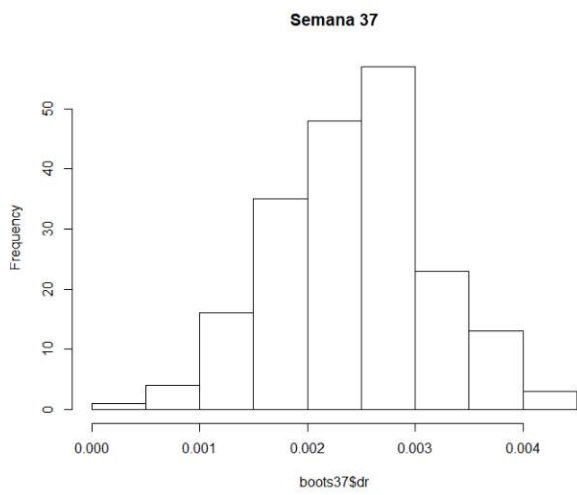
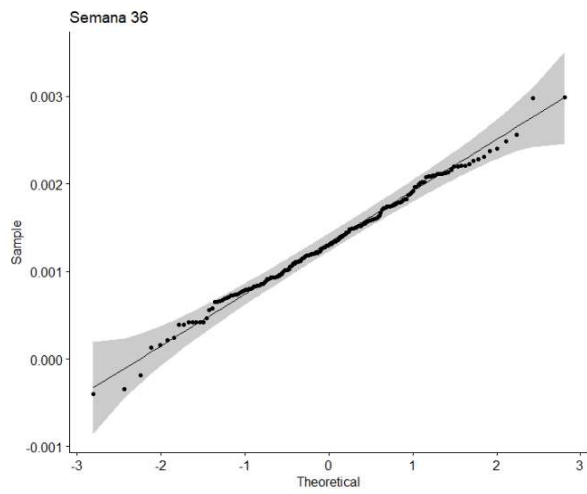
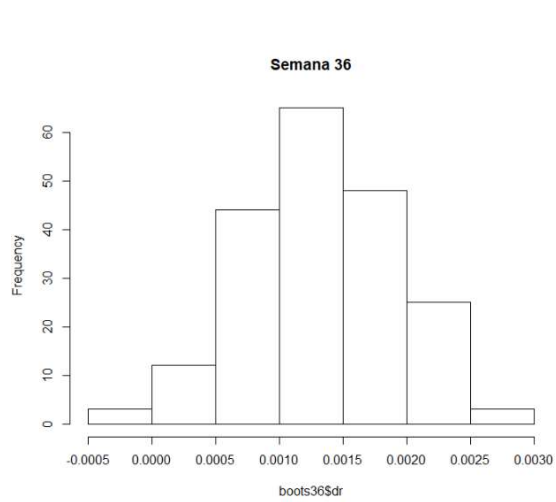
```
proc sgplot data=datos;
  vbar semana/ response=numero group=tipo groupdisplay=cluster name="barras";
  yaxis label='Número de embarazos y número partos' min=0 max=23000 valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  keylegend "barras" / location=inside position=topright title="" down=3 titleattrs=(size=9pt family='Times New Roman') valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman');
  xaxis label='Semana de Gestación' values=(34 35 36 37 38 39)
  valuesdisplay=("34 * (+0-6 días)" "35 * (+0-6 días)" "36 * (+0-6 días)" "37 * (+0-6 días)" "38 * (+0-6 días)" "39 * (+0-6 días)")
  valueattrs=(size=9pt family='Times New Roman') labelattrs=(size=9pt family='Times New Roman')
  fitpolicy=SPLITALWAYS SPLITCHAR='*' type=discrete;
  xaxistable numero / x=semana title='';
run;
```

10. ANEXO 3: HISTOGRAMAS Y QQPLOTS DE LAS REMUESTRAS CON BOOTSTRAP

A continuación, se muestran los gráficos obtenidos tras el remuestreo con Bootstrap, para el cálculo del IC95% de la diferencia de CIF en la parte II del análisis.



ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS
CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor



ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ABORTO Y MUERTE NEONATAL EN EMBARAZOS DE GEMELOS CON DOS ENFOQUES DIFERENTES: LONGITUDINAL Y TIEMPO HASTA EL EVENTO. Miriam Amor

