

Trabajo Original

Falsos positivos del cribado de trisomía 21 y 18 del primer trimestre y complicaciones obstétricas

Adverse outcomes in pregnancies with false positive trisomy 21 and 18 screening results

Yurena Méndez Lorenzo^a, Marta Coloma Escribano^a, Danízar Vásquez Carlón^b, Margarita Gallardo Arozena^c, Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez^a.

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna. Tenerife, España.

^b Centro de Asistencia a la Reproducción Humana de Canarias. La Laguna, Tenerife, España.

^c Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

Correspondencia: Margarita Alvarez de la Rosa Rodríguez, malvrod@ull.edu.es.

Precise: los falsos positivos del cribado combinado del primer trimestre se asocian con eventos adversos obstétricos tras ajustar por variables clínicas y demográficas.

RESUMEN

Objetivo: Analizar si los casos positivos de cribado combinado de trisomía 21 (t21) o trisomía 18 (t18) en ausencia de aneuploidía (falsos positivos- fp) se relacionan con complicaciones de la gestación, ajustando por factores demográficos y clínicos de riesgo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes que acudieron para cribado del primer trimestre. Los casos fueron las pacientes con fp de riesgo combinado de t21 superior a 1/270 o riesgo de t18 superior a 1/100. Se consideraron complicaciones de la gestación: óbito fetal, parto prematuro menor de 34 semanas o prematuro menor de 37 semanas, preeclampsia, retrasos de crecimiento, pequeño para la edad gestacional (cir, peg) y diabetes gestacional (dg). Se ajustó por obesidad, edad, paridad, tabaquismo, y técnicas de reproducción asistida.

Resultado: Se obtuvieron 204 casos de fp, 149 fp para trisomía 21, 41 para trisomía 18, y 14 fp para ambos riesgos. Se encontró asociación estadísticamente significativa de fp t21 con óbito fetal (or=3,5; ic95% 1,4-8,7; p=0,01), parto prematuro menor de 37 semanas (or=2,2; ic95% 1,4-3,4; p=0,001), preeclampsia (or=2,6; ic95% 1,17-6,1; p=0,02), peg (or=2,2; ic95% 1,2-4,1; p=0,02), cir (or=2,8; ic95% 1,6-5,1; p=0,001), y dg (or=2,1; ic95% 1,2-3,7; p=0,01). Los fpt18 se asociaron con óbito (or=8,9; ic95% 2,9-27; p=0,002).

Conclusión: Los fp del cribado del primer trimestre, para trisomía 21 y trisomía 18, se asocian con resultados obstétricos adversos.

Palabras claves: cribado del primer trimestre, falso positivo, resultados adversos, trisomía 21, trisomía 18.

ABSTRACT

We have studied whether positive cases of combined trisomy 21 (t21) or 18 (t18) screening in the absence of aneuploidy (false positives -fp-) are related to pregnancy complications adjusting for demographic and clinical risk factors.

Methods: Retrospective case-control study nested in a cohort of patients who came for first trimester aneuploidy screening. The cases were patients with fp combined risk of t21 (greater than 1/270) or t18 risk (greater than 1/100). The control group was a sample of patients with low-risk screening. We considered pregnancy complications: stillbirth, premature delivery before 34 and 37 weeks, preeclampsia, growth retardation, small for gestational age (fgr, sga), and gestational diabetes (gd). Or were adjusted for obesity, age, parity, smoking, and assisted reproduction techniques.

Results: 204 cases of fp were obtained, 149 fp for trisomy 21, 41 for trisomy 18, and 14 fp for both risks. A statistically significant association between t21 fp was found with stillbirth (or = 3.5; 95% ci 1.4-8.7; p = 0.01), preterm delivery less than 37 weeks (or = 2.2; 95% ci 1.4-3.4; p = 0.001), preeclampsia (or = 2.6; 95% ci 1.17-6.1; p = 0.02), sga (or = 2.2; 95% ci 1, 2-4.1; p = 0.02), fgr (or = 2.8; 95% ci 1.6-5.1; p = 0.001), and gd (or = 2.1; 95% ci 1.2 -3.7; p = p = 0.01). Fpt18s were associated with fetal loss (or = 8.9 (95% ci 2.9-27) p = 0.002.

Conclusion: fp from first trimester screening for t21 and t18 are associated with adverse obstetric outcomes.

Keywords: first trimester screening, false positive, adverse outcomes, trisomy 21, trisomy 18.

CUADRO ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
FP	Falso positivo
PAPP-A	Proteína plasmática-A asociada al embarazo
bHCG	Subunidad beta de la gonadotropina coriónica
TN	Translucencia nucal
T21	Trisomía 21
T18	Trisomía 18
DG	Diabetes gestacional
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
PEG	Pequeño para la edad gestacional
IMC	Índice de masa corporal
TRA	Técnicas de reproducción asistida
IC	Intervalo de confianza

INTRODUCCIÓN

La combinación de los niveles de la proteína plasmática-A asociada al embarazo (PAPP-A) y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica (bHCG), junto con la medición de la translucencia nucal (TN) y la edad materna se emplea como cribado combinado en el primer trimestre para aneuploidías fetales. Este método ha demostrado ser capaz de identificar alrededor de 85% de los fetos afectados,

con una tasa de falsos positivos de aproximadamente 5%¹. Así mismo, los niveles bajos de PAPP-A detectados en este cribado se han relacionado con malos resultados obstétricos, incluyendo crecimiento intrauterino restringido, pérdidas fetales, parto prematuro y preeclampsia². En ausencia de aneuploidía fetal, algunos estudios, no todos con la misma metodología, concluyen que las mujeres con cribado de primer trimestre positivo para T21 o T18 del primer o segundo trimestre tienen mayor riesgo de

un resultado adverso perinatal³⁻⁶. Esto podría incrementar la utilidad de dicho cribado para clasificar a mujeres de alto riesgo obstétrico que podrían beneficiarse de la implementación de un seguimiento individualizado, mejorando sus resultados perinatales.

El objetivo de este estudio es valorar en nuestra población la relación entre falsos positivos del cribado del primer trimestre para T21 y T18 con malos resultados obstétricos tras ajustar por factores demográficos y clínicos relacionados con resultados adversos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles extraído de una cohorte formada por las pacientes a las que se realizó el cribado de primer trimestre de aneuploidías en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias entre los años 2011 y 2017. La cohorte constaba de las 16.010 pacientes consecutivas que acudían a realizarse el tamizaje de primer trimestre. De esa base de datos se obtuvieron como casos las que tenían resultado falso positivo para T21 y T18, 505 pacientes. Se excluyeron aquellas cuyos fetos tenían malformaciones fetales y/o aneuploidía, las que se realizaron una interrupción voluntaria del embarazo por alguno de los supuestos legales, los embarazos gemelares, las enfermedades trofoblásticas y aquellas pacientes sin seguimiento completo (sin parto en nuestro centro o no informatizados).

Se obtuvieron datos de las historias clínicas y se compararon resultados adversos perinatales entre las pacientes con cribado combinado para T21 mayor a 1/270 en ausencia de aneuploidía fetal y T18 mayor a 1/100 en ausencia de aneuploidía fetal, con una muestra aleatorizada de pacientes con resultado de bajo riesgo para trisomías 21 y 18 (menor a 1/270 para T21 y menor a 1/100 para T18), que se tomaron como controles. Se excluyeron de los controles todas las pacientes con alto riesgo bioquímico (test doble mayor de 1/270) porque en estas se ha demostrado la relación con resultados obstétricos adversos.

Según nuestro protocolo, a todas las gestantes se les ofrece entre la semanas 11 y 13⁺⁶ de gestación el cribado de aneuploidías que consiste en la realización de la ecografía del primer trimestre con medición de la TN y extracción el mismo día de una muestra sanguínea para la determinación de PAPP-A y bHCG.

La consejería sobre el examen se hace previo a su toma. La medición de la TN fue realizada por dos médicos con certificación de la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. El control de calidad de las mediciones se realiza mediante estadística anual por los propios ecografistas con criterios de la Sociedad Española de Ginecología, que acepta una tasa de detección del 75% para una tasa de falsos positivos del 5%. Los equipos de ultrasonidos empleados fueron un Toshiba Xario (Canon Medical Systems) y un Voluson 730 Expert (GE Healthcare). El software empleado fue Prisca versión 4.0 (Siemens) con certificación de la CE. El Laboratorio Central lleva un control de calidad interno y externo.

La paciente recibe previo a realizarse el cribado información sobre el alcance y las limitaciones de la prueba y firma un consentimiento. A las pacientes con cribado combinado T21 (riesgo superior a 1/270) o T18 de alto riesgo (mayor a 1/100) se les ofrece la determinación de cariotipo fetal (vía amniocentesis o biopsia corial), dado que la prueba de ADN libre circulante no es costeada aún por nuestro sistema regional de salud pública y no se trata de un examen diagnóstico. El rango de corte viene determinado por el software empleado (Prisca, Siemens Healthcare), y es el recomendado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia⁷.

Los resultados de los marcadores séricos, riesgos bioquímicos y combinados se obtuvieron a través de los informes del cribado del primer trimestre para aneuploidías emitidos desde el laboratorio de nuestro centro. La determinaciones de PAPP-A y bHCG se obtuvieron del análisis de suero materno con un ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (Immulite 2000, Siemens Healthcare). Los cálculos de riesgos estadísticos se realizan con el software PRISCA 4.0 (Healthcare Siemens) con certificación de la CE.

Los datos recolectados para cada gestante fueron edad, grupo étnico, hábito tabáquico, existencia de diabetes, método de concepción, índice de masa corporal, edad gestacional al parto y paridad, definiendo a mujeres nulíparas como aquellas que se encontraban en su primer embarazo o mujeres cuyo parto fue precedido únicamente por embarazos que

resultaron en pérdida reproductiva (espontánea o inducida) antes de la semana 24 de gestación.

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) fue definido como alteración de la función placentaria identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o reducción de la velocidad de crecimiento con un peso fetal estimado por debajo del percentil 3. Los fetos pequeños para la edad gestacional (PEG), fueron definidos como fetos con peso por debajo del percentil 10 y Doppler umbilical normal. La calculadora utilizada para el cálculo de pesos y percentiles fue la del Hospital Clínic de Barcelona v97.x (disponible en <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>). Se definió como preeclampsia, aquella hipertensión más proteinuria significativa asociada (más de 300mg/L en 24 horas o en su defecto superior a 1gr/L en toma aislada), considerando preeclampsia precoz aquella de inicio antes de la semana 34 y tardía cuando se inició por encima de esta semana. Tomamos como pérdida reproductiva a aquellas acaecidas antes de la semana 24 de gestación, y óbitos fetales a los producidos posteriormente de esta edad gestacional. La diabetes gestacional fue definida como dos valores de glucemia alterados tras una sobrecarga oral de glucosa con 100 gramos en una gestante no diagnosticada previamente de diabetes mellitus, determinados de forma basal, a los 60,120 y 180 minutos de la toma. Siendo los valores de referencia: basal: 105 mg/dL; 60 minutos: 190 mg/dL ;120 minutos: 165 mg/dL; 180 minutos: 145 mg/dL.

Los datos fueron obtenidos a través de las historias clínicas de cada paciente a través del sistema informático de nuestro centro SAP (Walldorf, Alemania). Cada variable a estudio fue codificada e introducida en tablas Excel (Microsoft, Washington, EEUU) para su posterior análisis de regresión con SPSS 25 (IBM, Chicago) tomando como nivel de significación estadística 0,05.

Los OR e IC se extrajeron de tablas de contingencia 2X2 y test de Chi-cuadrado. Se emplearon modelos de regresión logística para ajustar los resultados dicotómicos adversos de la gestación según características demográficas clínicamente relevantes (edad, IMC, paridad, tabaquismo y TRA) o que habían mostrado relación con el desenlace en los análisis univariantes.

Se obtuvo el visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias.

RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de exclusión se obtuvo un total de 204 casos. Se tomaron como controles 1788 pacientes aleatorizadas entre las que tenían cribados de bajo riesgo. Los casos fueron 149 falsos positivos de T21 en el test combinado, 41 falsos positivos para T18, 14 pacientes fueron falso positivo para ambos resultados. El cribado de I trimestre en nuestro centro durante los años del estudio, según auditoría interna, presentó una tasa de falsos positivos del 3,2% y una sensibilidad global del 80%.

La media de edad fue de 31 años (IC95% 30,8-31,25), el 26,8% tenía más de 35 años. El IMC medio fue de 26,3 (IC 95% 26-26,5), siendo obesas (IMC>30) el 20,7%. Eran fumadoras el 16,1%, multíparas el 39,1%, el 2,9% fueron gestaciones conseguidas por TRA y el 2,1% padecían diabetes pregestacional. Las características demográficas de las pacientes de cada grupo se muestran en la Tabla 1. Los falsos positivos de T21 y T18 se asociaron significativamente a mujeres multíparas, con mayor edad y diabetes pregestacional, ANOVA $p<0,001$ (Tabla1).

La translucencia nugal (expresada en múltiplos de la mediana), estaba alterada en el 88,2% de los casos y en el 11% de los controles ($p<0,001$). La media de MoM TN de los controles fue 0,85 (IC95% 0,83-0,86) frente a 0,97 (IC95% 0,91-1,03) en los FP T 21 ($p<0,001$) y 0,91 (IC95% 0,83-0,99) en los FP T18 (p valor no significativo) y 2,9 (IC95% 2,4-3,5) en FPT21 y 18 ($p<0,001$). El MoM BhCG y MoM PAPP-A se encontraban por debajo del quinto percentil en el 7,8% de los casos frente al 2,2% de los controles ($p=0,001$).

Mediante regresión logística introduciendo la variable bioquímica, la edad y el MoM de la translucencia nugal (MoM TN), se comprobó que las pacientes con FPT21 lo son a expensas de MoM TN>2 ($p<0,001$, OR 56,1) y del riesgo bioquímico alterado ($p<0,001$, OR 1675,6). Asimismo, las pacientes que dieron FPT18 lo fueron a expensas del riesgo bioquímico alterado ($p<0,001$, OR 8,3) y los FP para ambas trisomías tenían MoM TN>2 ($p<0,001$, OR 2868) y bioquímica alterada ($p=0,025$, OR 17,3).

Mediante test de Chi-cuadrado se observó que las pacientes con FPT21 están en riesgo elevado de presentar preeclampsia, CIR, PEG, diabetes gestacional, óbito fetal y parto prematuro menor de 37 semanas frente a los controles. El FPT18 se relacionó con óbito fetal. El resultado falso positivo para ambas trisomías simultáneamente no se asoció con resultados adversos. La frecuencia de complicaciones gestacionales en cada grupo de estudio se muestra en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se observa el Odds ratio (OR), el VPP y VPN del resultado FPT21 respecto a las complicaciones con las que se relacionó de forma significativa.

Al efectuar el análisis multivariado para cada variable que de forma individual presentó asociación a FP, se obtuvo los siguientes resultados para cada una de ellas: 1) Crecimiento intrauterino restringido y Pequeño para la Edad Gestacional. Mediante análisis de regresión lineal se observó que los marcadores bioquímicos alterados y el tabaquismo se relacionaban con el CIR (ambas $p < 0,001$). Por tanto, se estudió la contribución de dichas variables al riesgo de CIR o PEG en las pacientes con FPT21 mediante regresión logística, no siendo significativo, por lo que no contribuyen al riesgo de CIR en las pacientes con FPT21. 2) Óbito fetal. El óbito fetal tuvo relación con riesgo bioquímico elevado y tabaquismo. Entre las pacientes con óbito fetal y FPT21, tras ajustar, sólo contribuyó el tabaquismo, con OR de 12,1. 3) Parto prematuro menor de 37 semanas. El parto prematuro menor de 37 semanas se relacionó con el riesgo bioquímico elevado en el análisis univariante, pero éste no se incluyó como variable explicativa en el riesgo de parto prematuro menor de 37 semanas entre las pacientes con FPT21 ($p=0,9$). 4) Diabetes gestacional. La diabetes gestacional se relacionó con riesgo bioquímico elevado, obesidad y edad materna avanzada ($p < 0,001$ en regresión logística). Estas variables no contribuyen al riesgo de diabetes gestacional entre las pacientes con FP T21. 5) Preeclampsia. La preeclampsia tuvo relación con marcadores bioquímicos elevados, pero esta variable no resultó predictora en el modelo de regresión entre FP T21 y preeclampsia.

DISCUSIÓN

Los resultados FP de T21 y T18 se relacionan con aumento de riesgo de resultados adversos obstétricos a expensas de los marcadores bioquímicos de origen placentario, ya que el ajuste por variables demográficas y clínicas sólo pone de relieve el efecto deletéreo del tabaquismo, que influye en el óbito fetal en las pacientes con FPT21.

La asociación entre bajos niveles de PAPP-A como marcador de alteración de la placentación y resultados adversos ha sido sugerida previamente por otros autores y por nuestro grupo en otras pacientes de esta cohorte^{2, 8, 9} y parece deberse al origen común placentario de estos resultados obstétricos. La frecuencia de resultados adversos en pacientes con FPT21 incluyen los atribuibles a insuficiencia placentaria, hallándose entre dos y tres veces más posibilidad de CIR, PEG, preeclampsia y óbito fetal, además de parto prematuro menor de 37 semanas y diabetes gestacional.

Para efectuar la comparación con otros estudios (Tabla 4)^{3-6, 10, 11} se encontró dificultades ante variaciones metodológicas, en aspectos como tipo de estudio, técnicas de laboratorio, softwares, criterios de inclusión y acreditación de los profesionales, entre otros. En particular, los tipos de cribado empleados por otros autores van desde el combinado de primer trimestre, el secuencial de primer y segundo trimestre, hasta la consideración de uno o más resultados positivos en el cribado integrado incluso de síndromes genéticos³. En unos casos se incluyó el estriol o la inhibina³ en los cribados bioquímicos. Los puntos de cortes para positividad del cribado también difieren o no son reportados¹¹. Recientemente se ha publicado cómo el FP del cribado de aneuploidías puede predecir la ocurrencia de feto pequeño para la edad gestacional (PEG), en una serie prospectiva en la que incluyeron valores de riesgo “intermedios” hasta 1/1000⁵. Pese a la variabilidad metodológica, en los estudios publicados, aparece recurrente la relación de FP con el óbito fetal, los retrasos del crecimiento y la preeclampsia, aunque esta última no fue incluida en todos los estudios como una variable a analizar. En nuestro estudio ajustamos por variables demográficas, en el estudio de Godbole se ajustó por edad¹¹, y en el de Yarygina por peso corporal⁵ (Tabla 4). En nuestro caso no incluimos los cribados

bioquímicos del II trimestre porque en nuestro medio la consulta de atención primaria capta al 97% de las pacientes en el primer trimestre y no es representativo el número de gestantes que no acceden al cribado combinado del II trimestre. Los rangos de corte difieren entre estudios; nosotros empleamos los que nos proporciona el software Prisca (Siemens Healthcare). Sería interesante estudiar el corte en otros niveles en futuros estudios para permitir comparaciones con otros trabajos.

El test combinado incluye el riesgo de un marcador ecográfico, la TN. En los casos de óbito fetal está descrito que la asociación de la TN a síndromes genéticos y malformativos aumenta la posibilidad de óbito fetal y pérdida reproductiva¹², en este estudio hemos excluido los casos de higromas nucales fetales. Yee describió en 2013, como las pacientes con doble cribado positivo para T21 y T18 en el primer trimestre en ausencia de aneuploidía fetal tienen mayor riesgo de óbito fetal, malformaciones, menor peso y menor edad gestacional al parto que las pacientes con cribado negativo⁶. A diferencia de nuestro estudio, incluye los síndromes malformativos que suponen hasta el 36% de sus pacientes con ambos resultados falsos positivos⁶. En nuestros casos de óbito no hubo posibilidad de estudio a posteriori, y en neonatos se descartaron las aneuploidías y malformaciones detectables al nacimiento y más comunes, no así los síndromes genéticos de aparición tardía, lo que permanece como un sesgo del estudio. En nuestro caso, el número de pacientes con ambos cribados positivos fue muy escaso tras aplicar los criterios de exclusión, lo cual limita análisis estadísticos en este subgrupo en particular de la muestra y da pie a futuras investigaciones. Otra limitación la supone la pérdida al seguimiento. Baer en 2015, publicó un estudio con 874 pacientes en el que la positividad para más de un cribado prenatal tanto en el primer como en el segundo trimestre no sólo aumenta el riesgo de cromosomopatías y síndromes malformativos, sino también de resultados perinatales adversos como pérdida reproductiva, óbito fetal, parto prematuro y fetos pequeños para la edad gestacional, coincidiendo igualmente con nosotros en la gran mayoría de resultados adversos³.

La asociación de marcadores bioquímicos con malos resultados obstétricos ha sido más ampliamente documentada que la de los falsos positivos de aneuploidía⁸. Las cifras de valor predictivo positivo obtenidas no nos permitirían modificar la práctica clínica, pero sí realizar un seguimiento personalizado a ese grupo de pacientes y emplear el ácido acetilsalicílico como profilaxis. Hipotetizamos que la generalización del test de ADN libre circulante no contingente, esto es, en primera línea, disminuiría el número de cribados de primer trimestre (se haría únicamente la ecografía morfológica), y se perdería información. Por tanto, estudios como éste apoyan el que se deba seguir realizando el análisis bioquímico y se ofrezca el test de ADN en consecuencia.

Una de las limitaciones de este estudio, además de su carácter retrospectivo, ha sido la exclusión de síndromes malformativos fetales, ya que hubieran formado parte de FP T18 al tener muchos de ellos un aumento de la translucencia nuchal; la baja frecuencia de los casos restantes no permite obtener conclusiones. Igualmente, los resultados están limitados porque no analizamos las pacientes con antecedentes de trisomía en embarazo previo, por ser evento de muy baja frecuencia. Igualmente, no hemos considerado otros puntos de corte del cribado, pero el fin era analizar el cribado tal y como lo empleamos, si puntos más bajos ofrecieran resultados significativos, se podría llegar a cambiar protocolos locales. Además, la adición de otros marcadores clínicos de primer trimestre, como el Doppler de las arterias uterinas (no estaba protocolizado en nuestro centro en el momento del estudio), hubiera mejorado la predicción del riesgo de insuficiencia placentaria añadiéndolo al análisis multivariante. Como fortaleza destacamos los criterios estrictos de inclusión, eliminando los casos de malformaciones fetales, la realización de un solo tipo de cribado, la inclusión de la diabetes gestacional y el ajuste por variables demográficas que demuestra mayoritariamente que el cribado FPT21 se comporta como factor de riesgo independiente.

CONCLUSIÓN

Los FP para el cribado de T21 y T18 del primer trimestre se relacionan en esta muestra con malos resultados obstétricos, lo que incrementaría la utilidad clínica de esta prueba para la clasificación de pacientes de alto riesgo obstétrico que podrían beneficiarse de un control individualizado de la gestación. Se requieren más estudios para verificar los resultados obtenidos en este estudio, idealmente prospectivos y controlando por variables asociadas a efectos perinatales adversos y evaluando el fenotipo de los niños al nacer.

REFERENCIAS

- 1 Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH: A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13(4): 231-237.
- 2 Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al.: First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4): 1446-1451.
- 3 Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, Flessel MC, Goldman S, Towner D, et al.: Outcomes of pregnancies with more than one positive prenatal screening result in the first or second trimester. *Prenat Diagn* 2015;35(12): 1223-31.
- 4 Carvalho-Rodrigues L: False positive results of trisomy 21 prenatal screening as a surrogate marker for adverse pregnancy outcome. *Diagnostico Prenatal* 2013;24(4): 135-140.
- 5 Yarygina TA, Bataeva RS, Benitez L, Figueras F: First-trimester prediction of small-for-gestational age in women at false-positive high and intermediate risk for aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020.
- 6 Yee LM, Valderramos SG, Pena S, Cheng YW, Bianco K: Perinatal outcomes in euploid pregnancies with 'double-positive' first trimester prenatal screening for trisomy 18 and 21. *J Perinatol* 2013;33(11): 836-840.
- 7 Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia: Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagnostico Prenatal* 2013;24(2): 57-72.
- 8 Méndez-Lorenzo Y; Alvarez de la Rosa-Rodríguez, M; Pérez-Conde, LP; Coloma, M; Padilla, AI; Troyano, JM: Marcadores séricos del primer trimestre y riesgo obstétrico en una población con alta prevalencia de obesidad. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 2017;82(2): 115-125.
- 9 Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM: Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4): 1762-1767.
- 10 Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, Flessel MC, Goldman S, Towner D, et al.: Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. *Obstet Gynecol* 2014;123(3): 603-609.
- 11 Godbole K, Kulkarni A, Kanade A, Kulkarni S, Godbole G, Wakankar A: Maternal Serum Aneuploidy Screen and Adverse Pregnancy Outcomes. *J Obstet Gynaecol India* 2016;66(Suppl 1): 141-148.
- 12 Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM: Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: what next? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(3): 355-366.

TABLAS

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas de los grupos a estudio.

VARIABLES	Total	FPT21 n=149	FPT18 n=41	FPT21y18 n=14	Controles n=1788
Edad media (IC 95%) *	31 (30,8-31,2)	35,1 (34,3-35,8)	33,2 (31,6-35,5)	35,8 (33,1-38,4)	30,6 (30,4-30,8)
IMC Media (IC 95%)	26,3 (26-26,5)	25,4 (24,6-26,2)	26,9 (25,5-23,3)	25,5 (22,5-28,5)	26,3 (26-26,6)
Fumadoras n (%)	321 (16,1%)	13 (8,7%)	8 (19,5%)	2 (14,3%)	298 (16,7%)
Técnicas de reproducción asistida n (%)	58 (2,9%)	8 (4,9%)	0	0	50 (2,8%)
Diabetes pregestacional n (%) *	41 (2,1%)	13 (8,8%)	3 (7,7%)	1 (7,1%)	24 (1,3%)
Primigestas n (%) *	1213 (60,9%)	83 (50,9%)	20 (36,4%)	5 (35,7%)	1115 (62,4%)
Marcadores bioquímicos patológicos (riesgo bioquímico >1/270)	--	92%	46,3%	21,4%	--

*p<0,001; IMC: índice de masa corporal; FPT21: falsos positivos para trisomía 21; FPT18: falsos positivos para trisomía 18; FPT21 y 18: falsos positivos para trisomías 21 y 18.

Tabla 2. Frecuencia de resultados adversos según cribado falso positivo.

Resultados Adversos n (%)	FPT21 n=149	FPT18 n=41	FPT21yT18 n=14	Controles n=1788
Crecimiento intrauterino restringido	15 (10,4%)*	3(8,3%)	1(7,1%)	67(3,8%)
Pequeño para la edad gestacional	13(9%)*	1(2,8%)	2(14,3%)	75(4,2%)
Partos prematuros <34 semanas	8(5,5%)	3 (8,6%)	0	44 (2,5%)
Partos prematuros < 37 semanas	27(18,6%)*	7(20%)	0	165(9,2%)
Preeclampsia	7 (4,9%)*	0	0	34(1,9%)
Preeclampsia precoz	3 (2,1%)	0	0	11(0,6%)
Preeclampsia tardía	4 (2,5%)	0	0	23(1,3%)
Pérdida reproductiva	6(4,1%)*	4(10%)*	0	18(1%)
Diabetes gestacional	15(14,6%)*	0	1(7,1%)	132(7,5%)

*p<0,05; FP: falso positivo

Tabla 3. Odd ratio de resultados adversos para falsos positivos de trisomía 21 (n=149) frente a controles (n=1788). Se muestra valor predictivo positivo, negativo.

Resultado perinatal adverso	OR (IC95%)	<i>p</i>	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
Óbito *	3,5(1,4-8,7)	0,01 *	4,1(1,9-8,6)	92,8(91,5-93,8)
Preeclampsia	2,6(1,17-6,1)	0,02 *	4,9(2,4-9,7)	98,1(97,4-98,7)
Preeclampsia precoz	3,5(0,9-12,7)	0,07	--	--
Preeclampsia tardía	2,3(0,7-6,5)	0,13	--	--
PEG	2,2(1,2-4,1)	0,02 *	9(5,4-14,8)	95,7(94,7-96,6)
CIR	2,8 (1,6-5,1)	0,001 *	10,4(6,4-16,5)	96,1(95,1-96,9)
Parto prematuro<34	2,2(1,03-4,8)	0,05	--	--
Parto prematuro<37	2,2(1,4-3,4)	0,001 *	18,6(13,1-25,7)	90,6(89,2-91,9)
Diabetes gestacional	2,1(1,2-3,7)	0,01 *	14,6(9-22,6)	92,6(91,3-93,7)

**p*: Significación estadística en test de Pearson Chi-Square; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IC: Intervalo de confianza; CIR: Crecimiento intrauterino retardado; PEG: Pequeño para la edad gestacional. ** Ajustada por tabaquismo

Tabla 4. Resumen de estudios previos publicados.

Autor, año	Casos analizados/Tipo de estudio	Cribados estudiados Punto de corte	Asociación
Carvalho-Rodrigues ⁴ , 2013	179/Casos y controles	1. Combinado del I trimestre (PaPP-A, bHCG, TN) 2. Bioquímico del I trimestre (PaPP-A, bHCG)	No encontraron asociación con cribado de primer trimestre
Yee ⁶ , 2013	30/Casos y controles	1. Combinado del I trimestre (PaPP-A, bHCG, TN) 1/300 para T21 1/50 para T18	Falsos positivos simultáneos para T21 y T18: -Óbito fetal -Malformaciones
Baer ⁹ , 2014	9051/Casos y controles	1. Integrado I trimestre (PaPP-A, bHCG, TN) 2. Integrado del II trimestre (AFP, bHCG, estriol, inhibina-A) 3. Smith-Lemli-Opitz 1/100 para T21; 1/50 para T18 1/200 para T21 y 1/100 para T18 en segundo trimestre	Positivas en todos los tests: -Desprendimiento de placenta -Preeclampsia -Prematuro < 37 -PEG
Baer ³ , 2015	874/Cohorte retrospectiva	1. Integrado del I trimestre (PaPP-A, bHCG, TN) 2. Bioquímico del II trimestre 3. Smith-Lemli-Opitz 1/100 para T21; 1/50 para T18 1/200 para T21 y 1/100 para T18 en segundo trimestre	Positivos en más de un test, con: -Malformaciones -Aneuploidías -Óbito fetal -Prematuridad -PEG
Godbole ¹⁰ , 2016	189/Casos y controles	1. Combinado del I trimestre (PaPP-A, bHCG, TN) 2. Bioquímico del I trimestre (PaPP-A, bHCG)	Falsos positivos con: -Bajo peso al nacer -Prematuridad

Yarygina ⁵ , 2020	191/Cohorte prospectiva	1. Combinado del I trimestre (PaPP-A, bHCG, TN) >1/1000 para T21	-PEG
Presente estudio	204/Casos y controles	1. Combinado del I trimestre (PaPP-A, bHCG, TN) 1/270 para T21 y 1/100 para T18	Falsos positivos con: -CIR, PEG -Preeclampsia -Prematuro < 37 -Óbito fetal -Diabetes gestacional
