# Cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías en cromosomas 21, 18, 13 y sexuales

## Non-invasive prenatal testing using fetal DNA in maternal blood as first-line test for the detection of trisomies 21, 18, 13 and sex chromosomes aneuploidies

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación

Gobierno de Canarias

# Cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías en cromosomas 21, 18, 13 y sexuales

## Non-invasive prenatal testing using fetal DNA in maternal blood as first-line test for the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13 and sex chromosomes

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Gobierno de Canarias

LINERTOVÁ R.

Cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías en cromosomas 21, 18, 13 y sexuales / Linertová R. [*et al.*]. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 345 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS).

NIPO: 133-26-135-3

1. Cribado prenatal 2. Test prenatal no invasivo universal 3. Trisomías 4. Aneuploidías en cromosomas sexuales 5. Revisión sistemática 6. Coste-efectividad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. III. Ministerio de Sanidad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de abril de 2025

Para citar este informe:
Linertová R, del Pino Sedeño T, Hernández Yumar A, Torres Castaño A, Herrera Ramos E, Abrante Luis A, Arnal Artiaga L, Cazaña Pérez V, Capafons Sosa JI, López Mujica X, González de León B, Pérez Celis A, Alvarez de la Rosa Rodríguez M, Ramallo Fariña Y, García Pérez L. Cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías en cromosomas 21, 18, 13 y sexuales. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2026. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Gobierno de Canarias

# Índice

**RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO** **15**

**PLAIN LANGUAGE SUMMARY** **17**

**RESUMEN** **18**

**SUMMARY** **26**

**I. INTRODUCCIÓN** **33**

I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología 33

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología 35

I.3. Justificación 37

**II. OBJETIVOS** **39**

II.1. Objetivo general 39

II.2. Objetivos específicos 39

II.3. Alcance 40

II.3.1. Aspectos cubiertos 40

II.3.2. Aspectos no cubiertos 40

II.3.3. Usuarios 40

II.4. Preguntas de investigación 41

**III. METODOLOGÍA** **42**

III.1. Efectividad y seguridad 42

III.1.1. Criterios de selección de estudios 43

III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda 44

III.1.3. Proceso de selección de estudios 46

III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo 46

III.1.5. Proceso de extracción de datos 47

III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos 48

III.2. Coste-efectividad 49

III.2.1. Criterios de selección de estudios 49

III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda 50

III.2.3. Proceso de selección de estudios 51

III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica 51
III.2.5. Extracción de datos 51
III.2.6. Síntesis de los datos 52
III.3. Análisis económico 52
III.3.1. Evaluación económica 52
III.3.2. Análisis de impacto presupuestario 63
III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales 65
III.4.1. Alcance de la revisión 66
III.4.2. Criterios de selección de estudios 67
III.4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda 68
III.4.4. Proceso de selección de estudios 69
III.4.5. Evaluación de la calidad metodológica 69
III.4.6. Extracción de datos 70
III.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares 70
III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe 70
III.5.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares 71
III.6. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones 72
III.7. Estimación de fecha de actualización del informe 74
III.8. Participación de los grupos de interés 76
III.8.1. Participación de pacientes 76
III.8.2. Participación de los profesionales sanitarios 76
III.8.3. Participación de la industria 77
III.8.4. Revisión externa 77

**IV. RESULTADOS 79**

IV.1. Efectividad, seguridad 79
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica 79
IV.1.2. Características de los estudios 82
IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos 125
IV.1.4. Descripción y análisis de resultados 132
IV.1.5. Evaluación de la calidad de la evidencia 146

IV.2. Coste-efectividad 146
IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica 146
IV.2.2. Características y resultados de los estudios incluidos 148
IV.2.3. Resultados de la RS de evaluaciones económicas previa 158
IV.2.4. Valoración de la calidad metodológica y transferibilidad 159
IV.3. Análisis económico 160
IV.3.1. Evaluación económica 160
IV.3.2. Análisis del impacto presupuestario 178
IV.4. Aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes 181
IV.4.1. Características de los estudios incluidos 183
IV.4.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos 201
IV.4.3. Aceptabilidad de la NIPT para ACS 202
IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares 210
IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación 210
IV.5.2. Medidas de resultados estándares 211

**V. DISCUSIÓN 213**
V.1. Efectividad y seguridad 213
V.2. Coste-efectividad 216
V.3. Consideraciones éticas 219
V.4. Consideraciones finales 222
V.5. Criterios para la toma de decisiones 223

**VI. CONCLUSIONES 230**

**CONTRIBUCIÓN DE LOS/AS AUTORES/AS, COLABORADORES/AS EXPERTOS/AS, REPRESENTANTES DE PACIENTES Y REVISORES/AS EXTERNOS/AS 234**

**DECLARACIÓN DE INTERESES 238**

**DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL 238**

**REFERENCIAS 239**

**ANEXOS** **262**

Anexo 1. Estrategias de búsqueda 262

Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos 287

Anexo 3. Algoritmo para la realización del análisis de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales 289

Anexo 4. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, legales, organizativos y sociales 290

Anexo 5. Estimación de la fecha de actualización del informe 295

Anexo 6. Estudios excluidos 296

Anexo 7. Resumen de los resultados del metaanálisis 316

Anexo 8. Perfiles de evidencia GRADE 319

Anexo 9. Valoración de la calidad metodológica de la revisión sistemática de evaluaciones económicas hasta 2016 329

Anexo 10. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas 331

Anexo 11. Revisiones del informe 334

# Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios. Efectividad y seguridad..... 43
Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Revisión de efectividad y seguridad..... 45
Tabla 3. Parámetros para el cálculo de la población diana del AIP ..... 64
Tabla 4. Criterios de selección (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)..... 67
Tabla 5.Bases de datos electrónicas consultadas: aspectos éticos, legales, organizativos y sociales..... 69
Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares..... 71
Tabla 7. Determinantes de la calidad de la evidencia ..... 73
Tabla 8. Niveles de calidad de la evidencia..... 74
Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad..... 84
Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad..... 116
Tabla 11. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2..... 125
Tabla 12. Parámetros de exactitud del cribado universal detección de T13..... 132
Tabla 13. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T18..... 135
Tabla 14. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T21..... 138
Tabla 15. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de las ACS..... 142
Tabla 16. Parámetros de exactitud del cribado contingente para la detección de las ACS ..... 144
Tabla 17. Características de los estudios económicos incluidos..... 149
Tabla 18. Resultados de los estudios económicos incluidos..... 155
Tabla 19. Probabilidades de ocurrencia y rendimiento diagnóstico de las pruebas..... 161

Tabla 20. Uso de recursos y costes unitarios ..... 165
Tabla 21. Resultados del caso base (para una cohorte de 274 979 embarazos) ..... 169
Tabla 22. Resultados adicionales del caso base (para una cohorte de 274 979 embarazos) ..... 171
Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico (para una cohorte de 274 979 embarazos) ..... 173
Tabla 24. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (para una cohorte de 274 979 embarazos) ..... 177
Tabla 25. Población diana (mujeres embarazadas que participan en el CCPT) del AIP ..... 178
Tabla 26. Resultados del AIP ..... 180
Tabla 27. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas: aspectos éticos, legales, organizativos y sociales ..... 181
Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales) ..... 185

# Índice de figuras

Figura 1. Estructura del árbol de decisión para el procedimiento diagnóstico mediante cribado contingente ..... 55
Figura 2. Estructura del árbol de decisión para el procedimiento diagnóstico mediante cribado universal ..... 56
Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Efectividad y seguridad ..... 81
Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos para el cribado universal de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales. QUADAS 2 ..... 130
Figura 5. Resumen del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos para el cribado contingente de las ACS. QUADAS 2 ..... 131
Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Coste-efectividad ..... 147
Figura 7. Plano coste-efectividad incremental: estrategias evaluadas (CCE, CUB y CUE) vs. estrategia actual (CCB) ..... 178
Figura 8. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Aspectos éticos, legales, organizativos y sociales ..... 182

# Siglas y acrónimos

| | |
|---|---|
| ADN-lc | Test de ADN libre circulante |
| ACE | Análisis coste-efectividad |
| ACMG | Colegio Americano de Genética y Genómica Médica, (*American College of Medical Genetics and Genomics)* |
| ACS | Anomalías en los cromosomas sexuales |
| AIP | Análisis de impacto presupuestario |
| Beta-hCG | Fracción ß libre de la gonadotropina coriónica |
| BVC | Biopsia de vellosidades coriales |
| CAD | Dólar canadiense |
| CC. AA. | Comunidades Autónomas |
| CCB | Cribado contingente básico (T21, T18, T13) |
| CCE | Cribado contingente extendido (T21, T18, T13, ACS) |
| CCPT | Cribado combinado del primer trimestre |
| cffDNA | Análisis de ADN fetal libre de células |
| CPAF | Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación |
| CUB | Cribado universal básico (T21, T18, T13) |
| CUE | Cribado universal extendido (T21, T18, T13, ACS) |
| DE | Desviación estándar |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EE. UU. | Estados Unidos de América |
| ETS | Evaluación de tecnología sanitaria |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment |
| FISH | Hibridación in situ con fluorescencia |
| FN | Falsos negativos |
| FP | Falsos positivos |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation |
| IC | Intervalo de confianza |
| INE | Instituto Nacional de Estadística |

| | |
|---|---|
| IPC | Índice de Precios de Consumo |
| IVE | Interrupción voluntaria del embarazo |
| LR+ | Cociente de probabilidad positivo |
| LR- | Cociente de probabilidad negativo |
| MIM | *Mendelian Inheritance in Man* |
| MPS | Secuenciación masiva en paralelo por sus siglas en inglés *Massively parallel sequencing* |
| MPSS | *Massively parallel signature sequencing* |
| N | Tamaño muestral |
| NIH | *National Institutes of Health* |
| NIPS | Cribado prenatal no invasivo por sus siglas en inglés *(non-invasive prenatal screening)*, nombre por el que se conoce al cribado mediante análisis de fragmentos de ADN libre circulante en plasma materno |
| NIPT | Prueba prenatal no invasiva por sus siglas en inglés (*non-invasive prenatal test*), nombre por el que se conoce la prueba de cribado consistente en análisis de fragmentos de ADN libre circulante en plasma materno |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PAPP-A | Proteína plasmática A asociada al embarazo |
| QF-PCR | Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa fluorescente, del inglés |
| RCEI | Ratio coste-efectividad incremental |
| RedETS | Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud |
| RS | Revisión sistemática |
| SESCS | Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud |
| SNP | Polimorfismos de un solo nucleótido |
| SNS | Sistema Nacional de Salud |
| T13 | Trisomía del cromosoma 13 (Síndrome de Patau) |
| T18 | Trisomía del cromosoma 18 (Síndrome de Edwards) |
| T21 | Trisomía del cromosoma 21 (Síndrome de Down) |
| TN | Translucencia nucal |

| | |
|---|---|
| USD | Dólar estadounidense |
| VN | Verdaderos negativos |
| VP | Verdaderos positivos |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| VPP | Valor predictivo positivo |
| WGS | Whole genome sequencing |

# Resumen en lenguaje no especializado

La prueba prenatal no invasiva (NIPT) es un análisis en sangre de la madre que permite estimar si el feto tiene algunas alteraciones en el número de cromosomas. Las alteraciones más frecuentes son: síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), síndrome de Edwards (trisomía 18), síndrome de Patau (trisomía 13), y alteraciones de los cromosomas sexuales (cambios en el número de los cromosomas X o Y). Detectar estas alteraciones durante el embarazo puede ayudar a las familias a recibir información y apoyo adecuados y a tomar decisiones informadas. Actualmente, la mayoría de las Comunidades Autónomas ofrece la NIPT para detectar estas trisomías en mujeres de mayor riesgo.

Este informe analiza si sería beneficioso ampliar el uso de la NIPT a todas las embarazadas, e incluir en la prueba también las alteraciones de los cromosomas sexuales. Para ello se realizaron varias revisiones sistemáticas de estudios científicos, y se compararon los costes y beneficios.

Los estudios disponibles muestran que la NIPT es muy precisa para detectar las trisomías frecuentes. Cuando la prueba se utiliza para detectar alteraciones de los cromosomas sexuales, también identifica la mayoría de los casos, pero aumenta el número de resultados positivos en fetos que finalmente no tienen la alteración.

Ofrecer la NIPT a todas las embarazadas permitiría detectar más casos pero a un coste elevado para el sistema sanitario público. Además, confirmar todos los casos implicaría la realización de más pruebas invasivas, como la amniocentesis, que pueden conllevar cierto riesgo de pérdida del embarazo. Si la NIPT se ofreciera sólo a mujeres con mayor riesgo, pero se incluyeran las alteraciones de los cromosomas sexuales, se detectarían algunos casos más que ahora pero con un impacto económico mucho menor.

Detectar las alteraciones de los cromosomas sexuales plantea retos éticos y sociales importantes. Recibir el diagnóstico durante el embarazo puede tener un impacto emocional relevante. Por ello, es fundamental que las mujeres embarazadas y sus familias reciban una información clara y que tengan acceso al asesoramiento genético especializado.

En conclusión, la NIPT es una herramienta útil y precisa, pero la decisión de ampliar su uso debe tener en cuenta también el coste y los

aspectos éticos y organizativos, así como las preferencias de las mujeres y sus familias.

# Plain language summary

Non-invasive prenatal testing (NIPT) is a blood test performed on the pregnant woman that makes it possible to estimate whether the fetus has certain abnormalities in the number of chromosomes. The most common abnormalities are Down syndrome (trisomy 21), Edwards syndrome (trisomy 18), Patau syndrome (trisomy 13), and abnormalities of the sex chromosomes (changes in the X or Y chromosomes). Detecting these abnormalities during pregnancy can help families receive appropriate information and support and make informed decisions. Currently, most Autonomous Communities offer NIPT to detect these trisomies in women at higher risk.

This report analyses whether it would be beneficial to expand the use of NIPT to all pregnant women and to also include abnormalities of the sex chromosomes in the test. To this end, several systematic reviews of scientific studies were carried out, and costs and benefits were compared.

The available studies show that NIPT is very accurate for detecting common trisomies. When the test is used to detect sex chromosome abnormalities, it also identifies most cases, but it increases the number of positive results in fetuses that ultimately do not have the abnormality.

Offering NIPT to all pregnant women would allow more cases to be detected, but at a high cost for the public healthcare system. Furthermore, confirming all cases would involve performing more invasive tests, such as amniocentesis, which may carry some risk of pregnancy loss. If NIPT were offered only to women at higher risk, but sex chromosome abnormalities were included, some additional cases would be detected compared with current practice, but with a much lower economic impact.

Detecting sex chromosome abnormalities raises important ethical and social challenges. Receiving the diagnosis during pregnancy can have a significant emotional impact. For this reason, it is essential that pregnant women and their families receive clear information and have access to specialised genetic counselling.

In conclusion, NIPT is a useful and accurate tool, but decisions about expanding its use must also take into account costs, ethical and organisational aspects, as well as the preferences of women and their families.

# Resumen


## Introducción

El diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas permite detectar precozmente posibles defectos congénitos en el feto, con el objetivo de proporcionar asesoramiento genético a las madres y padres. La aneuploidía más común es el síndrome de Down causado por la trisomía del cromosoma 21 (T21), con una prevalencia de 1 en cada 700 nacimientos. Otras trisomías comunes son la trisomía del cromosoma 18 (T18) que causa el síndrome de Edwards, y la trisomía del cromosoma 13 (T13) que causa el síndrome de Patau, con una prevalencia combinada de aproximadamente 1 por cada 1800 nacimientos. El desequilibrio en el número de cromosomas X y/o Y se traduce en la aparición de aneuploidías en cromosomas sexuales (ACS), con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 500 nacimientos.

La prueba prenatal no invasiva (NIPT) es una tecnología de cribado diseñada para detectar anomalías cromosómicas en el feto durante el embarazo, mediante el análisis de ADN libre circulante en plasma materno. En España, la NIPT para detectar las T21, T18 y T13 se ofrece a mujeres embarazadas con resultados positivos en las pruebas de cribado combinadas (NIPT contingente).

Existe incertidumbre acerca de los efectos de la NIPT como prueba universal en la detección de las anomalías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS.

## Objetivos

**Objetivo general:**

Evaluar los efectos de la incorporación de la NIPT como prueba universal en la detección precoz de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS.

**Objetivos específicos:**

- Evaluar la seguridad y efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS.

- Revisar el coste-efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS.

- Evaluar el coste-efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS, frente a la práctica habitual, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) y estimar su impacto presupuestario.

- Describir los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales, relacionados con el uso de la NIPT en la detección de las ACS.

- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares.

# Metodología

### Revisión sistemática de efectividad y seguridad

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura publicada hasta junio de 2025 en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase y CENTRAL. La estrategia de búsqueda desarrollada incluyó vocabulario controlado y términos libres. Se complementó la búsqueda con el examen manual del listado bibliográfico de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias previos localizados. Además, se creó un servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas.

Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés o español que evaluaran la efectividad y seguridad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales; y como prueba contingente en la detección de las ACS. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En su defecto, se consideraron los ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA) y los estudios observacionales con grupo control. En caso de ausencia adicional de esta evidencia, se realizó una evaluación únicamente de la validez diagnóstica de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como como prueba contingente en la detección de las ACS.

Las medidas de resultado principales fueron: cambio en la estratificación del paciente, amniocentesis o biopsias coriales evitadas, la morbilidad de la gestante y la muerte fetal. En caso de tener que recurrir

a estudios de rendimiento diagnóstico, las medidas de resultado requeridas fueron las de rendimiento y exactitud diagnóstica.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA y los ECnA se consideró utilizar las herramientas RoB-2 o ROBINS-I. Finalmente, los estudios de validez diagnóstica fueron evaluados con QUADAS-2, respectivamente.

Se realizó síntesis cuantitativa de los resultados mediante metaanálisis y se evaluó el riesgo de sesgo de publicación usando el programa estadístico STATA en su versión 17.

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

**Revisión sistemática de coste-efectividad**

Se realizó una RS de evaluaciones económicas completas, publicadas entre enero 2016 y junio 2025, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase y CEA registry. Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés o español que evaluaran el coste-efectividad de una estrategia de cribado que incluyera la NIPT como prueba universal para la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 o sexuales, o como prueba contingente para las ACS. Los comparadores fueron la NIPT contingente para T21, 18 y 13, o estrategias de cribado que no incluya NIPT. Se excluyeron estudios que evaluaron la detección de solamente una de las trisomías. Los estudios tenían que informar de número de casos detectados y del coste de cada alternativa en comparación o de los valores de las ratios de coste-efectividad incremental (RCEI).

La evaluación de la calidad metodológica fue realizada mediante el instrumento de Drummond *et al.* La síntesis de los estudios de coste-efectividad es únicamente narrativa.

**Evaluación económica**

Se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon casos correctamente detectados de aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales y costes de cuatro estrategias de cribado prenatal: 1) el cribado prenatal actual (NIPT contingente básico de T21, T18 y T13); 2) NIPT contingente extendido, que incluye además las ACS; 3) NIPT universal básico de T21, T18 y T13; y 4) NIPT universal extendido, que incluye además las ACS.

El análisis se realizó para una cohorte de 274 979 mujeres embarazadas, desde la perspectiva del SNS, con un horizonte temporal

de corto plazo, hasta la terminación del embarazo. Los costes se expresaron en euros de 2025. El coste de la NIPT fue establecido en 300 € y para su realización en las estrategias contingentes se consideró el valor de corte para el riesgo de anomalías autosómicas en los resultados del CCPT entre 1/270 y 1/50 (intervalo de riesgo alto). Se estimó la RCEI en términos del coste por un caso adicional correctamente detectado. Complementariamente se valoraron otras medidas de resultado como pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y un análisis de sensibilidad probabilístico.

**Análisis de impacto presupuestario**

Se realizó una estimación del impacto presupuestario anual y a los 5 años (2025-2029) que supondría la incorporación de la NIPT, como prueba contingente extensa o como prueba universal, en el programa de cribado prenatal en España, para mujeres embarazadas que participan en el cribado combinado del primer trimestre (CCPT) en el SNS. Se estimó el impacto presupuestario neto para todo el territorio nacional, así como para cada una de las CC.AA. y para varios escenarios en función del precio de la NIPT, del porcentaje de embarazos seguidos en la sanidad pública y de la tasa de participación.

**Análisis de aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes**

Se realizó una RS para sintetizar la evidencia cualitativa acerca de la NIPT para detectar ACS. La búsqueda se llevó a cabo en MEDLINE, Embase, y Cochrane Library (CENTRAL). Se incluyeron estudios cualitativos, así como estudios mixtos que informan los resultados cualitativos por separado. Se incluyeron estudios escritos en español e inglés publicados en los últimos 10 años. Las medidas de resultados fueron la aceptabilidad, factibilidad, equidad y aspectos éticos, legales, organizativos y sociales.

# Resultados

**Efectividad y seguridad**

No se identificaron ECA, ECnA ni estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control, por lo que los estudios incluidos se restringen a estudios de rendimiento diagnóstico.

Se seleccionaron 82 estudios de rendimiento diagnóstico, con un total de 2 254 986 gestantes reclutadas. De ellos, 63 estudios aportaron datos sobre el rendimiento diagnóstico de la NIPT universal de las T21, 58 estudios evaluaron el rendimiento de la NIPT universal de las T18 y T13, 35 estudios analizaron el rendimiento de la NIPT universal de las ACS, y 14 estudios evaluaron la NIPT contingente de las ACS. En conjunto, el riesgo de sesgo global fue considerado alto en una proporción relevante de los estudios.

Para la detección de la T21 (N=1 762 087 gestantes), la NIPT universal mostró una sensibilidad del 98.70% y una especificidad del 99.96%. En términos absolutos, aproximadamente cuatro gestantes con T21 por cada 100 000 cribadas podrían recibir un resultado falsamente negativo, mientras que alrededor de 40 gestantes sin T21 por cada 100 000 podrían obtener un resultado falsamente positivo (certeza de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).

Para la detección de la T18 (N=1 558 466 gestantes), el resultado mostró una sensibilidad del 98.03% y una especificidad del 99.96%. En términos absolutos, aproximadamente dos gestantes con T18 por cada 100 000 cribadas podrían recibir un resultado falsamente negativo, mientras que alrededor de 40 gestantes sin T18 por cada 100 000 podrían obtener un resultado falsamente positivo (certeza de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).

La NIPT universal para la detección de la T13 (N=1 539 860 gestantes) presentó una sensibilidad del 99.54% y una especificidad del 99.96%. En términos absolutos, prácticamente ninguna de cada 100 000 gestantes con aneuploidía podría ser clasificada incorrectamente como no afectadas, mientras que alrededor de 40 gestantes sin T13 por cada 100 000 cribadas podrían recibir un resultado falsamente positivo. No obstante, la certeza de la evidencia es muy baja (⊕⊖⊖⊖).

Para la detección de las ACS (N=793 316 gestantes), la NIPT universal mostró una sensibilidad del 99.78% y una especificidad del 99.73%. En términos absolutos, aproximadamente una gestante con ACS por cada 100 000 cribadas podría recibir un resultado falsamente negativo, mientras que alrededor de 269 gestantes sin aneuploidía por cada 100 000 podrían obtener un resultado falsamente positivo (certeza de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).

Para la detección de las ACS en el contexto de cribado contingente (N=81 072 gestantes), la NIPT mostró una sensibilidad del 97.89% y una especificidad del 99.52%. En términos absolutos, aproximadamente 17 gestantes con ACS por cada 100 000 cribadas podrían recibir un resultado falsamente negativo, mientras que alrededor de 476 gestantes

sin aneuploidía por cada 100 000 podrían obtener un resultado falsamente positivo. No obstante, la certeza de la evidencia es muy baja (⊕⊖⊖⊖).

**Estudios de coste-efectividad**

La evidencia sobre el coste-efectividad de la NIPT procede de seis evaluaciones económicas completas con una calidad metodológica variable.

La NIPT universal de las T21, T18 y T13, en comparación con NIPT contingente, detecta más casos de trisomías comunes, pero a un coste elevado, por lo que la estrategia universal no resulta coste-efectiva en la mayoría de los estudios publicados. Además, la estrategia universal conlleva más pérdidas fetales relacionadas con los procedimientos invasivos que la NIPT contingente.

La ampliación de las aneuploidías cribadas a las ACS, dentro de la estrategia de la NIPT universal, mejora la ratio de coste-efectividad de la NIPT universal, aunque no llega a ser la estrategia óptima en comparación con la NIPT contingente. No hay evidencia sobre la ampliación del cribado a las ACS dentro de la estrategia de la NIPT contingente.

Los resultados de coste-efectividad del cribado universal dependen en gran medida del coste de la NIPT, el grado de participación de las mujeres embarazadas en el programa del cribado y del rendimiento de la NIPT.

**Evaluación económica**

La evaluación económica *de novo* determinó que las tres estrategias evaluadas (NIPT contingente extendido, NIPT universal básico y extendido) detectan más casos de aneuploidías que el cribado actual (NIPT contingente básico); en un año, el cribado contingente extendido detectaría 34 casos más, el cribado universal básico 649 casos más y el cribado universal extendido 1086 casos más que el cribado contingente básico. Sin embargo, las tres estrategias también conllevan más pruebas invasivas y consecutivamente más pérdidas fetales relacionadas con estos procedimientos.

Las tres estrategias evaluadas tienen un mayor coste que el cribado actual. El cribado contingente extendido tiene la mejor ratio de coste-efectividad (2568 € por caso adicional correctamente detectado), mientras que las RCEI de las estrategias universales ascienden a 119 588 € y 72 661 € por caso adicional detectado correctamente (NIPT universal básico y extendido, respectivamente). Los resultados de coste-

efectividad son sensibles al coste de la NIPT y a su rendimiento diagnóstico.

**Impacto presupuestario**

El impacto presupuestario neto anual puede variar entre 87 000 (NIPT contingente extendido) y 78-79 millones de euros (NIPT universal básico o extendido) adicionales para el SNS. Estos valores son sensibles a las variaciones en la población diana.

**Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes**

La síntesis cualitativa de 16 estudios pone de manifiesto que la NIPT es una tecnología ampliamente aceptada y técnicamente viable, pero la inclusión de ACS introduce desafíos que la diferencian cualitativamente del cribado de las trisomías más comunes. En el caso de las ACS, la aceptabilidad es más ambivalente y el potencial de daño psicosocial en las mujeres que se someten a la prueba con esa finalidad es mayor.

La implementación de la NIPT con detección de ACS requiere recursos, formación y circuitos asistenciales que actualmente no están garantizados en nuestro sistema sanitario. Sin una inversión explícita en consejo genético y en la estandarización de la oferta, la ampliación de la prueba puede ser poco factible organizativamente y éticamente problemática.

Desde una perspectiva ética y de justicia social, la expansión del cribado prenatal a las ACS exige una reflexión explícita sobre los límites de la tecnología, la protección de la autonomía informada y la equidad en el acceso, considerando dimensiones económicas, geográficas e informativas. La evaluación de la NIPT para detectar las trisomías comunes y ACS no puede centrarse únicamente en la precisión diagnóstica y el coste-efectividad, sino que debe incorporar de forma central los impactos sociales y éticos asociados a su uso.

# Conclusiones

- La NIPT universal podría presentar una sensibilidad del 98.70% para el cribado de T21, del 98.03% para el cribado de T18 y del 99.54% para el cribado de T13; y una especificidad del 99,96% para el cribado de cada una de las tres trisomías. La certeza de la evidencia es baja o muy baja.

- La NIPT universal de las ACS podría tener una sensibilidad y especificidad de más de 99.7%, y la NIPT contingente de las ACS una sensibilidad y especificidad de 97.89%. La certeza de la evidencia es muy baja.
- La NIPT universal detecta más casos que la NIPT contingente, pero a un coste elevado. En España, el impacto presupuestario neto anual sería de 78-79 millones de euros.
- En el contexto de España, el cribado con NIPT contingente extendido de T21, T18, T13 y ACS podría ser una estrategia coste-efectiva en comparación con el cribado actual. El impacto presupuestario neto anual sería de, aproximadamente, 87 000 €.
- La inclusión de ACS en el cribado prenatal introduce nuevos desafíos para la organización del consejo genético y para la percepción y toma de decisiones informadas de mujeres y profesionales, así como para la ética y justicia social.

# Summary

## Introduction

Prenatal diagnosis makes it possible to detect potential congenital conditions in the fetus at an early stage, with the aim of providing genetic counselling to expectant mothers and fathers. The most common aneuploidy is Down syndrome, caused by trisomy 21 (T21), with a prevalence of 1 in every 700 births. Other common trisomies are trisomy 18 (T18), which causes Edwards syndrome, and trisomy 13 (T13), which causes Patau syndrome, with a combined prevalence of approximately 1 in 1,800 births. An imbalance in the number of X and/or Y chromosomes leads to sex chromosome aneuploidies (SCAs), with an incidence of approximately 1 in 500 births.

Non-invasive prenatal testing (NIPT) is a screening technology designed to detect fetal chromosomal abnormalities during pregnancy by analysing cell-free DNA circulating in maternal plasma. In Spain, NIPT for the detection of T21, T18 and T13 is offered to pregnant women with positive results in combined screening tests as a second-tier test.

There is uncertainty regarding the effects of using NIPT as a first-tier test for the detection of abnormalities of chromosomes 21, 18, 13 and the sex chromosomes, as well as its use as a second-tier test for SCAs.

## Objectives

**General objective:**

To evaluate the effects of incorporating NIPT as a first-tier test in the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, and sex chromosomes, as well as a second-tier test for SCAs.

**Specific objectives:**

- To evaluate the efficacy and effectiveness of NIPT as a first-tier test in the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, and sex chromosomes, as well as a second-tier test for SCAs.
- To review the cost-effectiveness of NIPT as a first-tier test in the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, and sex chromosomes, as well as a second-tier test for SCAs.

- To assess the cost-effectiveness of NIPT as a first-tier test in the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, and sex chromosomes, as well as a second-tier test for SCAs, compared with current practice, from the perspective of the National Health System (NHS), and to estimate its budget impact.
- To describe the ethical, legal, organizational, and social aspects related to the use of NIPT in the detection of SCAs.
- To identify research needs and standard outcome measures.

# Methodology

### Systematic review of effectiveness and safety

A systematic review (SR) of the literature published up to June 2025 was conducted in the following databases: MEDLINE, Embase, and CENTRAL. The comprehensive search strategy developed included controlled vocabulary and free terms. The search was complemented by manual examination of the bibliographic lists of previously identified Health Technology Assessment reports. In addition, an alert service for new publications was created in the consulted electronic databases. Original studies published in English or Spanish that evaluated the effectiveness and safety of NIPT as a first-tier test in the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, and sex chromosomes, and as a second-tier test in the detection of SCAs were selected. Randomized controlled trials (RCTs) were selected. In their absence, non-randomized clinical trials (NRCTs) and observational studies with a control group were considered. In the additional absence of this evidence, an evaluation was carried out solely of the diagnostic validity of NIPT as a first-tier test in the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, and sex chromosomes, as well as a second-tier test in the detection of SCAs. The main outcome measures were change in patient stratification, avoided amniocenteses or chorionic villus biopsies, maternal morbidity, and prenatal mortality. If it was necessary to resort to diagnostic performance studies, the required outcome measures were diagnostic performance and accuracy.

To assess the risk of bias of RCTs and NRCTs, the RoB-2 or ROBINS-I tools were considered. Finally, diagnostic validity studies were evaluated with QUADAS-2, respectively.

A quantitative synthesis of the results was carried out through meta-analysis, and the risk of publication bias was evaluated using the statistical program STATA version 17.

The assessment of the quality of the evidence was carried out following the methodology of the international working group Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

**Systematic review of cost-effectiveness**

An SR of full economic evaluations published between January 2016 and June 2025 was conducted in the following databases: Ovid MEDLINE, Embase, and the CEA registry. Original studies published in English or Spanish that evaluated the cost-effectiveness of a screening strategy that includes NIPT as a first-tier test for the detection of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, or sex chromosomes were selected. The comparators were NIPT as a second-tier test for T21, T18 and T13, or screening strategies that did not include NIPT. Studies that evaluated the detection of only one of the trisomies were excluded. The studies had to report detected cases and the cost of each alternative in comparison or the values of the incremental cost-effectiveness ratios (ICERs).

The assessment of methodological quality was carried out using the instrument by Drummond *et al.* The synthesis of the cost-effectiveness studies is purely narrative.

**Economic evaluation**

A full economic evaluation was carried out in which correctly detected cases of aneuploidies in chromosomes 21, 18, 13, and sex chromosomes and the costs of four prenatal screening strategies were compared: 1) current prenatal screening (NIPT as a second-tier test for T21, T18, and T13); 2) extended NIPT as a second-tier test, which also includes SCAs; 3) basic NIPT as a first-tier test for T21, T18, and T13; 4) extended NIPT as a first-tier test, which also includes SCAs.

The analysis was performed for a cohort of 274,979 pregnant women, from the perspective of the NHS, with a short-term time horizon up to the termination of pregnancy. The cost of NIPT was set at €300 and for the second-tier strategies the cutoff value for the risk of autosomal abnormalities in the first trimester screening was considered between 1/270 and 1/50. Costs were expressed in 2025 euros. The ICER was estimated in terms of cost per additional correctly detected case. Additionally, other outcome measures such as involuntary fetal losses associated with invasive tests were assessed. Deterministic sensitivity analyses and a probabilistic sensitivity analysis were performed.

### Budget impact analysis

An estimate was made of the annual and 5-year (2025–2029) budget impact that the incorporation of NIPT as a first-tier test would entail in the prenatal screening program in Spain for pregnant women who participate in first-trimester combined screening in the public health system. The net budget impact was estimated for the entire national territory, as well as for each Autonomous Community and for several scenarios depending on the price of NIPT, the percentage of pregnancies followed in the public health system, and the participation rate.

### Analysis of ethical, social, legal, organizational, and patient-related aspects

An SR was conducted to synthesize qualitative evidence regarding NIPT to detect SCAs. The search was carried out in MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library (CENTRAL). Qualitative studies, as well as mixed-methods studies that reported qualitative results separately, were included. Studies written in Spanish and English and published in the last 10 years were included. Outcome measures were acceptability, feasibility, equity, and ethical, legal, organizational, and social aspects.

## Results

### Effectiveness and safety

No RCTs, NRCTs, or prospective longitudinal observational studies with a control group were identified; therefore, the included studies were restricted to diagnostic performance studies.

Eighty-two diagnostic performance studies were selected, with a total of 2,254,986 recruited pregnant women. Of these, 58 studies provided data on the diagnostic performance of NIPT as a first-tier test for T13 and T18, 63 studies evaluated the performance of NIPT as a first-tier test for T21, 35 studies analyzed the performance of NIPT as a first-tier test for SCAs, and 14 studies evaluated NIPT as a second-tier test for SCAs. Overall, the global risk of bias was considered high in a relevant proportion of the studies.

For the detection of T21 (N = 1,762,087 pregnant women), NIPT as a first-tier test showed a sensitivity of 98.70% and a specificity of 99.96%. In absolute terms, approximately four pregnant women with T21 per 100,000 screened could receive a falsely negative result, while around 40

pregnant women without T21 per 100,000 could obtain a falsely positive result (certainty of the evidence: low ⨁⨁⨀⨀).

For the detection of T18 (N = 1,558,466 pregnant women), the result showed a sensitivity of 98.03% and a specificity of 99.96%. In absolute terms, approximately two pregnant women with T18 per 100,000 screened could receive a falsely negative result, while around 40 pregnant women without T18 per 100,000 could obtain a falsely positive result (certainty of the evidence: low ⨁⨁⨀⨀).

NIPT as a first-tier test for the detection of T13 (N = 1,539,860 pregnant women) showed a sensitivity of 99.54% and a specificity of 99.96%. In absolute terms, virtually none of every 100,000 pregnant women with aneuploidy could be incorrectly classified as unaffected, while around 40 pregnant women without T13 per 100,000 screened could receive a falsely positive result. However, the certainty of the evidence is very low (⨁⨀⨀⨀).

For the detection of SCAs (N = 793,316 pregnant women), NIPT as a first-tier test showed a sensitivity of 99.78% and a specificity of 99.73%. In absolute terms, approximately one pregnant woman with SCA per 100,000 screened could receive a falsely negative result, while around 269 pregnant women without aneuploidy per 100,000 could obtain a falsely positive result (certainty of the evidence: low ⨁⨁⨀⨀).

For the detection of SCAs in the context of second-tier screening (N = 81,072 pregnant women), NIPT showed a sensitivity of 97.89% and a specificity of 99.52%. In absolute terms, approximately 17 pregnant women with SCA per 100,000 screened could receive a falsely negative result, while around 476 pregnant women without aneuploidy per 100,000 could obtain a falsely positive result. However, the certainty of the evidence is very low (⨁⨀⨀⨀).

**Cost-effectiveness studies**

The evidence on the cost-effectiveness of NIPT comes from six full economic evaluations with variable methodological quality.

NIPT as a first-tier test for T21, T18, and T13, compared with NIPT as a second-tier test, detects more cases of common trisomies but at a high cost; therefore, the first-tier strategy is not cost-effective in most published studies. In addition, the first-tier strategy entails more fetal losses related to invasive procedures than NIPT as a second-tier test.

Expanding the aneuploidies screened to SCAs within the NIPT as a first-tier test strategy improves the cost-effectiveness ratio of NIPT as a first-tier test, although it does not become the optimal strategy compared

with NIPT as a second-tier test. There is no evidence on expanding screening to SCAs within the NIPT as a second-tier test strategy.

The cost-effectiveness results of first-tier screening largely depend on the cost of NIPT, the degree of participation of pregnant women in the screening program, and the performance of NIPT.

**Economic evaluation**

The de novo economic evaluation determined that the three evaluated strategies (extended NIPT as a second-tier test, basic and extended NIPT as a first-tier test) detect more cases of aneuploidies than the current screening (basic NIPT as a second-tier test); in one year, extended second-tier screening would detect 34 more cases, basic first-tier screening 649 more cases, and extended first-tier screening 1,086 more cases than basic second-tier screening. However, the three strategies also involve more invasive tests and, consequently, more fetal losses related to these procedures.

The three evaluated strategies have a higher cost than the current screening. Extended second-tier screening has the best cost-effectiveness ratio (€2,568 per additional detected case), while the ICERs of the first-tier strategies amount to €119,588 and €72,661 per additional detected case (basic and extended NIPT as a first-tier test). Cost-effectiveness results are sensitive to the cost of NIPT and its diagnostic performance.

**Budget impact**

The net annual budget impact may vary between €89,000 (extended NIPT as a second-tier test) and €76–78 million (basic or extended NIPT as a first-tier test) for the NHS. These values are sensitive to variations in the target population.

**Analysis of ethical, social, legal, organizational, and patient-related aspects**

The qualitative synthesis of 16 studies shows that NIPT is a widely accepted and technically feasible technology, but the inclusion of sex chromosome aneuploidies (SCAs) introduces challenges that qualitatively distinguish it from screening for the more common trisomies. In the case of SCAs, acceptability is more ambivalent, and the potential for psychosocial harm among women undergoing testing for this purpose is greater.

Implementing NIPT with SCA detection requires resources, training and care pathways that are not currently guaranteed within our healthcare system. Without explicit investment in genetic counselling and in standardising how the test is offered, expanding the test may be organisationally difficult and ethically problematic.

From an ethical and social justice perspective, expanding prenatal screening to include SCAs requires explicit reflection on the limits of the technology, the protection of informed autonomy, and equity of access, taking into account economic, geographic and informational dimensions. The evaluation of NIPT to detect the common trisomies and SCA cannot focus solely on diagnostic accuracy and cost-effectiveness, but must centrally incorporate the social and ethical impacts associated with its use.

## Conclusions

- First-tier NIPT may have sensitivities of 98.70% for T21, 98.03% for T18 and 99.54% for T13, with a specificity of 99.96% for each trisomy. Certainty of evidence is low or very low.

- First-tier NIPT for SCAs may have sensitivity and specificity above 99.7%, while second-tier NIPT for SCAs shows sensitivity and specificity of 97.89%. Certainty of evidence is very low.

- First-tier NIPT detects more cases than second-tier NIPT, but at a high cost. In Spain, the annual net budget impact would be €77–79 million.

- In the Spanish context, extended second-tier NIPT for T21, T18, T13 and SCAs could be a cost-effective strategy compared with current screening, with an annual net budget impact of €87,500.

- Including SCAs in prenatal screening introduces new challenges for genetic counselling, informed decision-making by women and professionals, and for ethics and social justice.

# I. Introducción

## I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

La dotación cromosómica normal en humanos comprende 22 pares de cromosomas autosómicos, comunes a todos los individuos, junto con un par de cromosomas sexuales que determinan el sexo biológico (XX para mujeres y XY para hombres), conocido también como par 23 (1). Cada gestación conlleva una pequeña probabilidad de gestar un neonato con una anomalía cromosómica que puede implicar la alteración en el número de cromosomas, denominadas aneuploidías. Las aneuploidías resultan de errores durante la división celular, dando lugar a trisomías cuando se presenta una tercera copia (o una copia adicional de un cromosoma) o a monosomías cuando falta una copia de un cromosoma debido a que un cromosoma se pierde parcial o completamente (2).

Las trisomías autosómicas a menudo se asocian con una amplia gama de trastornos del desarrollo que podrían conducir a una muerte prematura durante la infancia en algunos casos. El síndrome de Down (*Mendelian Inheritance in Man* [MIM]: 190685), causado por la trisomía del cromosoma 21 (T21) (2,3), es la aneuploidía autosómica más común en humanos, presente en 1 de cada 700 nacidos vivos (3), y cuenta con la tasa de supervivencia más alta, alcanzando casi el 95% hasta la edad adulta. Otras trisomías comunes, como el síndrome de Edwards (MIM: 601161), que afecta al cromosoma 18, o el síndrome de Patau (MIM: 264480) que afecta al cromosoma 13, son las que implican múltiples malformaciones mayores y una esperanza de vida limitada. Su prevalencia combinada es aproximadamente 1 por cada 1800 nacimientos (4) e informes recientes han determinado que las tasas de supervivencia a 5 años son del 9.7% para los/as niños/as con trisomía del cromosoma 13 (T13) y del 12.3% para los/as niños/as con trisomía del cromosoma 18 (T18) (2).

El desequilibrio en el número de cromosomas X o Y se traduce en la aparición de aneuploidías en cromosomas sexuales (ACS), con una incidencia general de aproximadamente 1 por cada 500 recién nacidos vivos (5). Entre estas aneuploidías se encuentran las condiciones trisómicas, tales como el síndrome de Klinefelter (MIM: 400045) (47,XXY), con una incidencia aproximada de 1 de cada 650 hombres, y Triple X (47,XXX) que afecta a aproximadamente a 1 de cada 1000 mujeres

nacidas vivas. No obstante, se estima que solo alrededor del 10% de estas mujeres recibe un diagnóstico correcto. Igualmente, en el caso del síndrome de Jacob (47,XYY), solo el 18% de los hombres obtienen un diagnóstico confirmatorio (5). Por otro lado, el síndrome de Turner (MIM: 309585) (45,X) constituye la única monosomía compatible con la vida y es la aneuploidía sexual más frecuentemente diagnosticada en mujeres, con una prevalencia de 1 de cada 2500 mujeres nacidas vivas (6).

La causa más común de pérdida precoz en el embarazo, especialmente en el primer trimestre, es la presencia de una anomalía cromosómica fetal, siendo responsable de más del 50% de las pérdidas en esta etapa. Asimismo, estas anomalías cromosómicas fetales representan aproximadamente el 8-10% de las muertes intrauterinas que ocurren después de las 20 semanas de gestación (7).

Otras anomalías cromosómicas que pueden causar problemas en el desarrollo del recién nacido son las microdeleciones. Se trata de anomalías estructurales, ya que se produce la pérdida de 1 a 3 millones de pares de bases del genoma en la mayoría de los casos, que pueden provocar la aparición de graves síndromes dependiendo de la zona cromosómica específica en la que se ha producido la pérdida (8).

El cribado prenatal permite detectar precozmente posibles defectos congénitos en el feto, con el objetivo de proporcionar asesoramiento genético a las madres y padres.

El cribado combinado del primer trimestre (CCPT) incluye la medición de la translucencia nucal (NT) mediante ecografía y la determinación en sangre materna de los niveles de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y de la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (β-hCG), realizándose entre las 9+0 y 13+6 semanas de gestación (9–11). El CCPT permite identificar el 90% de los fetos con T21 con una tasa de falsos positivos (FP) del 5%. Para las T18 y T13 la tasa de detección alcanza el 92% y el 83% de los casos, con unas tasas de FP de 3.5% y 4.4%, respectivamente (12). En casos en los que se obtiene un resultado positivo (riesgo alto) en el cribado combinado, el diagnóstico se confirma mediante técnicas invasivas como la amniocentesis o la biopsia corial, si la gestante lo desea (11). Durante la amniocentesis, se extrae una muestra del líquido amniótico que rodea al feto mediante una punción abdominal, obteniendo células fetales que se analizan mediante estudio citogenético, siendo considerada una prueba de alta fiabilidad para la detección de alteraciones cromosómicas. Por otro lado, la biopsia corial proporciona una muestra de vellosidades coriónicas. Ambas son técnicas diagnósticas invasivas que conllevan riesgos, como el aborto espontáneo o pérdida fetal no deseada, con una

tasa de aborto de menos del 0.5% para embarazos únicos y alrededor del 1% para embarazos múltiples (10,11,13).

En 2019, el grupo de trabajo de cribado prenatal de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública (dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud) elaboró una propuesta de concreción del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas en la cartera de servicios del sistema nacional de salud (SNS) en la que se propuso integrar el test combinado del primer trimestre y el test de ADN fetal libre circulante en sangre materna (NIPT), como prueba de cribado contingente o de segunda línea ante una situación de riesgo incrementado de T21, T18 o T13. Esta propuesta fue aprobada por los órganos correspondientes y quedó recogida en la Orden SND/606/2024, de 13 de junio (14).

## I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

La NIPT es una tecnología de cribado diseñada para detectar anomalías cromosómicas en el feto durante el embarazo, mediante el análisis de ADN libre circulante (ADN-lc), denominado también test de ADN fetal libre circulante (cffDNA por sus siglas en inglés) o test prenatal no invasivo basado en la detección de ADN de origen placentario en sangre materna (15,16).

La NIPT ofrece un método seguro y no invasivo de cribado para las anomalías cromosómicas más comunes a partir de la semana 10 de gestación, mediante una sola extracción de sangre materna. El Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG, por sus siglas en inglés), recomienda la NIPT como opción para todas las mujeres embarazadas, independientemente de su edad o riesgos potenciales (16).

En España, la NIPT se ofrece a mujeres embarazadas con riesgo incrementado de trisomías en los cromosomas 21, 18 o 13 en el CCPT. En población general, independientemente del riesgo del cribado combinado, no se aplica debido a la falta de validación completa de cribado basado en NIPT (17,18). Sin embargo, hay estudios que apuntan que puede ser superior a los métodos de detección estándar en población general (19). En un informe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) encomendado por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) anterior se obtenían los siguientes resultados (18):

- La sensibilidad de la NIPT para la detección de T21, T18 o T13 en población general es 94.5%, 89.77% y 61.47%, respectivamente (calidad de la evidencia muy baja a baja).

- La especificidad de la NIPT para la detección de T21, T18 o T13 en población general es superior al 99% (calidad de la evidencia moderada a alta).

- En poblaciones de riesgo alto se obtienen mejores estimaciones.

En dicho informe, sin embargo, no se abordó la estimación de la sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de ACS. A este respecto, se ha observado que en el 8.5% de los casos la discrepancia entre los resultados de la NIPT y el cariotipo fetal pueden atribuirse directamente a anomalías cromosómicas maternas (pérdida del cromosoma X o mosaicismo en el cariotipo materno) (17).

Algunos laboratorios han ampliado las opciones de detección de la NIPT para incluir algunos síndromes de microdeleción y cambios más pequeños en el número de copias, así como otras aneuploidías autosómicas (3,15), aunque la precisión y su utilidad clínica no están claramente definidas en la población general o con un riesgo medio (19).

Aunque la NIPT es una herramienta poderosa para la detección prenatal de las anomalías cromosómicas más frecuentes, no se recomienda como método de diagnóstico definitivo. Factores como la obesidad materna, el cáncer materno, los embarazos múltiples y el mosaicismo placentario confinado pueden afectar a la precisión de los resultados (13). Por lo tanto, en casos de alta sospecha clínica se recomienda realizar pruebas diagnósticas como la amniocentesis o la biopsia corial para estudio genético (19).

La técnica empleada en la detección de aneuploidías mediante NIPT comprende dos enfoques de alto rendimiento para la secuenciación de ADN conocida como secuenciación masiva en paralelo o secuenciación de nueva generación (NGS). Por un lado, la secuenciación aleatoria del genoma completo permite procesar simultáneamente tramos cortos de fragmentos de ADN seleccionados aleatoriamente, lo que facilita la rápida secuenciación de millones de moléculas de ADN. Aunque solo se obtiene la información de la secuencia de una fracción de cada fragmento de ADN, este proceso es suficiente para mapear su ubicación única, lo que permite la identificación de su cromosoma de origen (20–22).

Por otro lado, la secuenciación dirigida o selectiva de cromosomas implica un proceso de enriquecimiento de fragmentos de ADN

plasmático, de modo que sólo los fragmentos de los cromosomas de interés son procesados y secuenciados. Esto se logra mediante una amplificación previa de los segmentos de ADN específicos del cromosoma objetivo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Como resultado, la mezcla final de ADN secuenciado está altamente enriquecida en los cromosomas a estudiar 21, 18, 13, X e Y, lo que contribuye a la reducción del coste y del tiempo requerido para la secuenciación (20,21).

Finalmente, una estrategia adicional empleada es el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que son variaciones en una única posición dentro de la secuencia del genoma cuya frecuencia en la población supera el 1%. En las NIPT basadas en SNP, se separa el ADN del plasma materno (conteniendo una mezcla de ADN materno y ADN placentario), seguido de una amplificación dirigida para analizar alrededor de 20 000 SNP presentes en los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. Esto permite localizar las variaciones en cada locus para comparar los resultados de secuenciación e identificar la dotación cromosómica fetal más probable, contrastando las distribuciones de SNP observadas en el plasma con las esperadas (3,20,21).

En el mercado español se encuentran disponibles, actualmente, varias NIPT de distintas casas comerciales. Algunos de los tests disponibles evalúan la existencia de riesgo de trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13; otros evalúan, además, el riesgo de las ACS; otras informan también el riesgo de presentar microdeleciones/microduplicaciones en regiones determinadas.

Actualmente al menos 13 CC. AA. tienen implantado la NIPT como prueba contingente para T21, T18 y T13, y en al menos 9 se informa también del riesgo de ACS, aunque en alguna de ellas únicamente en alguno de sus hospitales, datos recogidos en el «Informe de situación de los procesos del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas en España. Año 2025» (23).

# I.3. Justificación

Este informe surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual 2025 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS).

La posible ampliación de la cartera de servicios del SNS requiere previamente la actualización del informe anterior en aquellos aspectos donde menos evidencias se encontraron hace 9 años. Eso requiere de la valoración del balance beneficio/riesgo de la NIPT como prueba universal en la detección de las anomalías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, y como prueba contingente para las ACS, así como sus costes asociados y/o la relación coste-efectividad en el contexto español. Este informe de evaluación pretende, por tanto: a) complementar los anteriores informes emitidos por RedETS (18,24), los cuales no abordaban las ACS ni eran concluyentes sobre el valor de la prueba en todas las mujeres gestantes; y b) dar respuesta a la solicitud llevada a cabo por una CC.AA. y al interés mostrado por dicha solicitud por la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad.

# II. Objetivos

## II.1. Objetivo general

Evaluar los efectos de la incorporación de la NIPT como prueba universal en la detección precoz de las aneuploidías más comunes: trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13 y aneuploidías en cromosomas sexuales (ACS), así como de manera contingente para las ACS.

## II.2. Objetivos específicos

- Evaluar la seguridad y efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS.

- Revisar el coste-efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS.

- Evaluar el coste-efectividad de la ampliación del uso de la NIPT para la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de manera contingente para las ACS, frente a la práctica clínica habitual, desde la perspectiva del SNS y estimar su impacto presupuestario.

- Describir los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales relacionados con el uso de la NIPT en la detección de las ACS.

- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares desde la perspectiva de los agentes implicados (madres, padres, profesionales sanitarios e investigadores/as) sobre el uso de la NIPT en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales.

# II.3. Alcance

## II.3.1. Aspectos cubiertos

La población diana son mujeres en el primer trimestre de embarazo, con cualquier nivel de riesgo de aneuploidías.

Se contemplaron los aspectos relacionados con la seguridad, la efectividad y el coste-efectividad, además de las necesidades de investigación del uso de la NIPT en la detección de las aneuploidías más frecuentes en los cromosomas 21, 18, 13 (trisomías) y sexuales.

Se contemplaron los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales del uso de la NIPT en la detección de las ACS.

El nivel asistencial de uso potencial de la tecnología es el ámbito de la atención especializada.

## II.3.2. Aspectos no cubiertos

- El cribado contingente con la NIPT para la detección de trisomías en cromosomas 21, 18 y 13, cuyo valor ya fue demostrado en el anterior informe de 2016 (18) e incluido en la Cartera Común del SNS.

- El análisis de los aspectos éticos, legales y organizativos del cribado con la NIPT para la detección de T21, T18 y T13, cubiertos en el anterior informe de 2016 (18).

- El análisis sistemático de la NIPT en la detección de otras anomalías o con otras finalidades diferentes a las expuestas.

- El análisis de los aspectos ambientales, ya que actualmente no están contemplados para la toma de decisiones en materia de cribado poblacional.

## II.3.3. Usuarios

El presente informe está dirigido a los/as profesionales sanitarios/as y no sanitarios/as que tienen contacto directo o están involucrados/as en la toma de decisiones sobre los programas de cribado, el cuidado y la atención de mujeres embarazadas: ginecología y obstetricia, genética, consejo genético, matronas, atención primaria; Ponencia de Cribado Poblacional, Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud;

gestores hospitalarios y servicios de salud pública, así como mujeres gestantes y sus parejas.

## II.4. Preguntas de investigación

- ¿Es efectiva la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales?

- ¿Es efectiva la NIPT como prueba contingente en la detección de las ACS?

- ¿Es segura la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales?

- ¿Es segura la NIPT como prueba contingente en la detección de las ACS?

- ¿Es coste-efectiva la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales?

- ¿Es coste-efectiva la NIPT como prueba contingente en la detección de las ACS?

- ¿Es aceptable la NIPT para la detección de ACS desde un punto de vista sanitario, social y ético? ¿Se considera factible?

- ¿Se han considerado las posibles desigualdades en el acceso que puedan afectar de manera diferencial a determinados grupos poblacionales?

# III. Metodología

La realización del presente informe de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) ha sido guiada por el manual metodológico HTA Core Model ® (versión 3.0) de la red EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) (25) y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la RedETS (26). Como primer paso, se elaboró un protocolo que recogía los objetivos y la metodología previstos, el cual fue revisado y aprobado por la Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación (14/11/2025).

A continuación, para abordar los objetivos del presente informe, se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura sobre efectividad clínica, seguridad y coste-efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de la NIPT como prueba contingente en la detección de las ACS.

Por otro lado, se realizó una evaluación económica (EE) completa para evaluar el coste-efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de la NIPT contingente de las ACS desde la perspectiva del SNS en España, y se estimó su impacto presupuestario para el sistema sanitario público.

Además, se realizó el análisis de implicaciones éticas, legales, organizativas y sociales relacionados con la detección de las ACS. Por último, se identificaron las necesidades de investigación actuales en esta temática, resultado de las RS realizadas y la revisión de bases de datos específicas de necesidades de investigación, incluyendo la perspectiva de profesionales de la salud y personal investigador.

## III.1. Efectividad y seguridad

Para la evaluación de la seguridad y la efectividad de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como la NIPT como prueba contingente en la detección de las ACS, se realizó una RS de la literatura, de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (27,28) que se presenta siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (29).

El protocolo explicitó el objetivo, los términos principales asociados a la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas a consultar, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de

resultados a utilizar en la revisión. El protocolo se registró en PROSPERO. Los acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles RS de alta calidad metodológica e informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema, que pudieran servir de punto de partida o proveer información de fondo de interés para la revisión, se realizó una búsqueda preliminar en las siguientes bases de datos y metabuscadores:

- *International HTA Database (INAHTA)*
- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)
- *National Institute of Clinical Excellence (NICE)*
- *Turning Research into Practice* (Trip Database)

A continuación, en ausencia de informes de ETS o RS previas de alta calidad metodológica y actuales, se actualizó y adaptó la estrategia de búsqueda utilizada en el informe previo (18), incluyendo las ACS, para la identificación de estudios primarios.

## III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales publicados que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1):

**Tabla 1. Criterios de selección de los estudios. Efectividad y seguridad**

| Criterio | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|---|---|
| Diseño de estudio | – ECA[1]. | – Revisiones sistemáticas.<br>– ECnA.<br>– Estudios experimentales con diseño antes-después.<br>– Estudios observacionales longitudinales.<br>– Estudios transversales.<br>– Series de casos y casos aislados.<br>– Estudios en animales.<br>– Estudios in vitro. |
| Población | – Mujeres con gestación única o múltiple con cualquier nivel de riesgo de aneuploidías (cromosomas 21, 18, 13 o sexuales).<br>– Mujeres con gestación única o múltiple con riesgo alto de aneuploidías (cromosomas sexuales). | |
| Intervención | – NIPT para identificar aneuploidías (cromosomas 21, 18, 13 o sexuales) en el feto. | – Cuantificación de células fetales, ADN genómico total, niveles elevados de ADN fetal o marcadores epigenéticos como instrumento de cribado/diagnóstico. |

**Tabla 1. Criterios de selección de los estudios. Efectividad y seguridad**

| Criterio | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|---|---|
| | | – Cribado contingente con la NIPT para la detección de aneuploidías en los cromosomas 21, 18 y 13.<br>– NIPT para identificar otras aneuploidías en el feto. |
| Comparador | – Pruebas invasivas para el diagnóstico prenatal como amniocentesis, biopsia corial o cordocentesis.<br>– Examen patológico del feto después del aborto o evaluación postnatal de fenotipo.<br>– NIPT para la detección de anomalías en los cromosomas 21, 18, 13 y/o sexuales como prueba contingente. | |
| Medidas de resultado[2] | – Cambio en la estratificación del paciente.<br>– Amniocentesis o biopsias coriales evitadas.<br>– Morbilidad de la gestante.<br>– Muerte fetal. | |
| Idioma | – Estudios publicados en inglés o español. | – Otros idiomas. |
| Tipo de publicación | – Estudios publicados completos. | – Resúmenes de congresos.<br>– Revisiones narrativas.<br>– Editoriales, cartas al editor y opiniones. |
| Fecha de publicación | – Sin límite de fecha. | |

ECA: Ensayos Clínicos Aleatorizados; ECnA: Ensayos clínicos no aleatorizados.
1.En caso de que no se encontraran ECA disponibles, se planteó considerar los ECnA y estudios observacionales longitudinales con grupo control. En caso de ausencia adicional de esta evidencia, se planteó realizar una evaluación únicamente de la validez diagnóstica de la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como como prueba contingente en la detección de las ACS. Para su inclusión, el estudio debe comprender al menos 15 casos en diseños de casos y controles y 500 mujeres embarazadas en estudios de cohorte. En caso de coexistencia de estudios con diseños de casos y controles y estudios de cohorte, se priorizará la evidencia proveniente de estos últimos debido al mayor potencial de los casos y controles de presentar riesgo en la selección del participante.
2. En caso de tener que recurrir a estudios de rendimiento diagnóstico, las medidas de resultado subrogadas de exactitud o precisión diagnóstica requeridas fueron las siguientes: sensibilidad y especificidad; y/o verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos y falsos positivos.

## III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Con la finalidad de identificar estudios primarios que cumplieran los criterios de selección preestablecidos, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas biomédicas que se recogen en la Tabla 2:

| Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Revisión de efectividad y seguridad | | |
|---|---|---|
| **Base de datos** | **Plataforma de acceso** | **Fecha de búsqueda** |
| MEDLINE (R) ALL | Ovid | 26/06/2025 |
| Embase | Elsevier | 26/06/2025 |
| CENTRAL | Wiley | 26/06/2025 |

La estrategia de búsqueda bibliográfica se actualizó tomando como referencia la empleada en el informe previo (18) y se optimizó para incluir de forma explícita las ACS. La estrategia de búsqueda se desarrolló en MEDLINE y combinó términos relacionados con las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, junto con términos vinculados a técnicas de secuenciación masiva, pruebas de ADN libre circulante (ADN-lc), cribado prenatal no invasivo (NIPT) y otras tecnologías de análisis genómico. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos consultadas, Embase y CENTRAL, considerando las diferencias en el vocabulario controlado y las reglas de sintaxis. La estrategia de búsqueda se restringió por fecha de publicación, desde 2005 para las ACS, año de publicación de las primeras investigaciones que aplicaban técnicas basadas en ADN libre circulante fetal al cribado no invasivo de estas aneuploidías, y desde 2016, año de la búsqueda del informe previo, para identificar aneuploidías en los cromosomas 21, 18 y 13. En el Anexo 1 del presente informe se puede consultar la estrategia de búsqueda empleada para la consulta de cada una de las bases de datos.

Las referencias bibliográficas obtenidas en las distintas bases de datos se importaron al gestor de Zotero 6.0.23 (un programa de código abierto desarrollado por comunidad) donde se integraron para obtener un único archivo con todas las referencias que, posteriormente, fueron procesadas por Deduklick (una aplicación basada en inteligencia artificial para la eliminación de duplicados de forma transparente). Posteriormente, las referencias únicas se exportaron a una hoja de Microsoft® Excel® 2016 (*Microsoft Corporation*) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas de forma manual y donde se llevó a cabo, a continuación, la selección de estudios.

Se complementó la búsqueda de estudios publicados con la exploración de los listados de referencias de los informes ETS encontrados. Además, se programó un sistema de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas, que se

mantuvo activo hasta la fecha de cierre de la primera versión completa del informe (31/10/25).

Con el objetivo de localizar posibles ECA en fase de ejecución sobre la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como de la NIPT como prueba contingente en la detección de las ACS, adicionalmente, se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el registro ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* (NIH) (fecha de búsqueda 31/10/25).

## III.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisoras evaluaron por pares, de forma paralela e independiente, los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todas las publicaciones potencialmente relevantes recuperadas a través de la búsqueda de la literatura. Se recuperó el artículo a texto completo de todos aquellos estudios que, potencialmente, podían cumplir con los criterios de selección preestablecidos o aquellos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara. Estos artículos fueron leídos exhaustivamente por dos revisoras de forma independiente y paralela. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente RS. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre revisoras, se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con una tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

## III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Inicialmente, se llevó a cabo un pilotaje de la evaluación crítica del riesgo de sesgo con la herramienta seleccionada, con varias rondas de ensayo hasta alcanzar un nivel elevado de acuerdo entre las cuatro revisoras, garantizando así la consistencia en la aplicación de los criterios. Tras el pilotaje, una de las cuatro revisoras realizó la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados y una segunda revisora del mismo equipo revisó de forma independiente los juicios emitidos. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y, en el caso de no alcanzar el consenso, se recurriría a una tercera revisora.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA se consideró utilizar la herramienta RoB-2 (30) y para los estudios no aleatorizados la

herramienta ROBINS-I (31), ambas desarrolladas por la Colaboración Cochrane.

En caso de incluir estudios de rendimiento diagnóstico, estos fueron evaluados utilizando la escala QUADAS-2 (32). En esta escala se consideran cuatro áreas fundamentales de evaluación: 1) La selección de los pacientes; 2) El test o prueba en estudio; 3) Los estándares de referencia; y 4) El flujo de los pacientes y el cronograma del estudio; que se aplica en las siguientes fases: 1) Resumen de la pregunta de investigación (pacientes, prueba diagnóstica, prueba de referencia, enfermedad o condición de salud que se estudia); 2) Adaptación de la escala al estudio en concreto que se analiza; 3) Diagrama de flujo de cada estudio, que permitirá evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio e identificar el método de inclusión de los participantes; 4) Evaluación del riesgo de sesgo y aplicabilidad (¿qué información se proporciona para evaluar el riesgo de sesgo?, preguntas orientativas, valoración del riesgo de sesgo y aplicabilidad). Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los estudios se clasifican de manera global como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo. El instrumento completo se muestra en el Anexo 2.

## III.1.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo en una hoja en formato Microsoft® Excel® 2016 previamente diseñada por una revisora y comprobada por una segunda revisora.

Se realizó una prueba piloto de la extracción de manera independiente por parte de las cuatro revisoras con dos de los estudios para unificar criterios de extracción y alcanzar un nivel elevado de acuerdo. A partir de ahí, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por una revisora y comprobada por una segunda del mismo equipo. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre las revisoras, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con una tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información extraída, de manera resumida, fue la relativa a la identificación del estudio (autores/as, fecha de publicación y país donde se realizó el estudio), diseño y metodología (duración del estudio, características de los participantes, tamaño de la muestra, características de la prueba en estudio y de la prueba de referencia, características de la población), medidas de resultado (cambio en la estratificación del paciente, amniocentesis o biopsias coriales evitadas, morbilidad de la gestante y mortalidad prenatal; o, en su defecto, exactitud o precisión

diagnóstica: sensibilidad y especificidad; y/o verdaderos positivos [VP], verdaderos negativos [VN], falsos negativos [FN] y FP), resultados del estudio y conclusiones.

Para evitar la duplicación de información, cuando un mismo estudio se informó en más de un artículo científico, se eligió el más completo (mayor tamaño muestral y/o mayor relevancia o número de variables de resultado) como publicación principal y el resto como vinculadas, asimismo, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara.

## III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Se informa por separado de los hallazgos para aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales.

Cuando los estudios fueron suficientemente homogéneos en términos de participantes, pruebas y medidas de resultado, se realizó una síntesis cuantitativa o metaanálisis de los resultados.

Tras comprobar la homogeneidad metodológica de los estudios incluidos, se extrajeron los valores de sensibilidad y especificidad informados en cada estudio o, cuando fue necesario, se calcularon a partir de los recuentos de la tabla 2×2. Aunque el metaanálisis se basó en sensibilidad y especificidad, dado que los valores predictivos dependen directamente de la prevalencia y pueden variar notablemente entre estudios, también se estimó el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y los cocientes de probabilidad (LR+ y LR–) con fines de interpretación clínica. Asimismo, se calculó la prevalencia agrupada de cada aneuploidía y la prevalencia de resultados positivos del test (VP+FP) cuando fue pertinente.

Se definieron *a priori* varias posibles variables modificadoras del efecto para los análisis de subgrupos: el tipo de población según el riesgo materno (bajo, general o mixto), tipo de embarazo (gestación única; única o gemelar; única, gemelar o de trillizos) y el método empleado para la prueba de NIPT (por ejemplo, MPS, Shallow WGS u otros métodos de secuenciación).

Para cada aneuploidía, los recuentos de VP, FP, FN y VN se introdujeron en Stata (versión 17). El metaanálisis principal se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios bivariante (comando metandi), siguiendo las recomendaciones del *The Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group* (33,34), que asume que los logit de sensibilidad y especificidad siguen una distribución normal bivariante. En aquellos

casos en los que algún estudio presentaba celdas con valor cero (por ejemplo, ausencia de verdaderos positivos o falsos negativos), se aplicó una corrección por continuidad.

La heterogeneidad estadística en los resultados del metaanálisis fue evaluada mediante el test estadístico de heterogeneidad de la $I^2$ de Higgins *et al.* (35) para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar. El sesgo de publicación fue evaluado mediante la prueba de asimetría de Deeks *et al.* (36) y se consideró un nivel de significación del 0.05 (nivel de confianza de un 95%), por debajo del cual se sospechó de la existencia de sesgo de publicación.

Todos los análisis se realizaron en Stata versión 17.

# III.2. Coste-efectividad

## III.2.1. Criterios de selección de estudios

Los criterios de selección de las evaluaciones económicas fueron los siguientes:

- Tipo de participantes: Mujeres con gestación única o múltiple con cualquier nivel de riesgo de aneuploidías.

- Tipo de intervención: Prueba prenatal (durante el periodo gestacional) para identificar aneuploidías (cromosomas 21, 18, 13 y/o sexuales) del feto a partir de una muestra de sangre materna, utilizando la NIPT como prueba universal. Se excluyeron estudios que analizaban solamente una de las trisomías.

- Tipo de comparadores:

  a) Estrategias de cribado que incluyan la NIPT para la detección de anomalías en los cromosomas 21, 18, 13 y/o sexuales, como prueba contingente.
  b) Estrategias de cribado en las que no se incluya la NIPT para la detección de anomalías cromosómicas.

  Se excluyeron estudios que evaluaron solamente una de las trisomías comunes.

- Tipo de medidas de resultado: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI), coste de cada alternativa, efectos de cada alternativa (casos detectados, pérdidas fetales, pruebas invasivas, etc.)

- Tipo de estudios:

  a) Evaluaciones económicas completas (en las que se comparan tanto costes como resultados de al menos dos alternativas), desarrolladas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos.
  b) Evaluaciones económicas parciales realizadas en España.

- Tipo de publicación e idioma de la publicación: Estudios publicados en inglés o español. Se excluyeron protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión y editoriales.

## III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda específica de evaluaciones económicas publicadas entre el 1 de enero de 2016 y el 26 de junio de 2025. El límite temporal se estableció tras haber identificado una RS de evaluaciones económicas aplicable a nuestra pregunta de investigación, que sintetiza evidencia publicada hasta el 1 de enero de 2016 (37). La estrategia de búsqueda combinó la estrategia diseñada para la población y la intervención, en la RS de la efectividad, con el filtro para la identificación de estudios económicos del *Centre for Reviews and Dissemination* (38) sin aplicar restricción por idioma. Se realizó la consulta en las bases de datos MEDLINE y Embase aplicando el mencionado filtro de evaluaciones económicas y sin filtro en el *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA) *registry*.

En el Anexo 1 se detalla la estrategia de búsqueda utilizada para realizar la consulta en cada una de las bases de datos. Tras la exportación desde las bases de datos, los registros recuperados fueron importados en *Covidence systematic review software* (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia, disponible en www.covidence.org) donde los duplicados fueron eliminados de manera automática.

## III.2.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisoras seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Los artículos seleccionados como relevantes se analizaron de forma independiente por las revisoras, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Las revisoras contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias, estas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de una tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

## III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La valoración de la calidad fue realizada de forma independiente por dos revisoras; las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de una tercera revisora. Las evaluaciones económicas fueron evaluadas con los criterios de Drummond *et al.* (39). La RS de evaluaciones económicas fue evaluada con AMSTAR (40). Las dudas o discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso o con la ayuda de una tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

## III.2.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por una revisora y comprobada por una segunda revisora. Cuando hubo desacuerdo entre ambas se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con una tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La hoja diseñada en Covidence para extraer los datos de las evaluaciones económicas recogía aquellos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de análisis, perspectiva del análisis, horizonte temporal, población, nivel de riesgo, características de las alternativas en comparación, parámetros clave, medidas evaluadas, costes incluidos, etc.), y con los resultados del estudio (casos detectados, y otras medidas de resultado y costes de cada alternativa en comparación, RCEI, resultados del análisis de sensibilidad, conclusiones).

### III.2.6. Síntesis de los datos

La síntesis de los estudios de coste-efectividad es únicamente narrativa. Los costes de cada alternativa y las ratios se presentan en unidades monetarias originales, así como la conversión a euros de España de 2024 mediante la herramienta CCEMG – EPPI-*Centre Cost Converter* (41).

## III.3. Análisis económico

### III.3.1. Evaluación económica

En el presente informe se llevó a cabo una evaluación económica completa, basada en un análisis de coste-efectividad (ACE) a partir de un modelo de decisión, para evaluar los costes y los resultados en salud de diversas estrategias para la detección de aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales en el marco del programa de cribado prenatal de anomalía cromosómicas del SNS de España.

Este análisis respetó las recomendaciones de la guía para la realización de evaluaciones económicas en España de López-Bastida *et al.* (42), y los métodos y resultados se presentan siguiendo los estándares de CHEERS 2022 (43).

La perspectiva principal del análisis fue la del SNS, por lo que se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios que serían cubiertos potencialmente por el SNS, y fueron medidos en euros de 2025. Por su parte, los resultados en salud se midieron en diagnósticos patológicos acertados. Definimos diagnóstico patológico como aquel en el que se detectó una aneuploidía autosómica (en los cromosomas 21, 18 o 13) o sexual (en los cromosomas sexuales), confirmado mediante estudio genético de las muestras obtenidas por prueba invasiva. La elección de esta medida de resultado se debió a que es la comúnmente utilizada en los programas de cribado y diagnóstico prenatales. A pesar de que puede ser considerada como una medida de resultado intermedia, se ha preferido a otras a más largo plazo, como los años de vida o los años de vida ajustados por calidad (AVAC), que implican valoraciones subjetivas sujetas a controversia (calidad de vida de las personas con anomalías cromosómicas y de sus familiares o decisiones post-diagnóstico como la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) condicionadas por el contexto).

Complementariamente se valoraron otras medidas de resultado como número de pruebas invasivas realizadas, pruebas invasivas innecesarias y pérdidas fetales asociadas a estas. Las pruebas invasivas

innecesarias se refieren a aquellas que se realizan tras un resultado positivo de la NIPT, pero cuyo resultado finalmente determinan que el feto no presenta aneuploidías. No fue necesario descontar costes ni beneficios dado que el horizonte temporal fue de corto plazo (inferior al año), abarcando la duración de la gestación que llega a término, es decir, desde el momento en el que la mujer entra en el programa de cribado prenatal, durante el primer trimestre, hasta el momento del parto o en el que se produce una pérdida fetal debido a una prueba invasiva o una IVE.

La medida de síntesis utilizada fue la RCEI. Esta ratio se define como la diferencia de los costes medios (C) entre dos alternativas (A y B) dividida por la diferencia de la efectividad (o capacidad diagnóstica) media (E) de cada alternativa (Ecuación 1). Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste por unidad de efectividad ganada, en nuestro análisis, por caso correctamente detectado adicional.

**Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental**

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Se estimó un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para comprobar la robustez del modelo ante cambios en los valores de parámetros clave.

Para el diseño, implementación y ejecución del modelo se utilizó el programa informático Microsoft® Excel® 2021 para Microsoft 365.

### III.3.1.1. Estrategias a comparar y población objetivo

En este análisis se compararon cuatro estrategias: la estrategia habitual (cribado contingente básico [CCB]) frente a otras tres estrategias que varían en población a cribar y aneuploidías objeto de diagnóstico (cribado contingente extendido [CCE], cribado universal básico [CUB] y cribado universal extendido [CUE]). Se describen con más detalle a continuación. Se descartó incorporar como estrategia aquella en la que NIPT sustituye completamente al CCPT dado que se trata de una estrategia no recomendada (la ecografía de primer trimestre no se puede sustituir, porque aparte de permitir medir la TN, confirma viabilidad y número de fetos, data la gestación y realiza un estudio anatómico fetal precoz).

1. CCB (cribado contingente básico - práctica clínica habitual y estrategia comparadora en nuestro análisis): se realiza la NIPT como prueba contingente solo para aquellas mujeres que tras realizarse el CCPT obtengan un riesgo alto para el feto de T21, T18 o T13. En este caso, la NIPT se utiliza solo para la identificación de estas tres aneuploidías autosómicas.

2. CCE (cribado contingente extendido): igual que la estrategia de CCB, pero, en este caso, la NIPT se utiliza para la identificación de las T21, T18 o T13, y adicionalmente de las ACS más comunes (X0, XXX, XXY y XYY).

3. CUB (cribado universal básico): se realiza la NIPT como prueba complementaria en todas las mujeres para la identificación de las T21, T18 o T13.

4. CUE (cribado universal extendido): igual que la estrategia de CUB, pero, en este caso, la NIPT se utiliza para la identificación de las T21, T18 o T13 y ACS más comunes.

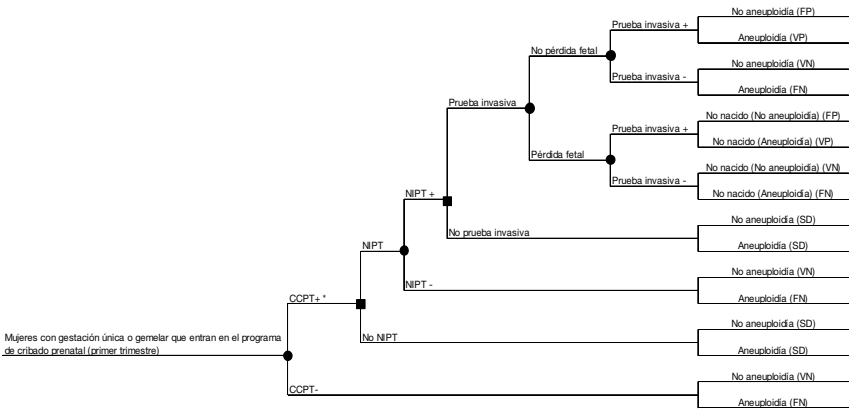
La población diana del cribado son todas las mujeres embarazadas con gestación única o gemelar con cualquier nivel de riesgo de aneuploidías, que entran en el programa de cribado en el primer trimestre. Se excluyeron los embarazos múltiples de mayor orden dadas las deficiencias técnicas actuales de la NIPT que desaconsejan su uso en estos casos. Para el análisis, se partió de una cohorte de 274 979 mujeres embarazadas que aceptan realizarse el CCPT en el sistema sanitario público. El procedimiento de estimación de esta cohorte se puede consultar en el apartado de Análisis de impacto presupuestario.

### III.3.1.2. Descripción del modelo

A partir de los modelos diseñados en el informe de ETS elaborado por SESCS-RedETS (18), se construyeron cuatro árboles de decisión, independientes, para representar el procedimiento diagnóstico de las aneuploidías autosómicas (cromosomas 21, 18 y 13) mediante cribado contingente (modelo 1) y cribado universal (modelo 2), y de las aneuploidías sexuales mediante cribado contingente (modelo 3) y cribado universal (modelo 4). Los árboles 1 y 3 siguen la estructura mostrada en la Figura 1, mientras que los árboles 2 y 4 siguen la estructura de la Figura 2. Los resultados se muestran conjuntamente (total de diagnósticos de aneuploidías autosómicas y sexuales) y por separado para cada grupo de

aneuploidías (autosómicas y sexuales) en cada estrategia. La elección de un árbol de decisión se debió a la naturaleza del problema, que incluye toma de decisiones sobre pruebas diagnósticas con decisiones posteriores en un periodo de tiempo de corto plazo.

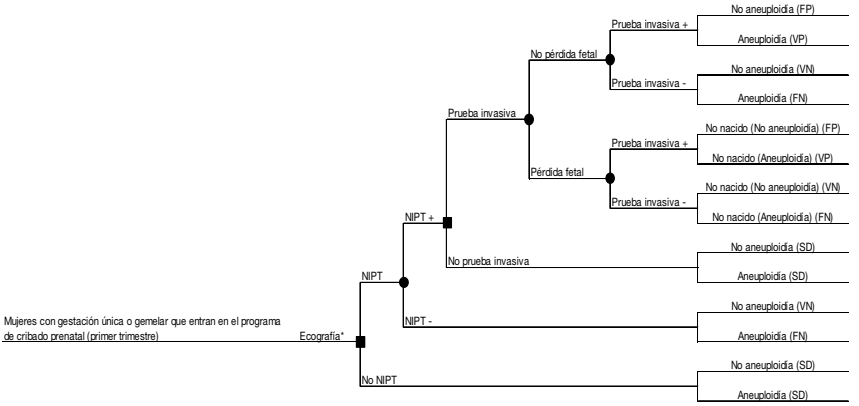
**Figura 1. Estructura del árbol de decisión para el procedimiento diagnóstico mediante cribado contingente**




CCPT: cribado combinado del primer trimestre; FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; NIPT: Prueba prenatal no invasiva; SD: resultado sin determinar (debido a que se decide no continuar con el cribado y no existe un diagnóstico final); VN: Verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

* No se incluyen los embarazos con TN muy aumentada, malformación o riesgo muy alto de trisomías, detectados en el CCPT. En estos casos se recomienda la realización de la prueba invasiva y no se contemplan en el modelo a partir de entonces. Estas mujeres pueden aceptar dicha prueba, optar por la NIPT o decidir no hacer nada.

**Figura 2. Estructura del árbol de decisión para el procedimiento diagnóstico mediante cribado universal**




CCPT: cribado combinado del primer trimestre; FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; NIPT: Prueba prenatal no invasiva; SD: resultado sin determinar (debido a que se decide no continuar con el cribado y no existe un diagnóstico final); VN: Verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

* No se incluyen los embarazos con TN muy aumentada o malformación detectada en la ecografía. En estos casos se recomienda la realización de la prueba invasiva y no se contemplan en el modelo a partir de entonces. Estas mujeres pueden aceptar dicha prueba, optar por la NIPT o decidir no hacer nada.

Las mujeres embarazadas entran en los modelos cuando deciden participar en el cribado prenatal del primer trimestre.

En los cribados contingentes (modelos 1 y 3, y Figura 1), las mujeres se realizan las pruebas correspondientes al actual CCPT: las pruebas Beta-hCG y PAPP-A, y una ecografía. En el árbol de la Figura 1, del primer nodo parten 2 ramas con los resultados del CCPT: positivo ($CCPT^+$) cuando se establece un riesgo alto para aneuploidías autosómicas, y negativo ($CCPT^-$) cuando el riesgo se considera bajo. La NIPT se ofrece únicamente cuando el resultado del CCPT sea positivo, con riesgo alto. Cuando se establece un riesgo muy alto (TN muy aumentada, malformación o riesgo de trisomías muy alto) se recomienda directamente una prueba invasiva, que consiste en una amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriales (BVC) para determinar el diagnóstico definitivo.

En los cribados universales (modelos 2 y 4, y Figura 2), las mujeres, de las tres pruebas del CCPT del primer trimestre, solo se realizan la ecografía. Las pruebas bioquímicas (Beta-hCG y PAPP-A) no se realizarían en el contexto de la identificación de estas aneuploidías autosómicas, por lo que no se consideraron en estos dos modelos. Este tipo de estrategia se utiliza en otros países europeos (44). Tras la ecografía, se les ofrece la NIPT a todas las mujeres, excepto a aquellas

en las que la TN esté muy aumentada o se detecte una malformación mayor, por ser casos en los que el riesgo de aneuploidías autosómicas es muy alto y se recomienda directamente una prueba invasiva.

En ambos cribados, el modelo no incluye los resultados diagnósticos y los costes de las mujeres que presentan un riesgo muy alto a partir del resultado del CCPT o de la ecografía. Para este grupo, se incluyeron solo los costes de la realización del CCPT o de la ecografía, en función del cribado evaluado.

Las pruebas incluidas en el CCPT no proporcionan información sobre el riesgo de aneuploidías sexuales, por lo que la realización de la NIPT para la identificación de estas también vendrá determinada por los resultados del CCPT (o de la ecografía, en los cribados universales) en términos de riesgo de aneuploidías autosómicas.

En todos los árboles diseñados, cuando la mujer acepta realizarse la NIPT, esta puede dar nuevamente un resultado positivo ($NIPT^+$) o negativo ($NIPT^-$), y solo a las mujeres con resultado positivo se les ofrece la prueba invasiva. Si aceptan, esta determinará el diagnóstico definitivo.

Cabe destacar que la realización de la NIPT y de la prueba invasiva requiere la conformidad y aceptación por parte de la madre, de que existe un riesgo de pérdida fetal asociado a las pruebas invasivas, y de que, tras un diagnóstico definitivo positivo, la madre puede decidir recurrir a una IVE o continuar con la gestación.

En los casos de pruebas con resultados positivos y presencia de aneuploidías confirmada por prueba invasiva, estaremos ante diagnósticos patológicos acertados o verdaderos positivos (VP). Sin embargo, existe la posibilidad de obtener FP, esto es, resultados positivos en fetos sin aneuploidías. Por su parte, cuando se obtiene un resultado negativo, pero hay presencia de aneuploidías, el resultado se cataloga como un FN. Si el resultado es negativo y el feto no presenta aneuploidías, el resultado que se obtiene es un VN. En aquellos casos en los que se decide no realizarse la NIPT o la prueba invasiva, estaremos ante casos sin determinar (SD), ya que no ha sido posible obtener un diagnóstico final.

Por último, cuando el CCPT, la NIPT o la prueba invasiva (sin pérdida fetal) son negativos o ante casos sin determinar, el seguimiento médico se realiza siguiendo las recomendaciones para un embarazo sin diagnóstico de aneuploidías y de bajo riesgo en términos de otras patologías clínicas. Por su parte, cuando se detectan correctamente casos de aneuploidías (esto es, VP), el seguimiento médico se realiza siguiendo las recomendaciones para un embarazo con diagnóstico de

aneuploidías. Finalmente, se consideró que los casos de IVE y pérdidas fetales también requieren seguimiento médico para la mujer.

### III.3.1.3. Parametrización del modelo

Con el objetivo de parametrizar los modelos diseñados, se llevaron a cabo búsquedas semiestructuradas en MEDLINE para tratar de identificar información disponible y relevante sobre distintos parámetros utilizados. Estas búsquedas se complementaron con consultas a expertos en la materia para solicitarles datos adicionales. Además, debido a la falta de información sobre algunos parámetros, el árbol también viene determinado por una serie de supuestos discutidos y aprobados por los autores del informe, y validados por el panel de expertos y revisores externos.

A continuación, se detallan las consideraciones tenidas en cuenta a la hora de parametrizar los modelos. Los valores y fuentes de los parámetros empleados pueden consultarse en el apartado IV.3.1.1.

**Rendimiento diagnóstico de las pruebas**

Los valores de los parámetros relativos al rendimiento diagnóstico (tasa de resultados positivos, VPP y VPN) de las pruebas provienen de distintas fuentes, ya sea 1) de estudios previos identificados, en el caso del CCPT (45), la NIPT para la detección de aneuploidías autosómicas en los cribados contingentes (46) y la ecografía (47), o 2) de estimaciones a partir de los resultados del metaanálisis de la parte de efectividad y seguridad realizado en el presente informe, en los casos de la NIPT para la detección de aneuploidías autosómicas en los cribados universales o de las sexuales en los cribados extendidos. También se han obtenido de la RS de este informe las tasas de prevalencia de las distintas aneuploidías, que han sido utilizadas para determinar la presencia de aneuploidías en los casos en los que no se realiza la NIPT, bien porque no se acepta su realización o porque el CCPT es de bajo riesgo ($CCPT^-$).

Por su parte, se asumió que la prueba invasiva cuenta con una sensibilidad y especificidad del 100%, al establecerse esta como el *gold standard* en muchos estudios, y, por tanto, solo podrá arrojar resultados VP y VN, acertando en el diagnóstico de todos los casos.

### Probabilidades de ocurrencia

El porcentaje de mujeres que se realizan la NIPT en los cribados contingentes o en los universales se obtuvo de un estudio español (91.15%) (45). Por su parte, a partir de Pedrola Vidal *et al.* (48), se estimó que un 91.54% de las mujeres a las que se les ofrece la prueba invasiva acepta realizarla.

Otro de los parámetros utilizados está relacionado con la probabilidad de pérdida fetal asociada a la prueba invasiva, que se considera la complicación más grave de esta. Este valor se ha estimado como un riesgo medio a partir de los riesgos asociados a las amniocentesis (0.3%) y a las BVC (0.2%) (49), que han sido ponderados por la proporción de amniocentesis (46.27%) o BVC (53.73%) realizadas entre las mujeres que aceptan la prueba invasiva. Estos últimos porcentajes proceden del registro de un hospital público de Canarias para el año 2022 (comunicación personal), y Sánchez-González *et al.* (50). No se han considerado en el modelo otras complicaciones derivadas de las pruebas invasivas.

### Uso de recursos y costes

El uso de recursos y costes considerados en el modelo están asociados a las distintas pruebas realizadas durante el procedimiento diagnóstico, a las pérdidas fetales derivadas de las pruebas invasivas, a la IVE y al seguimiento médico.

No se consideraron los costes comunes a las estrategias comparadas, como son los relativos a la primera visita a la matrona y a ginecología. Tampoco se incluyeron todas aquellas pruebas realizadas durante el embarazo que no están relacionadas con el diagnóstico de las anomalías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales.

Respecto a las pruebas que componen el programa de cribado, en primer lugar, se incluyó el coste de las tres pruebas del CCPT en las estrategias contingentes, y de la ecografía en las estrategias universales. En segundo lugar, se añadió el coste de la prueba no invasiva en aquellos casos en los que se realice, y lleva aparejado el coste de la extracción de sangre. No se consideró el coste relacionado con la repetición de la NIPT en el caso de que se obtengan resultados no concluyentes o por algún otro motivo, ya que es poco habitual. Por último, se sumó el coste de la prueba invasiva en aquellas mujeres a las que se les ofrece y aceptan su realización. Este se ha estimado como la media del coste de la amniocentesis y de la BVC, ponderada por la proporción en la que se

realizan estos dos tipos de pruebas (ver apartado de Probabilidades de ocurrencia). El coste de la prueba invasiva comprende el coste propio de la prueba y el del análisis del cariotipo de las muestras fetales obtenidas. Para el grupo de mujeres con resultado de riesgo muy alto en alguna de estas dos pruebas anteriores, solo se incluyeron los costes de la realización del CCPT o la ecografía.

Para la comunicación de resultados, se asumió lo siguiente a partir de la información proporcionada por expertos:

- CCPT o ecografía: el resultado positivo o negativo se comunica en la primera consulta con el/la ginecólogo/a (coste común a todas las estrategias), que es cuando se realiza la ecografía y se estima el riesgo de aneuploidías junto con el resto de pruebas del CCPT. En esta misma consulta se ofrece la NIPT o la prueba invasiva cuando corresponda.

- NIPT: tanto el resultado negativo como positivo se informa a través de una consulta telefónica con el/la ginecólogo/a, en la que, además, se ofrece la prueba invasiva ante un resultado positivo. Dado que no se identificó un coste unitario para la consulta telefónica con ginecología, se utilizó como proxy el coste de la consulta telefónica en atención especializada.

- Prueba invasiva: los resultados negativos se informan en una consulta telefónica con el/la ginecólogo/a, mientras que los resultados positivos se comunican en una consulta presencial.

Respecto al consejo genético, asumimos que este lo proporciona el/la ginecólogo/a antes y después de la realización de la NIPT y/o la prueba invasiva en el momento de comunicar un resultado positivo, por lo que no supone un coste adicional. Este supuesto se basa en la no disponibilidad de Unidades de Genética en todos los hospitales adscritos al SNS.

En aquellos casos en los que se produzca una pérdida fetal derivada de una prueba invasiva, se ha añadido el coste de un ingreso hospitalario, con una duración media de dos días. No se incluye el coste de complicaciones menores asociadas a la pérdida fetal. Por su parte, tras un diagnóstico positivo confirmado con prueba invasiva, se ha estimado que la madre recurre a una IVE, por este motivo, en un 91.68% de los casos cuando se diagnostican aneuploidías autosómicas (valor utilizado en los modelos para los cribados contingentes) y en un 87.80% cuando se trata de aneuploidías sexuales (valor utilizado en todos los modelos) (51). Específicamente, el porcentaje de mujeres que recurre a una IVE es del 90.40% cuando se detectan anomalías en el cromosoma 21, 96.46%

en el cromosoma 18, y 92.5% para anomalías en el cromosoma 13 (valores utilizados en los modelos para los cribados universales). En todos los casos en los que se realizan IVE se añade en el modelo su correspondiente coste. Este se ha estimado como el coste medio de los distintos costes de la IVE en función de la semana de gestión en la que se realice. Tanto en casos de pérdida fetal como de IVE, se añade el coste de una visita a la matrona y dos visitas al/a la ginecólogo/a posteriores al evento.

El coste del seguimiento del embarazo varía dependiendo de si existe o no un diagnóstico de alguna de las aneuploidías consideradas. En embarazos con diagnóstico negativo o sin determinar (y de bajo riesgo de otras patologías clínicas) que llegan a término, se asumió que se realizan nueve visitas a la matrona y dos visitas a ginecología (52). Sin embargo, en el modelo se incluyeron 8 y 1 visitas, respectivamente, ya que, como se adelantaba, la primera visita a la matrona y al ginecólogo/a se consideran comunes en todas las estrategias comparadas. A partir de la información proporcionada por expertos, en embarazos que llegan a término con diagnóstico confirmado se asumió que el seguimiento tras el cribado lo realiza únicamente el/la ginecólogo/a, por lo que se consideraron en el modelo 8 consultas a este especialista y ninguna a la matrona. En embarazos interrumpidos, independientemente del motivo, no se estima un coste de seguimiento más allá de las consultas especificadas anteriormente para la pérdida fetal o la IVE.

En lo que respecta a las fuentes, el coste de la extracción de sangre se extrajo de Castilla *et al.* (53). El resto de los costes unitarios utilizados son valores medios de tarifas públicas de las comunidades autónomas, que han sido extraídas de boletines oficiales regionales.

Finalmente, cabe destacar que cuando se utilizaron costes referidos a años anteriores a 2025 (excepto los procedentes de boletines oficiales vigentes), se aplicó la tasa incremental del Índice de Precios de Consumo (IPC), publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (http://www.ine.es/calcula/), para su actualización a dicho año.

### III.3.1.4. Análisis de sensibilidad

Con el objeto de conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre de los parámetros, se realizaron varios análisis de sensibilidad determinísticos univariantes. Se variaron los valores de los parámetros clave o con más incertidumbre (precio de la NIPT, rendimiento de las pruebas, entre otros) tomando otros datos basados en supuestos a partir de la consulta con expertos y otras fuentes. Además, dado que

existen otras técnicas (microarray, FISH [hibridación in situ con fluorescencia] y QF-PCR [reacción en cadena de polimerasa cuantitativa fluorescente]) que actualmente se utilizan en los hospitales del SNS para el análisis de las muestras obtenidas en las pruebas invasivas, distintas del análisis del cariotipo (técnica considerada en el caso base), se ha variado el coste total de la prueba invasiva utilizando costes medios de estas otras pruebas. Por último, dentro del análisis de sensibilidad determinístico también se realizó un análisis a tres vías donde se variaron simultáneamente las probabilidades de resultado positivo de la NIPT universal para las aneuploidías autosómicas (21, 18 y 13).

Se realizó de forma complementaria un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se evaluó la incertidumbre de los resultados del modelo cuando todos los parámetros se variaron al mismo tiempo. Se especificaron distintas distribuciones de probabilidad según el parámetro de que se tratara: distribución beta para las probabilidades, y distribución gamma o uniformes para el uso de recursos y los costes. Las distribuciones beta son adecuadas para representar parámetros que varían entre 0 y 1 como es el caso de las probabilidades, donde alfa y beta representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento. Los parámetros de las funciones de costes tomaron de media el valor del caso base y de desviación estándar ±20% de la media, cuando esta no era conocida. Se ejecutaron simulaciones de Monte Carlo de 1000 iteraciones que permitieron obtener el plano de coste-efectividad probabilístico. Además, en los resultados se presentan los valores medianos y los intervalos de variación o de credibilidad delimitados por los percentiles 2.5 y 97.5 [p2.5; p97.5].

Los valores utilizados en los análisis de sensibilidad pueden consultarse en el apartado IV.3.1.1.

### III.3.1.5. Validación del modelo

Se realizaron tres tipos de validación: validez de apariencia, validez interna y validez cruzada (54). No se realizó validación externa ni validación predictiva debido a la falta de datos. A continuación, se dan más detalles sobre la validación realizada:

1. Validez de apariencia: inicialmente, antes de obtener resultados, se realizó una consulta a una experta clínica, en la que se presentaba un primer borrador de la metodología del modelo, la estructura del modelo, los parámetros y los supuestos asumidos en este. La experta respondió por escrito con sus aportaciones y/o solicitud de aclaraciones. La verosimilitud de los resultados

fue valorada posteriormente, una vez se tuvo una primera versión de este informe.

2. Validez interna: durante la implementación del modelo se aplicaron modos de identificación de errores, que permitió su corrección. Una vez se tuvo una primera versión funcional del modelo, se aplicó, parcialmente, la lista de comprobación TECH VER para la verificación y reducción de errores en modelos (55). El análisis quedó documentado en el propio modelo.

3. Validez cruzada: Se realizó una comparación de los resultados del modelo con los obtenidos en las evaluaciones económicas identificadas en la revisión sistemática de coste-efectividad realizada para este informe, y se analizaron las posibles causas para las diferencias entre resultados.

## III.3.2. Análisis de impacto presupuestario

Partiendo del caso base descrito para el ACE, se realizó un análisis de impacto presupuestario (AIP) para estimar el coste que supondría la inclusión, en el programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas del SNS, de las distintas estrategias de cribado evaluadas. Para ello, se consideraron únicamente los costes incrementales estimados en el ACE, que se aplicaron al conjunto de la población que se beneficia de la intervención (esto es, mujeres embarazadas, de gestación única o gemelar, que participan en el CCPT en el sistema sanitario público), obteniendo con ello el impacto presupuestario neto de implementar la estrategia evaluada (CCE, CUB o CUE) en comparación con la práctica clínica actual (CCB). En el apartado III.3.1 se pueden consultar más detalle sobre cada estrategia.

El AIP se realizó considerando un horizonte temporal de cinco años (2025-2029), y se calculó el impacto neto para todo el territorio nacional, así como para cada CC.AA. por separado. En este AIP no se aplicó ningún descuento a los costes como es habitual en este tipo de análisis.

Para la estimación del impacto presupuestario se partió del número de partos únicos o gemelares (incluyendo los nacimientos y las muertes fetales tardías) registrados en el año 2023 (56) y de IVE en ese mismo año (57) para obtener el número aproximado de embarazos totales en España. No se incluyó el número de abortos espontáneos no viables, por falta de datos. A continuación, se ajustaron las cifras de embarazos totales anteriores por el porcentaje de IVE que se realizan antes de la semana ocho (calculado a partir de datos del Registro de Actividad de Atención

Especializada publicada por el Ministerio de Sanidad (57)) para determinar la cantidad de embarazos que potencialmente se podrían beneficiar del CCPT (Tabla 3).

**Tabla 3. Parámetros para el cálculo de la población diana del AIP**

| CC.AA. | Partos (sencillos y dobles) (56) | IVE (57) | Embarazos totales | IVE < 8s gestación (57) | Embarazos potenciales para CCPT |
|---|---|---|---|---|---|
| Total Nacional | 316.270 | 101.322 | 417.592 | 75,2% | 341.412 |
| Andalucía | 60.492 | 19.474 | 79.966 | 76,3% | 65.115 |
| Aragón | 8.537 | 1.854 | 10.391 | 67,5% | 9.139 |
| Asturias, Principado de | 4.520 | 1.952 | 6.472 | 76,6% | 4.976 |
| Balears, Illes | 8.632 | 3.237 | 11.869 | 82,7% | 9.192 |
| Canarias | 11.819 | 4.953 | 16.772 | 70,2% | 13.296 |
| Cantabria | 2.943 | 915 | 3.858 | 81,2% | 3.115 |
| Castilla y León | 12.346 | 3.578 | 15.924 | 71,4% | 13.370 |
| Castilla - La Mancha | 13.886 | 3.096 | 16.982 | 68,7% | 14.856 |
| Cataluña | 53.483 | 21.175 | 74.658 | 81,2% | 57.460 |
| Comunitat Valenciana | 34.839 | 9.231 | 44.070 | 76,5% | 37.010 |
| Extremadura | 6.758 | 1.362 | 8.120 | 69,9% | 7.168 |
| Galicia | 13.791 | 3.075 | 16.866 | 76,2% | 14.524 |
| Madrid, Comunidad de | 49.562 | 17.870 | 67.432 | 72,1% | 54.548 |
| Murcia, Región de | 12.683 | 3.682 | 16.365 | 73,7% | 13.651 |
| Navarra, Comunidad Foral de | 4.452 | 1.054 | 5.506 | 80,3% | 4.660 |
| País Vasco | 13.301 | 4.225 | 17.526 | 78,1% | 14.226 |
| Rioja, La | 1.970 | 446 | 2.416 | 72,9% | 2.091 |
| Ceuta | 675 | 15 | 690 | 26,7% | 686 |
| Melilla | 765 | 128 | 893 | 60,9% | 815 |

AIP: análisis de impacto presupuestario; CC. AA: comunidades autónomas; CCPT: cribado combinado del primer trimestre; IVE: interrupción voluntaria del embarazo

Los embarazos potenciales se multiplicaron por la proporción de embarazos que se atienden en el SNS público (81.42% (58)) y, a continuación, por el porcentaje de mujeres que entran en el CCPT (98.92% (45)), para estimar el número de embarazos finales que se beneficiarían de las estrategias de cribado evaluadas. Para el valor de embarazos atendidos en el SNS se utilizó como proxy el porcentaje de

partos que se atendieron en hospitales públicos en el año 2022 (58). Estos cálculos resultaron en un total de 274 979 embarazos.

Finalmente, la cantidad de embarazos que participarían en el CCPT a través del SNS se multiplicó por el coste incremental de cada estrategia evaluada (CCE, CUB o CUE), obteniéndose el impacto presupuestario neto anual. Este impacto se multiplicó por cinco para obtener una cifra aproximada del impacto a cinco años, asumiendo que el número de embarazos se mantiene constante.

Complementariamente, se realizó un análisis de sensibilidad en el AIP, variando el precio de la NIPT y la población de mujeres que participan en el CCPT del SNS.

## III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales

La evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales específicos relativos a la tecnología se incluye en las definiciones recientes de ETS. El análisis de dichos dominios se realizó aplicando el algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales específicos relativos a la tecnología (Anexo 3). El algoritmo se basa en una definición del alcance teniendo en cuenta si existen incertidumbres relevantes para la toma de decisiones sobre estos aspectos y permite explorar y conceptualizar el contexto de la intervención. Se entiende por incertidumbre relevante cuando se identifican con claridad preguntas de investigación específicas para la tecnología evaluada que deberían ser respondidas para evaluar adecuadamente los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales específicos relativos a la tecnología sanitaria, teniendo en cuenta las influencias del contexto del SNS.

En primer lugar, se ha realizado una serie de búsquedas manuales adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA (59), del marco GRADE *Evidence to Decision* (EtD) para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios (60) y salud pública y del marco "*VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies*" (VALIDATE) (61). El marco evaluativo de EUnetHTA plantea un enfoque multimétodo y una aproximación axiológica que consiste en los siguientes pasos: identificar y analizar los retos éticos, legales, organizativos y sociales relacionados con los pacientes y la tecnología, identificar los actores implicados, seleccionar las preguntas relevantes para la implementación de la tecnología, realizar una búsqueda de literatura en

relación con las preguntas anteriores, analizar la literatura, responder a las preguntas y resumir los aspectos más importantes.

La búsqueda se llevó a cabo en Google, Google Scholar, utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave combinando diferentes palabras de la estrategia de búsqueda llevada a cabo para la parte de efectividad con los términos de búsqueda propios del apartado: *ethics, confidentiality, feasibility, acceptability, barriers, facilitators, implementation, equity, gender, qualitative, interview*. Esta búsqueda manual de alcance se llevó a cabo entre el 01/04/2025 y el 30/05/2025.

Siguiendo el algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales específicos relativos a la tecnología (Anexo 3) se decidió realizar una RS para sintetizar la evidencia cualitativa. Para ello, se utilizó Covidence para las fases de selección de estudios (62). Este proceso permitió definir las siguientes preguntas de investigación:

- La NIPT, ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético? ¿Se considera factible?
- ¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas?
- ¿Existen cuestiones relacionadas con la equidad en el acceso que puedan afectar de forma diferencial a determinados grupos poblacionales?

## III.4.1. Alcance de la revisión

El alcance de esta evaluación se definió inicialmente considerando como población objetivo a mujeres embarazadas con cualquier nivel de riesgo de aneuploidía que pudieran ser candidatas a la NIPT para la detección de ACS. La intervención evaluada fue la NIPT, y dado el enfoque cualitativo de la revisión, no se estableció un comparador formal, tal como corresponde a estudios que exploran experiencias, percepciones y dinámicas organizativas.

Con el fin de ampliar y fortalecer el cuerpo de evidencia, se incluyeron también estudios que incorporaban:

1. Mujeres que se habían realizado la prueba recientemente (principalmente en los últimos dos años), independientemente del resultado obtenido. La inclusión de esta población permitió capturar experiencias post-test, percepciones sobre la utilidad clínica y emocional de la prueba, y posibles efectos derivados de la comprensión (o falta de ella) del alcance del cribado.

2. Profesionales sanitarios/as con experiencia en la oferta, interpretación o gestión clínica de la NIPT, incluyendo obstetras, matrones/as, especialistas en medicina materno-fetal, consejeros/as genéticos/as y personal de laboratorios diagnósticos. Esta ampliación respondió a la necesidad de documentar factores organizativos, operativos y éticos que influyen en la implementación de la prueba y que no pueden ser descritos únicamente desde la perspectiva de las usuarias.
3. Encuestas que incluyeran al menos una pregunta abierta, cuyos contenidos hubieran sido analizados de acuerdo con los principios de la investigación cualitativa.

## III.4.2. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios cualitativos, así como estudios mixtos que informaban los resultados cualitativos por separado. Se incluyeron estudios escritos en español e inglés publicados en los últimos 10 años.

**Tabla 4. Criterios de selección (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| Criterio | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|---|---|
| Diseño de estudios | Estudios de tipo cualitativo, estudios mixtos que presenten de manera independiente los resultados cualitativos, encuestas que incluyeran preguntas abiertas que fueron analizadas cualitativamente | Estudios de tipo cuantitativo |
| Población | • Mujeres embarazadas con cualquier nivel de riesgo de aneuploidía<br>• Mujeres que habían realizado la prueba recientemente (principalmente en los últimos dos años), independientemente del resultado obtenido<br>• Profesionales sanitarios/as con experiencia en la oferta, interpretación o gestión clínica de la NIPT | Otra población |
| Intervención | NIPT consistente en el test de ADN libre circulante en sangre materna para detectar ACS | Otro tipo de pruebas |
| Comparador | No aplica | |

**Tabla 4. Criterios de selección (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| Criterio | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|---|---|
| Medidas de resultado | • Aceptabilidad: Percepción, preferencias de los pacientes, familias y profesionales sobre la utilidad, beneficios y adecuación cultural de las intervenciones.<br>• Factibilidad: Evaluación de los recursos necesarios, la logística y la capacidad de implementación de las intervenciones en diferentes contextos.<br>• Equidad: Cómo las intervenciones abordan o no las disparidades en el acceso y la calidad de los cuidados paliativos pediátricos.<br>• Aspectos éticos, legales, organizativos y sociales: Consideraciones éticas sobre la autonomía del paciente y de su familia, la confidencialidad, las implicaciones organizativas (barreras y facilitadores) en los equipos de trabajo y en flujo de trabajo de la implementación de las intervenciones psicológicas. Así como implicaciones legales y sociales de estas intervenciones. | |
| Tipo de publicación | • Artículos publicados en revistas científicas indexadas con revisión por pares<br>• Estudios originales (cualitativos) | Artículos publicados en revistas no indexadas, abstracts de congresos. |
| Idioma de la publicación | Inglés o español | |
| Fecha de publicación | Últimos 10 años | |

ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias

## III.4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para la búsqueda de estudios sobre aspectos éticos, legales, organizativos y sociales se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas durante el mes de junio de 2025: MEDLINE, Embase, y Cochrane Library (CENTRAL), sin aplicar restricción por idiomas y aplicando una restricción temporal de los últimos 10 años como se detalla en la Tabla 5. En el Anexo 1 se puede consultar la estrategia de búsqueda para cada una de las bases de datos.

**Tabla 5.Bases de datos electrónicas consultadas: aspectos éticos, legales, organizativos y sociales**

| Base de datos | Plataforma de acceso | Fecha inicial | Fecha acceso |
|---|---|---|---|
| MEDLINE(R) ALL | Ovid | 01/01/2015 | 26/06/2025 |
| Embase | Elsevier | 01/01/2015 | 26/06/2025 |
| CENTRAL | Wiley | 01/01/2015 | 26/06/2025 |

La estrategia de búsqueda combina la estrategia diseñada para la población y la intervención con diseños de estudios específicos para este apartado, así como vocabulario controlado y términos libres relacionados con perspectivas, preferencias y satisfacción de usuarios (profesionales y pacientes), aceptabilidad, factibilidad, equidad y aspectos éticos, entre otros.

## III.4.4. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección se realizó por dos revisoras de forma independiente a partir de los títulos y resúmenes, siguiendo los criterios especificados en la Tabla 4. En caso de duda y/o desacuerdo, las revisoras contrastaron sus opiniones y las discrepancias fueron resueltas tras discusión.

Los artículos seleccionados como relevantes tras esta primera fase fueron analizados a texto completo por dos revisoras independientes, que los clasificaron en incluidos o excluidos según los criterios mencionados.

## III.4.5. Evaluación de la calidad metodológica

En el Anexo 4 puede verse el detalle de la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos. Atendiendo a las características metodológicas de los estudios incluidos, se usaron tres herramientas para esta fase. Para los estudios cualitativos se usó la escala CASPe (63), para los estudios mixtos en los que se desarrollaron entrevistas o grupos focales se usó la escala *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT) (64) y para las encuestas en las que se incluyeron preguntas abiertas en el cuestionario se usó la escala *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* (65). Las preguntas abiertas se utilizaron

exclusivamente como fuente de datos cualitativos para la síntesis, pero no fueron objeto de evaluación específica mediante esta escala.

### III.4.6. Extracción de datos

La extracción de datos relativos a la identificación del artículo (autores/as, fecha de publicación y país donde se realizó el estudio), metodología (diseño, objetivo, método de recogida de datos, población, limitaciones metodológicas y declaración de conflicto de intereses) y resultados del estudio relevantes para este informe, fue realizada por dos revisoras.

## III.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia científica y; 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de una intervención y facilitar la comparación entre estudios.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con la NIPT universal, desde el punto de vista de los diferentes actores implicados. Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las siguientes fases:

### III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

## III.5.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la iniciativa *James Lind Alliance* (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) y *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM) *Standards Sets* (Tabla 6).

La consulta a las fuentes específicas de información JLA, COMET y ICHOM se realizó utilizando los términos de búsqueda "prenatal screening", "noninvasive", "aneuploidy", "trisomy", "monosomy", "prenatal diagnosis", "DNA".

**Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares**

| Base de datos | URL de acceso | Fecha de búsqueda |
|---|---|---|
| JLA | http://www.jla.nihr.ac.uk/ | 16/07/2025 |
| COMET | http://www.comet-initiative.org/ | 16/07/2025 |
| ICHOM | https://www.ichom.org/ | 30/09/2025 |

### III.5.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios/as, investigadores/as y gestores/as sanitarios/as) e identificar medidas de resultados estándares, sobre la NIPT para la detección de aneuploidías.

### III.5.2.2. Criterios de selección de estudios

Para la identificación de necesidades de investigación y medidas de resultados estándares, se incluyeron estudios, tanto primarios como secundarios, publicados en español e inglés, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y

comparación mencionada. Se excluyeron resúmenes de congresos y estudios en otros idiomas.

### III.5.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizados a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con una segunda revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y una breve descripción de las características de los estudios (autor/a principal, año, objetivo, diseño y población).

## III.6. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (60,66) y la guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias de la RedETS (67).

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo con lo relevantes que son estos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes, pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. En ausencia de estudios que midan el impacto de la prueba diagnóstica en los resultados importantes para el paciente o la población y, por tanto, para la toma de decisiones clínicas (60), la autoría únicamente puede centrarse en los estudios de rendimiento o precisión diagnóstica y hacer inferencias sobre el posible impacto en los resultados importantes para el paciente. En esta última situación, la precisión diagnóstica se puede considerar un resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para el/la paciente (68) y las recomendaciones sobre el uso de la prueba requieren inferencias acerca de las consecuencias de identificar falsamente pacientes como que tienen o no tienen la enfermedad.

Para la determinación de la calidad de la evidencia relativa a cada variable de resultado, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales (69,70), la metodología GRADE propone evaluar

otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. En la Tabla 7 se muestran los factores necesarios para calificar la evidencia.

**Tabla 7. Determinantes de la calidad de la evidencia**

| Factores | Descripción | Valoración |
|---|---|---|
| Factores que pueden bajar la calidad | Riesgo de sesgo de los estudios | Serio: -1<br>Muy serio: -2 |
| | Inconsistencia de los resultados | Serio: -1<br>Muy serio: -2 |
| | Carácter indirecto de la evidencia | Serio: -1<br>Muy serio: -2 |
| | Imprecisión de la estimación | Serio: -1<br>Muy serio: -2<br>Extremadamente serio: -3 |
| | Sesgo de publicación | Probable: -1<br>Muy probable: -2 |
| Factores que pueden incrementar la calidad | Tamaño del efecto observado | Grande<br>Muy grande |
| | Gradiente dosis/respuesta | Presente: +1 |
| | Factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto demostrado, o incrementado un efecto no observado | Presente: +1 |

Se recomienda la consideración de los factores que pueden aumentar el nivel de evidencia solo cuando no existen limitaciones metodológicas importantes en los estudios analizados (71).

Por otro lado, se debe tener en cuenta que si bien los criterios de inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño del efecto, y posibles factores de confusión residuales son aplicables al cuerpo de la evidencia de estudios de precisión de pruebas diagnósticas, los métodos para determinar si un criterio particular se cumple están menos establecidos, en comparación con la evidencia acerca de los efectos de intervenciones terapéuticas (72).

Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada variable crítica fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja (73) (Tabla 8).

| Tabla 8. Niveles de calidad de la evidencia | | |
|---|---|---|
| Nivel | Descripción | Representación gráfica |
| **Alta** | **Mucha confianza** en que el verdadero efecto está cerca de la estimación del efecto. Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado. | ⊕⊕⊕⊕ |
| **Moderada** | **Confianza moderada** en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que esté cerca del efecto estimado, pero hay posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado. | ⊕⊕⊕⊖ |
| **Baja** | **Confianza limitada** en el efecto. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado. | ⊕⊕⊖⊖ |
| **Muy Baja** | **Muy poca confianza** en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Cualquier resultado estimado es muy incierto. | ⊕⊖⊖⊖ |

# III.7. Estimación de fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la idoneidad de actualizar cada informe de ETS y, en caso afirmativo, la fecha para dicha actualización se determinan ocasionalmente de forma individualizada y sin un procedimiento formalmente establecido, a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras y la Secretaría de la RedETS, ocasionalmente también con la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia o la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, quienes posteriormente pueden, si se considera oportuno, someter el grado de necesidad o la prioridad política a consenso con la CPAF del Ministerio de Sanidad.

En este informe de RedETS se propone un algoritmo de decisión para evaluar la necesidad de actualización y, si procede, establecer una fecha estimada, tomando en consideración criterios específicos y

preestablecidos que permiten una aproximación más transparente y reproducible (ver Anexo 5). Este ejercicio resulta especialmente relevante en situaciones como las siguientes:

1. La certeza en la evidencia existente es baja o muy baja según la terminología GRADE, por lo que:
   a) Las conclusiones no permiten formular una recomendación clara, por lo que se establece una recomendación de posponer la decisión.
   b) Se recomienda el uso exclusivo de la tecnología en un contexto de investigación vinculado a, en algunas ocasiones, la propuesta de un estudio de monitorización.
   c) La recomendación es débil o condicional, ya sea a favor de la tecnología evaluada (recomendación de inclusión plena o cambios en condiciones de uso) o en contra (recomendación de no inclusión o exclusión plena, si la tecnología ya está en cartera). En estos casos, es probable que nueva evidencia emergente pueda modificar la certeza de la evidencia.

2. La evaluación constituye una prioridad para la toma de decisiones, aborda áreas controvertidas donde la práctica clínica diverge de la evidencia disponible, o se enfoca en áreas emergentes con nuevas tecnologías en desarrollo.

Los criterios concretos empleados por parte el equipo evaluador de este informe para proponer una fecha de actualización pertinente del mismo, incluyen factores como:

1. El ritmo de publicaciones científicas observado durante los últimos años del período revisado.
2. La identificación de nueva investigación en marcha, considerando no solo el número de estudios en curso, sino también su idoneidad en términos de tamaño, calidad y la probabilidad de que generen resultados relevantes a corto plazo.

Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen:

3. Cambios en el precio de la tecnología evaluada o en los costes operativos derivados de cambios organizativos mediados por las tecnologías de la información y la comunicación o por la

reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad como el impacto presupuestario.
4. Cambios en la situación epidemiológica, expresados por variaciones en la incidencia, prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes por incrementar tanto el número de usuarios como la intensidad del uso de los recursos sanitarios.
5. Cambios en las indicaciones de uso, modificaciones o ampliaciones en el uso de la tecnología evaluada.

# III.8. Participación de los grupos de interés

## III.8.1. Participación de pacientes

Se invitó a participar en la revisión del informe a la siguientes asociaciones y confederaciones de pacientes y familiares:

- Asociación Trisomía 13, Trisomía 18 y otras malformaciones genéticas graves
- Down España
- Asociación Española del Síndrome de Klinefelter
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

Finalmente, se contó con la participación de Down España para la revisión de la versión final del informe.

## III.8.2. Participación de los profesionales sanitarios

Se invitó a participar a las siguientes sociedades científicas:

- Asociación Española de Diagnóstico Prenatal
- Asociación Española de Genética Humana
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología
- Sociedad Española de Asesoramiento Genético

- Asociación de Economía de la Salud (AES)
- Sociedad Española de Epidemiología (SEE)

Finalmente, se contó con la participación de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal, Asociación Española de Genética Humana, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y la Asociación de Economía de la Salud, para la revisión de la versión final del informe.

## III.8.3. Participación de la industria

Se contactó con las siguientes empresas, fabricantes de la tecnología evaluada:

- Illumina Productos de España, S.L. –VeriSeq™ NIPT
- Igls – SafeBaby®
- Synlab Diagnósticos Globales, S.A. – NeoBona
- Imegen (Health In Code, S.L.) – Genatal 1
- Igenomix – NACE®
- Nimgenetics, Genómica y Medicina S.L. – TrisoNIM
- Natera - Panorama™
- Eurofins Megalab – Everli Avanzado
- Roche Diagnostics - Harmony™ Prenatal

La versión final del informe fue revisada por un representante de Illumina Productos de España, S.L.

## III.8.4. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos/as expertos/as en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A las personas revisoras se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios

o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por el equipo autor del informe e incluidos en la versión final del informe.

# IV. Resultados

## IV.1. Efectividad, seguridad

### IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

En la consulta preliminar para identificar RS e informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema y de alta calidad metodológica, no se identificó ningún documento que pudiera servir de punto de partida para la presente RS. No obstante, se localizó un informe de *Health Quality Ontario* (74), que se empleó como fuente complementaria para la identificación de referencias pertinentes.

La búsqueda sistemática realizada directamente en las bases de datos electrónicas, basada en la estrategia empleada en el informe previo (18) y ampliada para incluir de forma explícita las ACS, recuperó 3333 referencias. Tras la eliminación de duplicados, 2091 referencias permanecieron para su cribado. En el análisis por títulos y resúmenes, se seleccionaron 283 artículos potencialmente relevantes para la evaluación de la efectividad y la seguridad, los cuales fueron analizados en detalle a texto completo. Tras aplicar los criterios de selección preestablecidos, 73 estudios fueron finalmente incluidos.

El servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas recuperó 70 referencias adicionales, de las cuales siete fueron analizadas en detalle y cuatro se incluyeron tras su lectura a texto completo. Por último, la revisión de las referencias incluidas en el informe previo propio, conforme a los criterios de selección actuales, identificó cuatro referencias adicionales, y el examen del informe de *Health Quality Ontario* (74) permitió incorporar una referencia más.

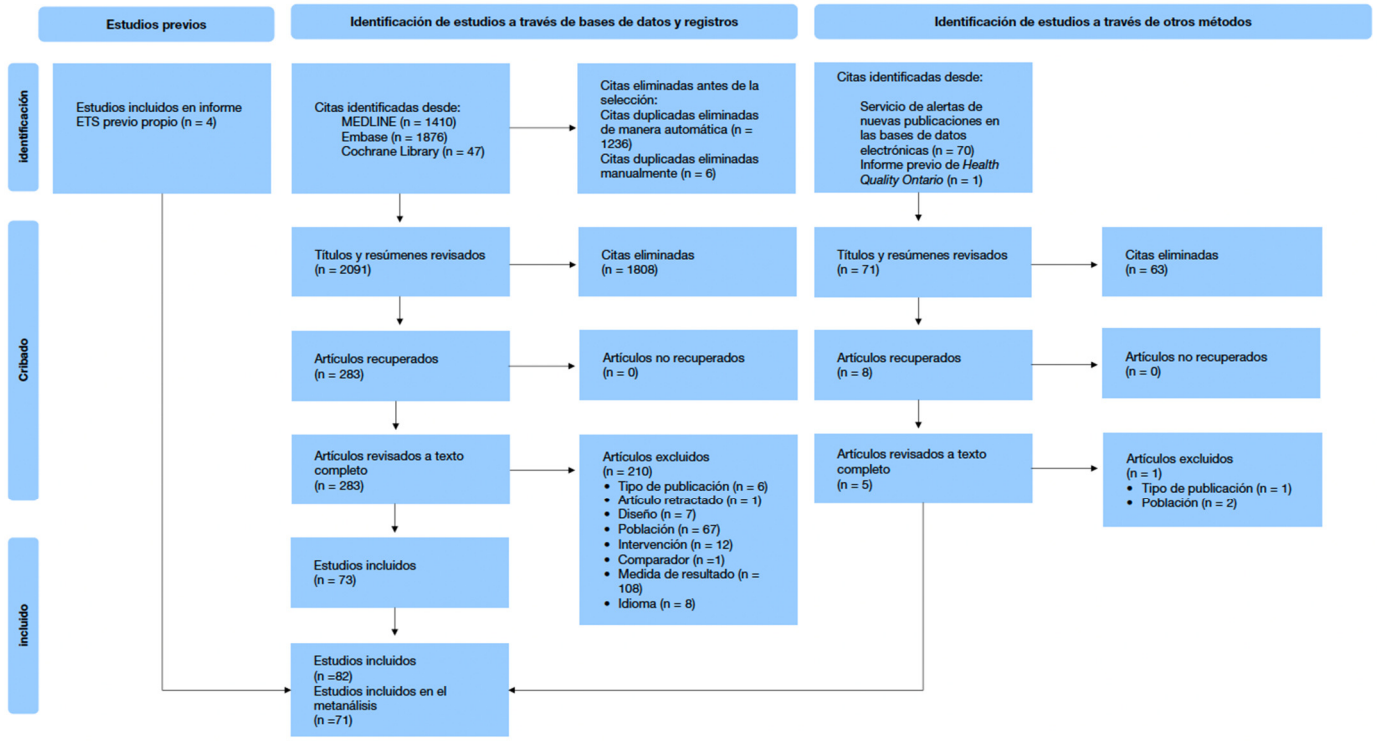
En conjunto, la selección final para la evaluación de la efectividad y la seguridad estuvo compuesta por 82 estudios.

En la Figura 3 se muestran las cifras de referencias bibliográficas y artículos seleccionados, incluidos y excluidos a lo largo del proceso. Si bien muchos de los artículos fueron excluidos por no cumplir con más de un criterio de selección, en el Anexo 6, donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión en términos de diseño de estudio, participantes, intervención, comparador, medidas de resultado informadas, idioma o tipo de publicación.

En la consulta en el registro internacional de ensayos clínicos ICTRP de la OMS y en las distintas bases de datos no se identificaron estudios

o ensayos en marcha que cumplieran los criterios de selección preestablecidos en fase de ejecución.

**Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Efectividad y seguridad**



## IV.1.2. Características de los estudios

Los 82 estudios seleccionados fueron publicados entre 2012 y 2025. Treinta y nueve se realizaron en China; 12 en Estados Unidos; cinco en Australia; cuatro en Italia; tres en Reino Unido y tres en Tailandia; y dos en Bélgica e Irán, respectivamente. Además, se identificó un estudio realizado en cada uno de los siguientes países: Alemania, Canadá, Dinamarca, Grecia, India, Países Bajos y Rusia. Finalmente, se incluyó un estudio desarrollado en Europa, otro con participación de centros en Europa y Asia, y uno adicional realizado en seis países (Estados Unidos, Bélgica, Canadá, Italia, Países Bajos y Suecia).

A continuación, se describen las principales características de los estudios seleccionados. Estas se muestran resumidas en la Tabla 9 y Tabla 10. La información detallada de cada uno de los estudios está disponible previa solicitud a las autoras.

### IV.1.2.1. Diseño de los estudios

No se localizaron ECA, ECnA ni estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control, por lo que los estudios incluidos se restringen a estudios de rendimiento diagnóstico. Todos los estudios seleccionados presentan un diseño observacional de cohortes: 32 emplearon un reclutamiento prospectivo, 42 un reclutamiento retrospectivo, uno combinó ambos tipos de reclutamiento, y siete no aportaron información suficiente para determinar el tipo de reclutamiento. El reclutamiento de las gestantes se llevó a cabo entre 2009 y diciembre de 2024, en un mínimo de un centro y hasta en 173 centros de forma conjunta, dependiendo del estudio.

En 26 estudios, los/las autores/as declararon tener conflictos de interés o alguna relación con la industria; en 54 estudios se declaró explícitamente la ausencia de conflictos de interés, mientras que en los dos estudios restantes no se aportó información suficiente al respecto. Información detallada sobre el diseño de cada estudio se muestra en la Tabla 9.

### IV.1.2.2. Participantes

Las características generales de las gestantes en cada estudio se muestran en la Tabla 9.

Entre los 82 estudios se reclutó un total de 2 254 986 gestantes. El tamaño medio de la muestra fue de 3507 pacientes y varió entre 516 y 282 911 participantes. La edad materna media fue de 31.87 años (DE ± 2.55), con un rango comprendido entre 12 y 59 años; en 13 estudios no se aportó información relacionada con la edad materna. En cuanto a la edad gestacional, el promedio fue de 15.01 semanas (DE ± 2.72), con valores que oscilaron entre 7.6 y 41 semanas; 15 estudios no aportaron ningún dato sobre este aspecto.

En 38 estudios se incluyeron exclusivamente embarazos de feto único (N = 668 813); mientras que en 43 estudios se incluyeron embarazos de getación únicas y gemelares (N = 1 426 969), tanto de concepción natural como asistida. Un estudio incluyó embarazos de gestación única, gemelares y de trillizos (N = 38 289); otro estudio incluyó embarazos múltiples sin especificar número (N = 4150), y en siete estudios no se aportó información suficiente para su categorización (N = 121 073).

En 18 estudios se incluyeron mujeres con embarazos de alto (N = 167 321) o alto y moderado riesgo (N = 30 655), por diversos motivos. En 47 estudios se incluyeron exclusivamente embarazos de bajo riesgo (N = 116 942) o riesgo general (N = 1 204 912). Asimismo, 14 estudios incluyeron poblaciones de riesgo mixto (N = 462 370). Dentro de esta categoría, algunos estudios no especificaron el tipo de combinación de riesgo (N = 70 387; K = 2), mientras que otros detallaron poblaciones mixtas de alto y bajo riesgo (N = 153 738; K = 9), alto y riesgo general (N = 72 457; K = 1) o una combinación de alto, moderado y bajo riesgo (N = 103 403; K = 2). Por último, en cinco estudios no se proporcionó información suficiente para categorizar el riesgo clínico (N = 258 212).

Solo dos estudios incluyeron exclusivamente mujeres en el primer trimestre. Un total de 17 estudios incluyeron gestantes en primer o segundo trimestre, mientras que tres estudios no incluyeron a ninguna mujer en el primer trimestre. En 63 estudios no se aportó información suficiente para determinar el trimestre de gestación de las participantes.

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| **Cribado contingente** | | | | | | | | | | | | |
| Baranova *et al.*, 2022 | Rusia | No | Abril 2020 - abril 2021 | NI | 23 | 12700 | Gestación única o gemelar | Alto y moderado | 1. Alto riesgo de anomalías cromosómicas fetales (punto de corte ≥ 1:100).<br>2. Riesgo intermedio (1:101–1:2500). | 34.4 ± 4.3 (NI) | 14.1 ± 1.3 (NI) | NI |
| Bianchi *et al.*, 2012 | EE. UU. | Sí | Junio 2010 - agosto 2011 | Pros-pectivo | 60 | 534 | Gestación única de 10 a 23 semanas | Alto | 1. Edad materna de 38 años o más.<br>2. Resultado positivo en una prueba de detección de aneuploidía fetal (por analitos séricos, medición de la translucencia nucal o ambos).<br>3. Presencia de marcadores ecográficos asociados con un mayor riesgo de aneuploidía fetal.<br>4. Antecedente de un feto con aneuploidía. | 35.2 ± 6.4 (18-46) | 15.1 ± 3.16 (10-23) | 30,9 |
| Borth *et al.*, 2021 | Alemania | No | Diciembre 2017- abril 2019 | Retros-pectivo | 1 | 13509 | Gestación única o gemelar ≥10 semanas | Alto | 1. Edad materna avanzada.<br>2. Resultado positivo en una prueba de cribado (ecografía o marcador sérico).<br>3. Otras razones médicas justificadas.<br>4. Ansiedad materna. | 33.68 ± 0.04 (17.45–55.83) | 12.48 ± 0.02 (10-36.57) | 86,6 |
| Garshasbi *et al.*, 2020 | Irán | No | Julio 2015 - diciembre 2016 | Pros-pectivo | 150 | 11223 | Gestación única o gemelar ≥10 semanas | Alto | 1. NIPT como prueba de cribado secundaria para la detección de las trisomías 21, 18 y 13.<br>2. Cribado secundario para las anomalías de los cromosomas sexuales en embarazos clasificados como de alto riesgo. | 35 ± NI (14-49) | 15 ± NI (10-37) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Lefkowitz *et al.*., 2016 | EE. UU. | Sí | NI | Retros-pectivo | NI | 1166 | NI | Alto | 1. Edad materna avanzada (≥ 35 años).<br>2. Resultado positivo en la prueba de cribado sérico.<br>3. Hallazgo ecográfico anormal.<br>4. Antecedentes de aneuploidía. | 36 ± NI (17.8-47) | 17 ± NI (8-38) | NI |
| Li *et al.*., 2018 | China | NI | Mayo 2017 - octubre 2017 | Retros-pectivo | 1 | 570 | Gestación única | Alto | 1. Resultado de alto riesgo en la prueba serológica materna<br>• T21 ≥ 1/270<br>• T18 ≥ 1/350<br>2. Resultado de riesgo crítico en la prueba serológica materna<br>• 1/1000 ≤ T21 < 1/270<br>• 1/1000 ≤ T18 < 1/350<br>3. Edad materna avanzada (≥ 35 años en la fecha prevista del parto).<br>4. Estructura fetal anormal identificada por ecografía.<br>5. Antecedentes de embarazos adversos.<br>6. Mujeres embarazadas con ansiedad que solicitaron voluntariamente una prueba prenatal no invasiva. | NI | NI | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Li *et al.*., 2023 | China | No | Junio 2020 - marzo 2022 | Retros-pectivo | 1 | 7164 | Gestación única o gemelar de 12 a 33 semanas | Alto y moderado | 1. Detección anormal en suero materno (AMSS):<br>• Alto riesgo: T21 ≥ 1/270 y T18 ≥ 1/350<br>• Riesgo intermedio: 1/1000 ≤ T21 < 1/270 y 1/1000 ≤ T18 < 1/350<br>2. Edad materna avanzada (AMA, ≥ 35 años).<br>3. Anomalía ecográfica (UA).<br>4. Concepción mediante técnicas de reproducción asistida.<br>5. Antecedente de feto o niño previo con anomalía cromosómica.<br>6. Detección de rutina.<br>7. Embarazo gemelar. | 30.98 ± 4.19 (21-50) | 17.36 ± 3.77 (12-33) | NI |
| Lund *et al.*, 2021 | Dinamarca | No | Marzo 2013 - junio 2017 | Retros-pectivo | Todos los departamentos de medicina fetal de Dinamarca | 3936 | Gestación única o gemelar | Alto | 1. El CCPT es positivo / de alto riesgo, definido como:<br>• ≥ 1:300 para T21<br>• ≥ 1:150 para T18 o T13<br>2. Hay una malformación detectada por ecografía.<br>3. Existe un valor extremo (“single outlier”) en alguno de los parámetros del CCPT:<br>• Edad materna ≥ 45 años<br>• PAPP-A < 0.2 MoM<br>• β-hCG libre < 0.2 o ≥ 5 MoM<br>• Translucencia nucal ≥ 3,5 mm | Centros públicos : 33 ± NI (28.5-37)*<br>Centros privados : 37 ± NI (34-40)* | Centros públicos : 13+2 ±NI (12+5-14+1)*<br>Centros privados : 12+3±NI (10+6-13+6)* | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Mazloom *et al.*, 2013 | EE. UU. | Sí | Abril 2009 - febrero 2011 | Pros-pectivo | 27 | 1564 | Gestación única o gemelar | Alto | 1. Resultado positivo previo en cribado bioquímico y/o ecográfico (síndrome de Down u otras trisomías).<br>2. Edad materna ≥ 38 años (en las primeras fases del estudio, ≥ 40 años).<br>3. Antecedentes familiares de aneuploidía. | 36 ± NI (19-47) | 17 ± NI (8-29) | NI |
| Mesoraca *et al.*, 2020 | Italia | No | Enero 2018 - marzo 2019 | Retros-pectivo | 1 | 7113 | NI | Alto | 1. Edad materna avanzada.<br>2. Otras razones clínicas, como historia familiar de anomalías cromosómicas o embarazo por FIV.<br>3. Resultado positivo en el cribado sérico materno. | 33.4 ± NI (20-50) | 16.5 ± NI (10-26) | NI |
| Pang *et al.*, 2021 | China | No | Septiembre 2019 - septiembre 2020 | NI | 1 | 25502 | Gestación única de 11 a 30 semanas | Alto | 1. Cribado serológico de alto riesgo o riesgo intermedio (crítico) para trisomía 21 o 18.<br>2. Mujeres de edad materna avanzada que no habían realizado la prueba de cribado del síndrome de Down.<br>3. Mujeres con anomalías fetales detectadas por ecografía (p. ej., translucencia nucal > 3 mm, foco ecogénico intracardiaco, quistes de plexo coroideo, entre otros). | NI ± NI (16-48) | NI ± NI (11+5-30+6) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Porreco *et al.*, 2014 | EE. UU. | Sí | Septiembre 2009 - abril 2011 | Pros-pectivo | 31 | 3430 | Gestación única | Alto | 1. Edad materna ≥ 35 años.<br>2. Cribado bioquímico positivo en el primer o segundo trimestre.<br>3. Hallazgos anómalos en la ecografía.<br>4. Antecedentes personales o familiares de anomalías cromosómicas.<br>5. Decisión previa de someterse a una prueba invasiva (biopsia corial o amniocentesis). | 35.1 ± 5.6 (NI) | 16.3 ± 3.5 (NI) | NI |
| Rousseau *et al.*, 2019 | Europa | No | Noviembre 2013 - abril 2016 | Pros-pectivo | 5 | 1933 | Gestación única | Alto | 1. Hallazgos anormales en la ecografía.<br>2. Antecedente de trisomía 13, 18 o 21 en un embarazo previo.<br>3. Paciente o pareja portadores de una translocación.<br>4. Edad materna ≥ 40 años.<br>5. Resultado positivo en el tamizaje para síndrome de Down o trisomía 18<br>• Cribado del primer trimestre<br>• Cribado prenatal integrado sérico<br>• Cribado prenatal integrado<br>• Cribado cuádruple<br>8. Resultado positivo en un NIPS de primera o segunda instancia. | 34 ± 5.4 (NI) | 17.1 ± 3.2 (NI) | 46,9 |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| | | | | | | 1660 | | General | 1. Edad materna ≥ 19 años.<br>2. Edad gestacional entre 10 semanas y 13 semanas + 6 días.<br>3. Decisión de someterse a un cribado prenatal para el síndrome de Down, mediante uno de los siguientes métodos:<br>a. Cribado Contingente del Primer Trimestre.<br>b. Cribado Prenatal Integrado en Suero.<br>c. Cribado Prenatal Integrado.<br>4. Sin otros criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 32.9 ± 4.5 (NI) | 12.2 ± 1 (NI) | 47,5 |
| Verma *et al.*, 2018 | India | Sí | NI | Pros-pectivo | 10 | 516 | Gestación única | Alto y moderado | 1. Riesgo intermedio o alto en el cribado prenatal, definido como:<br>• Riesgo ≤ 1:1000 para trisomía 21.<br>• Riesgo ≤ 1:400 para trisomía 18.<br>• Medida de translucencia nucal en el percentil 95 o superior.<br>• Resultados procedentes de cribado bioquímico, combinado, triple o cuádruple.<br>2. Clasificación del riesgo:<br>• Alto riesgo: ≤ 1:250.<br>• Riesgo intermedio: entre 1:250 y 1:1000. | 31.8 ± 4.8 (20-44) | 14.6 ± 1.6 (11-20) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Wei, Li *et al.*, 2023 | China | No | Enero 2016 - junio 2022 | NI | 1 | 94757 | Gestación única o gemelar de 12 a 26 semanas | Alto | 1. Alto riesgo según cribado sérico:<br>• T21 ≥ 1/270<br>• T18 ≥ 1/350<br>2. Embarazos por FIV, que no suelen considerarse población de bajo riesgo. | 30.16 ± 4.6 (18-48) | 16+4 ± NI (12+0–26+6) | NI |
| Yu *et al.*, 2017 | China | No | Octubre 2012 - mayo 2016 | Pros-pectivo | 2 | 10275 | Gestación única, gemelar y asistida | Alto y moderado | 1. Riesgo alto o moderado en el cribado prenatal.<br>2. Edad materna avanzada (≥ 35 años).<br>3. Hallazgos ecográficos sugestivos.<br>4. Otros motivos clínicos. | NI ± NI (18-49) | NI ± NI (13-27+5) | NI |
| **Cribado universal y contingente** | | | | | | | | | | | | |
| Hu *et al.*, 2025 | China | No | Enero 2021-febrero 2024 | Retros-pectivo | 1 | 72457 | Gestación única o gemelar | Mixto (alto y general) | 1. Riesgo general:<br>• Edad materna < 35 años.<br>• Cribado sérico normal o no realizado.<br>• Ecografía normal.<br>2. Riesgo alto:<br>• Edad materna ≥ 35 años.<br>• Cribado sérico de alto riesgo.<br>• Ecografía con anomalías. | 29.63 ± NI (NI) | 16.42 ± NI (NI) | 0 |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| **Cribado universal** | | | | | | | | | | | | |
| Battese Ellis *et al.*, 2023 | Australia | Sí | Marzo 2018 - abril 2019 | NI | 1 | 997 | NI | General | A todas las mujeres que se les ofreció CCPT en un hospital, se les ofreció NIPS sin coste extra. Se les extrajo sangre para la prueba prenatal no invasiva a las doce semanas. | 32.4 ± NI (18-46) | 12.4 ± NI (11-14) | NI |
| Bianchi *et al.*, 2014 | EE. UU. | Sí | Julio 2012 - enero 2013 | Pros-pectivo | 21 | 2042 | Gestación única | General | 1. Haber planificado someterse, o haber completado ya, la prueba de detección prenatal estándar de aneuploidía fetal durante el primer o segundo trimestre, con o sin medición de la translucencia nucal en el primer trimestre. | 29.6 ± 5.54 (18-48.6) | 20.3 ± 8.6 (8-39.4) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Chen *et al.*, 2020 | China | No | Mayo 2017 - mayo 2019 | Retros-pectivo | 1 | 19484 | NI | Mixto (alto y bajo) | 1. Los embarazos del grupo de alto riesgo presentaban al menos uno de los siguientes factores:<br>a. Edad materna avanzada (≥ 35 años).<br>b. Resultados previos de cribado bioquímico sérico de alto riesgo<br>• punto de corte 1/380 para T21<br>• punto de corte 1/334 para T18 (según criterios clínicos).<br>c. Marcadores ecográficos anormales.<br>d. Antecedentes de anomalías cromosómicas en embarazos previos.<br>2. Los embarazos del grupo de bajo riesgo no presentaban ninguno de los factores anteriores. | 31 ± NI (18-52) | 16 ± NI (12-32) | NI |
| Chen *et al.*, 2022 | China | No | 2015-2017 | Retros-pectivo | 1 | 6471 | Gestación gemelar de 12 a 24 semanas | Bajo | 1. Sin historia de anomalías cromosómicas en ninguno de los cónyuges. | 30.91 ± NI (NI) | 16.83 ± NI (NI) | NI |
| | | | | | | 14574 | Gestación única | | | | | |
| Dar *et al.*, 2022 | EE. UU., Europa y Australia | Sí | 2015-2019 | Pros-pectivo | 21 | 17851 | Gestación única ≥9 semanas | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 34.3 ± NI (30.2-37.4) | 12.6 ± NI (11.4-13.9) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Faieta *et al.*, 2024 | Italia | Sí | Noviembre 2019 - diciembre 2021 | Retros-pectivo | 1 | 71883 | Gestación única o gemelar | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 38 ± NI (20-50)* | 12 ± NI (9.4-28.2) | NI |
| Fiorentino *et al.*, 2017 | Italia | No | Diciembre 2015 - mayo 2016 | Pros-pectivo | 1 | 12114 | Gestación única | Mixto (alto y bajo) | 1. Edad materna avanzada.<br>2. Cribado prenatal positivo previo.<br>3. Anomalía ecográfica fetal.<br>4. Embarazo previo con aneuploidía fetal.<br>5. Ansiedad parental (en pacientes < 35 años sin riesgo específico para el embarazo). | 35.3 ± 4.1 (20-58) | 12.3 ± 2.1 (10-29) | NI |
| Hancock *et al.*, 2020 | EE. UU. | Sí | Junio 2017 - enero 2018 | Retros-pectivo | 1 | 58048 | Gestación única de 10 a 41.5 semanas | NI | NI | NI ± NI (18-45) | NI ± NI (10-41.5) | NI |
| He *et al.*, 2018 | China | No | NI | Retros-pectivo | NI | 15930 | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| Hou *et al.*, 2023 | China | No | Noviembre 2014 - marzo 2018 | Retros-pectivo | 1 | 27793 | Gestación única de 12 a 36 semanas | General | 1. Sin historia de anomalías cromosómicas en ninguno de los cónyuges. | 31 ± 5.46 (18-48) | 17 ± 4.13 (12-36) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Huang *et al.*, 2025 | China | No | Enero 2019 - junio 2023 | Pros-pectivo | 1 | 60193 | Gestación única | Bajo | 1. Edad materna < 35 años.<br>2. Gestación única.<br>3. Bajo riesgo en el cribado sérico materno.<br>4. Ecografía prenatal sin anomalías.<br>5. Ausencia de antecedentes familiares de enfermedad genética.<br>6. Ausencia de anomalías cromosómicas en embarazos previos. | 29.82 ± 0.02 (18-34) | 15.38 ± 0.03 (11-23) | NI |
| Koumbaris *et al.*, 2016 | Grecia | Sí | 2009 - 2013 | NI | NI | 611 | Gestación única ≥10 semanas | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 36 ± NI (NI) | 16 ± NI (NI) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| La Verde *et al.*, 2021 | Italia | No | abril 2017 - septiembre 2019 | Retros-pectivo | NI | 36456 | Gestación única, gemelar y asistida | Mixto (alto y bajo) | 1. Mujeres de bajo riesgo que eligieron NIPT como prueba de primer nivel.<br>2. Mujeres consideradas de alto riesgo de aneuploidías fetales, definidas por presentar uno o más de los siguientes factores:<br>a. Edad materna ≥ 35 años.<br>b. Antecedente de un embarazo previo con aneuploidía.<br>c. Resultados de cribado combinado del primer trimestre con riesgo alto:<br>• riesgo superior a 1/270 o 1/300, según los criterios de cada hospital.<br>d. Hallazgos ecográficos anormales (incluida translucencia nucal > 3,5 mm).<br>e. Progenitores portadores de anomalías cromosómicas equilibradas u otros reordenamientos cromosómicos detectables por el ensayo.<br>f. Antecedentes familiares de aneuploidía. | 35.4 ± NI (18-48) | 12+2 ± NI (9+1 - 32+6) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Lai *et al.*, 2021 | China | No | mayo 2015 - diciembre 2018 | Pros-pectivo | 1 | 86262 | Gestación única | General | 1. Edad materna ≥ 16 años.<br>2. Gestación única con ≥ 12 semanas de gestación.<br>3. Sin antecedentes de transfusión sanguínea o trasplante en los últimos años.<br>4. Sin otros criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 32.89 ± 5.59 (16-54) | 17 ± 3 (12-38) | 8,5 |
| Langlois *et al.*, 2017 | Canadá | Sí | NI | Pros-pectivo | 3 | 1165 | Gestación única ≥14 semanas | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 33.2 ± 4.2 (19-46) | 12.1 ± 1.1 (10-13.9) | 100 |
| Li *et al.*, 2022 | China | No | Octubre 2016 - junio 2019 | Pros-pectivo | 1 | 32361 | Gestación única, gemelar o in vitro de 11 a 30 semanas | Bajo | 1. Mujeres embarazadas mayores de 18 años, con una edad gestacional entre 11 y 30 semanas.<br>Se excluyeron las mujeres que:<br>1. Habían recibido recientemente terapia con células madre o inmunoterapia.<br>2. Tenían diagnóstico de cáncer.<br>3. Presentaban anomalías cromosómicas conocidas.<br>4. Tenían una pareja con aneuploidía conocida. | 31 ± NI (NI) | 18 ± NI (11-30) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Liang *et al.*, 2018 | China | No | Agosto 2011 - diciembre 2016 | Retros-pectivo | 1 | 32431 | Gestación única | Mixto (alto y bajo) | 1. Mujeres de bajo riesgo.<br>1. Riesgo alto:<br>a. Edad materna ≥ 35 años.<br>b. Mujeres con un hijo previo con aneuploidía.<br>c. Mujeres con cribado sérico materno de alto riesgo (punto de corte 1/270).<br>d. Mujeres con cribado sérico materno de riesgo intermedio (punto de corte 1/1000–1/270). | 30 ± NI (NI) | 19 ± NI (12-26.6) | NI |
| Lindquist *et al.*, 2020 | Australia | Sí | 2015 | Retros-pectivo | 16 | 12486 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 34 ± NI (NI) | 10 ± NI (9-32) | NI |
| Liu *et al.*, 2021 | China | No | Abril 2015 - diciembre 2019 | Retros-pectivo | 1 | 10023 | Gestación única, gemelar y asistida | Bajo | 1. Edad materna < 35 años.<br>2. Cribado bioquímico negativo para trisomía 21 y trisomía 18.<br>3. Clasificación clínica como embarazo de bajo riesgo.<br>4. Presencia de hallazgos ecográficos que motivaron la realización del NIPS. | 26.75 ± NI (16-34) | 24 ± NI (14-28) | 0 |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Liu *et al.*, 2022 | China | No | NI | NI | NI | 3050 | Gestación única ≥12 semanas | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía.<br>2. Los criterios de exclusión de la muestra incluyeron:<br>a. Embarazos múltiples.<br>b. Antecedentes de transfusión sanguínea alogénica en la madre durante los últimos 6 meses.<br>c. Enfermedad inmunitaria materna.<br>d. Anomalías cromosómicas conocidas.<br>e. Antecedentes de neoplasia maligna.<br>f. Antecedentes de transfusión sanguínea.<br>g. Antecedentes de trasplante de médula ósea. | NI | NI | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Liu *et al.*, 2023 | China | No | Enero 2017 - diciembre 2019 | Retros-pectivo | 1 | 42061 | Gestación única o gemelar | Mixto (alto y bajo) | 1. Los embarazos del grupo de alto riesgo presentaban al menos uno de los siguientes factores:<br>a. Edad materna ≥ 35 años.<br>b. Cribado sérico convencional positivo, con los siguientes puntos de corte:<br>• T21 ≥ 1/270<br>• T18 ≥ 1/350<br>c. Marcadores ecográficos anormales.<br>d. Antecedente de embarazo previo con anomalía cromosómica o resultado adverso.<br>2. Los embarazos del grupo de bajo riesgo no presentaban ninguno de los factores anteriores. | 31.65 ± 5.42 (14-52) | 16.67 ± NI (9–38) | 21,15 |
| Liu *et al.*, 2025 | China | Sí | Marzo 2018 - diciembre 2020 | Retros-pectivo | NI | 140265 | Gestación única, gemelar o in vitro de 15 a 53 semanas | NI | NI | 30.15 ± 4.02 (15-53) | 16.64 ± NI (10-34) | 3,35 |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Lu *et al.*, 2024 | China | No | Abril 2018 - diciembre 2021 | Retros-pectivo | Centros de la ciudad de Changsha, China | 282911 | Gestación única, gemelar y asistida | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 29.8 ± NI (15-55) | 16+6 ± NI (12-30) | NI |
| Manotaya *et al.*, 2016 | Tailandia | Sí | Julio 2012 - diciembre 2014 | Pros-pectivo | 121 | 4732 | Gestación única o gemelar de 10 a 29 semanas | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 35 ± NI (16-53) | 13 ± NI (10-29) | 30,9 |
| Martin *et al.*, 2023 | EE. UU., Europa y Australia | Sí | 2015-2019 | Pros-pectivo | 21 | 17297 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | NI | NI | NI |
| McLennan *et al.*, 2016 | Australia | NI | Marzo 2013 - agosto 2014 | Retros-pectivo | 3 | 5267 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 36 ± NI (NI) | 12.2 ± NI (10.0–35.7) | 42,8 |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Motevasselian *et al.*, 2024 | Irán | No | 2020-2022 | Retrospectivo | NI | 1674 | Gestación única | Bajo | Se excluyeron las mujeres que:<br>1. Translucencia nucal (TN) ≥ 3 mm.<br>2. Antecedentes de embarazos anormales, incluidos hijos/as con trisomía 21 y muerte fetal intrauterina.<br>3. Hallazgos ecográficos anómalos indicativos de un mayor riesgo de aneuploidía.<br>4. Presencia de cualquier anomalía cromosómica en alguno de los progenitores.<br>5. Edad materna ≥ 35 años. | 28.4 ± 4.65 (NI) | 16 ± 8.6 (NI) | NI |
| Nicolaides *et al.*, 2012 | Reino Unido | Sí | Octubre 2010 - enero 2011 | Prospectivo | 1 | 2049 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 31.8 ± NI (27.7-35.4)* | NI ± NI (11+0-13+6) | 100 |
| Norton *et al.*, 2015 | 6 países (EE. UU., Bélgica, Canadá, Italia, Países Bajos y Suecia) | Sí | Marzo 2012 - abril 2013 | Prospectivo | 35 | 15841 | Gestación única | General | Las mujeres no eran elegibles si:<br>2. No presentaban un resultado estándar en el cribado.<br>3. Presentaban una aneuploidía materna conocida o un cáncer materno conocido.<br>4. Habían concebido mediante ovocitos de donante.<br>5. Presentaban un embarazo gemelar.<br>6. Presentaban un saco gestacional vacío identificado mediante ecografía. | 31 ± NI (18-48) | 12.5 ± NI (10.0-14.3) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Palomaki *et al.*, 2017 | EE. UU. | Sí | Septiembre 2014 - Julio 2015 | Pros-pectivo | 5 | 2685 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 31 ± NI (14-45) | 12 ± NI (9-31) | NI |
| Palomaki *et al.*, 2022 | EE. UU. | Sí | Octubre 2017 - mayo 2019 | Pros-pectivo | 16 | 2213 | Gestación única o gemelar de 10 a 20 semanas | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía, incluyéndose únicamente criterios generales como:<br>a. Edad materna ≥ 18 años.<br>b. Embarazos de gestación única o gemelares.<br>c. Edad gestacional entre 10 y 20 semanas. | 32.4 ± 4.8 (18-49) | 13 ± 2.1 (10-20) | 78,4 |
| Panchalee *et al.*, 2025 | Tailandia | No | Agosto 2017 - Julio 2019 | Pros-pectivo | 1 | 2502 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 35.4 ± 4 (NI) | 13.3 ± 1.9 (NI) | NI |
| Pergament *et al.*, 2014 | EE. UU. | Sí | NI | Pros-pectivo y retros-pectivo | 36 | 1064 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 30.3 ± NI (18-47) | 17 ± NI (7.6-40.6) | 46,1 |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Pertile *et al.*, 2021 | Australia | Sí | Abril 2015 - junio 2018 (muestras afectadas); enero - agosto 2017 (muestras no afectadas) | Retros-pectivo | 1 | 2509 | Gestación única o gemelar | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 35.08 ± 4.04 (20.22-53.02) | 10.93 ± 1.2 (10-27.86) | 3,9 |
| Qin *et al.*, 2024 | China | No | Marzo 2019 - Julio 2022 | Retros-pectivo | 1 | 118969 | Gestación única, gemelar y asistida | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 29 ± NI (14–52) | 17 ± NI (11–33) | NI |
| Qu *et al.*, 2022 | China | No | NI | NI | NI | 3219 | Gestación única ≥10 semanas | NI | NI | NI | NI | NI |
| Quezada *et al.*, 2015 | Reino Unido | No | Octubre 2012 - enero 2014 | Pros-pectivo | 1 | 2905 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 36.9 ± NI (20.4-51.9) | 10+4 ± NI (10 +0-11+6*) | NI |
| Reiss *et al.*, 2017 | EE. UU. | No | diciembre 2012- julio 2015 | Retros-pectivo | 1 | 2851 | NI | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | NI | NI | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Saidel *et al.*, 2023 | EE. UU. | No | Marzo 2021 - marzo 2022 | Pros-pectivo | 1 | 8160 | Gestación única o gemelar | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 31 ± NI (14-50) | 12+1 ± NI (10+0-40+0) | NI |
| Scarff *et al.*, 2023 | Australia | Sí | abril 2015-diciembre 2017 | Retros-pectivo | 1 | 38289 | Gestación única, gemelar o de trillizos | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 34.2 ± 4.3 (17.9-62.2) | 11+2 ± 1+6 (10+0-36+4) | 93,96 |
| Sekelska *et al.*, 2019 | Europa y Asia | Sí | Julio 2016 - septiembre 2018 | Pros-pectivo | NI | 7279 | Gestación única o gemelar | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | NI | NI ± NI (10-33) | NI |
| Song *et al.*, 2013 | China | No | Abril 2011-diciembre 2011 | Pros-pectivo | 2 | 1916 | Gestación única | Mixto (alto y bajo) | 1. Bajo riesgo inicial:<br>a. Edad materna < 35 años.<br>b. Sin factores de riesgo iniciales.<br>2. Alto riesgo si presentaba alguno de los siguientes:<br>a. Cribado sérico positivo (punto de corte 1/270).<br>b. Anomalías ecográficas.<br>c. Antecedentes de trisomía. | 29.03 ± 2.7 (20-34) | 16.57 ± 1.56 (11–21+6) | 3,4 |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Soster *et al.*, 2021 | EE. UU. | Sí | Agosto 2015 - agosto 2018 | Retros-pectivo | NI | 55517 | Gestación única | Mixto (alto y bajo) | 1. Edad materna avanzada.<br>2. Cribado bioquímico sérico anormal.<br>3. Hallazgo ecográfico.<br>4. Antecedentes personales o familiares de anomalía cromosómica.<br>5. Otras indicaciones de alto riesgo (HR-NOS).<br>6. Ausencia de indicación de alto riesgo conocida (NO-HR). | 34 ± NI (14-59) | 14.8 ± NI (NI) | NI |
| Togneri *et al.*, 2019 | Reino Unido | No | Septiembre 2015 - marzo 2018 | Pros-pectivo | 4 | 840 | Gestación única ≥10 semanas | Mixto (alto y bajo) | 1. Clasificadas como “altamente probables” o “altamente improbables” de presentar un feto con trisomía 13, 18 o 21. | NI | 14 ± NI (9.1-37.3) | 49,4 |
| Van Den Bogaert *et al.*, 2021 | Bélgica | No | Julio 2017 - junio 2019 | Pros-pectivo | 8 | 153575 | Gestación única o gemelar | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 30.7-30.8 ± NI (NI) | NI | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| van der Meij *et al.*, 2019 | Países Bajos | No | Abril 2017 - abril 2018 | Pros-pectivo | 173 | 73239 | Gestación única o gemelar | General | 1. Población obstétrica general.<br>Criterios de exclusión para la NIPT:<br>1. Embarazos con gemelo evanescente o embarazos dicoriónicos.<br>2. Anomalías ecográficas fetales, incluida translucencia nucal ≥ 3,5 mm<br>3. Edad gestacional < 11+0 semanas.<br>4. Participantes < 18 años.<br>5. Parejas en las que uno de los miembros era portador conocido de una anomalía cromosómica equilibrada.<br>6. Mujeres con neoplasia maligna activa.<br>7. Mujeres que, en los últimos tres meses, habían recibido:<br>• transfusiones de sangre<br>• terapia con células madre<br>• inmunoterapia para tratar una malignidad<br>• trasplante de órgano | 31.7 ± NI (18-52) | 11.9 ± NI (11-41) | NI |
| van Riel *et al.*, 2021 | Bélgica | No | Noviembre 2013 - marzo 2020 | Retros-pectivo | 8 | 4150 | Gestación múltiple | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | NI | NI | NI |
| Wang *et al.*, 2023 | China | No | Julio 2020 - junio 2022 | Retros-pectivo | 1 | 24164 | Gestación única o gemelar | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | NI ± NI (18-50) | NI ± NI (12-34) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Wei, Zang *et al.*, 2023 | China | No | Febrero 2018 - enero 2022 | Retros-pectivo | 2 | 9984 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | NI | NI | NI |
| Wen *et al.*, 2022 | China | No | Diciembre 2015 - junio 2021 | Retros-pectivo | 1 | 71888 | Gestación única, gemelar y asistida | Mixto (Alto, moderado y bajo) | 1. Criterios de alto riesgo:<br>Edad materna ≥ 35 años<br>Alto riesgo en cribado sérico materno<br>Marcadores o anomalías ecográficas<br>Otros factores clínicos.<br>2. Criterios de riesgo intermedio<br>Cribado sérico con riesgo intermedio.<br>3. Riesgo bajo:<br>Sin indicaciones específicas. | NIPT+: 31.8 ± 5.2 (NI) | NIPT+: 17+2 ± 3+1 (NI) | NI |
| Wongkrajang *et al.*, 2023 | Tailandia | No | Enero 2016 - diciembre 2020 | Retros-pectivo | 1 | 25736 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 30.1 ± 5.9 (12-52) | NI | NI |
| Xu *et al.*, 2017 | China | Sí | NI | Pros-pectivo | 2 | 1182 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 32.7 ± 4.6 (NI) | 18.6 ± 3.8 (NI) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Xu *et al.*, 2020 | China | No | Junio 2012 - mayo 2017 | Pros-pectivo | 9 | 31515 | Gestación única | Mixto (Alto, moderado y bajo) | 1. Alto riesgo (High risk)<br>Definición: riesgo > 1 en 270<br>Se consideraba embarazo de alto riesgo cuando existía cualquiera de los siguientes:<br>Edad materna avanzada (>35 años)<br>Alto riesgo de síndrome de Down en el cribado sérico<br>Anomalía estructural en ecografía fetal<br>Antecedente de embarazo previo con síndrome de Down<br>2. Riesgo moderado o intermedio (Moderate risk)<br>Definición: riesgo entre 1 en 270 y 1 en 1000<br>Se incluían mujeres con:<br>Marcadores ecográficos blandos (soft markers)<br>Riesgo moderado de síndrome de Down en cribado sérico<br>3.Bajo riesgo (Low risk)<br>Definición: riesgo < 1 en 1000<br>Mujeres sin ninguno de estos factores:<br>No tienen edad materna avanzada<br>No tienen riesgo alto ni moderado en cribado sérico<br>No presentan marcadores/ecografías | 32 ± NI (17-48) | 18+0 ± NI (12+0-36+0) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| | | | | | | | | | sospechosas<br>Sin antecedentes relevantes | | | |
| Xu *et al.*, 2024 | China | No | 2015-2022 | Retros-pectivo | 1 | 2084 | Gestación única | Alto | 1. Mujeres de edad materna avanzada (≥ 35 años).<br>2. Mujeres con alto riesgo según el cribado sérico.<br>3. Presencia de marcadores fetales blandos o anomalías fetales detectadas por ecografía.<br>4. Antecedentes de embarazos adversos.<br>5. Requisitos o preferencias personales. | 32 ± NI (19-48) | NI | NI |
| Xue *et al.*, 2018 | China | No | Marzo 2015 - marzo 2017 | Retros-pectivo | 1 | 40750 | NI | NI | 15-49 años | 29 ± NI (15-49) | 18 ± NI (NI) | 0 |
| Xue *et al.*, 2019 | China | No | Febrero 2012-diciembre 2017 | Retros-pectivo | 1 | 57238 | Gestación única o gemelar | Mixto | Población mixta, no exclusivamente de alto riesgo, que incluía:<br>1. Embarazos de riesgo habitual.<br>2. Mujeres con edad materna avanzada.<br>3. Gestaciones múltiples.<br>4. Gestaciones resultantes de técnicas de reproducción asistida (FIV). | Illumina: 30.1 ± 5 (16–50)<br>Proton: 30.4 ± 5 (16–49) | Illumina: 17.7 ± 2 (11–30)<br>Proton: 17.6 ± 2.1 (11–30) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Yang *et al.*, 2025 | China | No | Enero 2019 - diciembre 2023 | Retros-pectivo | 8 | 6220 | Gestación única o gemelar | Bajo | Se excluyeron:<br>1. Mujeres con una edad gestacional < 12+0 semanas.<br>2. Mujeres o padres biológicos del feto con anomalías cromosómicas confirmadas.<br>3. Mujeres que habían recibido transfusiones de sangre alogénicas, trasplantes o terapia celular alogénica en el último año.<br>4. Mujeres con hallazgos ecográficos fetales que sugirieran anomalías estructurales.<br>5. Mujeres con antecedentes familiares de enfermedades genéticas fetales.<br>6. Mujeres embarazadas con tumores malignos durante la gestación. | 30.15 ± NI (18-43) | 18.65 ± NI (12) | 31 |
| Ye *et al.*, 2024 | China | No | Octubre 2007 - diciembre 2022 | Pros-pectivo | 2 | 15304 | Gestación única o gemelar | Mixto (alto y bajo) | 1. Riesgo alto:<br>a. Edad materna ≥ 35 años.<br>b. Cribado sérico convencional positivo para aneuploidías (Down, Edwards).<br>c. Marcadores ecográficos anómalos sugestivos de cromosomopatía.<br>d. Antecedentes familiares de aneuploidía.<br>e. Hijo previo con anomalía cromosómica.<br>2. Riesgo bajo:<br>No presenta ninguno de los criterios anteriores. | 28.7 ± 4.6 (NI) | 18.15 ± NI (11-36) | 0,56% |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Yuan *et al.*, 2023 | China | No | Enero 2018 - diciembre 2021 | Retros-pectivo | 1 | 12803 | Gestación única | General | Criterios de inclusión:<br>1. Gestación única.<br>2. Muestras de sangre obtenidas entre las semanas 12 y 26+6 de gestación.<br>Criterios de exclusión:<br>1. Embarazos múltiples, incluidos los casos de gemelo evanescente.<br>2. Presencia de una anomalía cromosómica definida en uno o ambos miembros de la pareja.<br>3. Mujeres embarazadas con tumores malignos o enfermedades del sistema inmunitario.<br>4. Mujeres embarazadas que habían recibido trasplante, transfusión sanguínea alogénica o terapia con células madre en el último año. | NI | NI | NI |
| Zhang *et al.*, 2025 | China | No | Septiembre 2018 - diciembre 2024 | Retros-pectivo | 1 | 86397 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | Asistido: 33.54 ± 3.91 (NI)<br>Natural: 31.18 ± 4.45 (NI) | Asistido: 15.57 ± 2.14 (NI)<br>Natural: 16.57 ± 3.43 (NI) | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Zhen *et al.*, 2025 | China | No | Noviembre 2017 - mayo 2021 | Retros-pectivo | 1 | 59877 | Gestación única o gemelar | Bajo | 1. Edad gestacional ≥ 12 semanas.<br>2. Ausencia de anomalías cromosómicas parentales conocidas.<br>3. Ausencia de intervenciones médicas que pudieran alterar el origen del ADN libre circulante.<br>4. Ausencia de cáncer durante el embarazo. | 29.5 ± 4.1 (NI) | 17 ± NI (12–39.3) | NI |
| Zheng *et al.*, 2020 | China | No | Enero 2015 - diciembre 2017 | Retros-pectivo | 1 | 13149 | Gestación única o gemelar | Mixto | 1. Edad materna avanzada (≥ 35 años).<br>2. Cribado sérico de alto riesgo (valor de corte ≥ 1/270).<br>3. Cribado sérico de riesgo intermedio (valor de corte 1/1000–1/270).<br>4. Cribado voluntario.<br>5. Índices ecográficos anormales.<br>6. Embarazo gemelar.<br>7. Antecedentes de embarazo adverso.<br>8. Antecedentes de partos. | 28 ± NI (17-48) | 17.2 ± NI (12-29) | NI |
| Zheng *et al.*, 2022 | China | No | Octubre 2014 - diciembre 2020 | Retros-pectivo | 1 | 20626 | Gestación única o gemelar | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 27 ± 13 (NI) | 18 ± 5 (NI) | NI |
| Zheng *et al.*, 2025 | China | No | Febrero 2022 - diciembre 2023 | Retros-pectivo | 1 | 10423 | NI | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | 28.87 ± 3.15 (NI) | NI | NI |

**Tabla 9. Características básicas de los estudios y de las participantes incluidas en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | País | CI / Industria | Fecha del reclutamiento | Diseño | Nº de centros | Participantes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | N total | Tipo de embarazo | Tipo de riesgo | Definición del riesgo | Edad materna Media ± DE (rango)(años) | Edad gestacional Media ± DE (rango) (semanas) | % Mujeres trimestre 1 |
| Zhou *et al.*, 2021 | China | No | Septiembre 2015 - septiembre 2020 | Pros-pectivo | 1 | 39310 | Gestación única | General | 1. Sin criterios de inclusión relacionados con riesgo previo de aneuploidía. | NI | NI | NI |

CCPT: Cribado combinado del primer trimestre; CI: conflictos de interés o relación con la industria; CMA: análisis de microarrays cromosómicos (del inglés chromosomal microarray analysis); DE: desviación estándar; EE. UU.: Estados Unidos; FIV: fecundación in vitro; HR-NOS: otras indicaciones de alto riesgo no especificadas (del inglés high-risk not otherwise specified); N: tamaño muestral; NI: no informado; NIPT / NIPS: test prenatal no invasivo basado en ADN libre circulante en sangre materna (del inglés non-invasive prenatal testing/screening); NO-HR: sin indicación de alto riesgo (del inglés no high-risk indication); PAPP-A: proteína plasmática asociada al embarazo A; T21/T18/T13: trisomía 21/18/13; TN: translucencia nucal.

## IV.1.2.3. Prueba índice

De los 67 estudios que evaluaban la prueba prenatal durante la gestación para identificar aneuploidías fetales mediante el análisis del ADN libre circulante en sangre materna como cribado universal, 63 estudios evaluaron la T21, 59 la T18, 57 la T13 y 40 las ACS; mientras que el cribado contingente de las ACS se evaluó en 18 estudios.

Las pruebas prenatales realizadas durante la gestación para identificar aneuploidías fetales mediante el análisis del ADN libre circulante en sangre materna utilizaron diversas tecnologías, predominando aquellas basadas en secuenciación masiva.

La tecnología más empleada fue la secuenciación masiva en paralelo, MPS (del inglés, *Massively Parallel Sequencing*), utilizada en 46 estudios, incluyendo tanto la secuenciación del genoma completo (del inglés (del inglés, *Whole Genome Sequencing*) como la WGS paired-end (paired-end). La secuenciación WGS paired-end se empleó, además, en dos estudios adicionales.

La tecnología DANSR® se utilizó en tres estudios, y DANSR® + FORTE® en un estudio adicional. La técnica HLPA (del inglés, *High-throughput Ligation-dependent Probe Amplification*) se empleó en un estudio, mientras que la amplificación por círculo rodante (RCA, del inglés *Rolling Circle Amplification*) se aplicó en dos estudios.

Asimismo, 11 estudios utilizaron secuenciación del genoma completo de baja cobertura (*shallow WGS* del inglés, *shallow Whole Genome Sequencing*). La tecnología SNP (del inglés, *single nucleotide polymorphism method*) se empleó en cuatro estudios, junto con un estudio adicional que aplicó un enfoque SNP-based. La secuenciación dirigida de cfDNA (*Targeted cfDNA sequencing*) se empleó en un estudio.

Un estudio utilizó una combinación de tecnologías (DANSR, MPS y SNP), y otro estudio empleó tecnología DNB (del inglés, *DNA Nanoball Sequencing*), también basada en MPS. En siete estudios no se aportó información suficiente para determinar el tipo de tecnología empleada en la secuenciación para identificar aneuploidías fetales.

## IV.1.2.4. Prueba de referencia

En conjunto, las pruebas de referencia empleadas por los estudios fueron predominantemente diagnósticos prenatales invasivos, principalmente amniocentesis con cariotipo fetal, complementados en muchos casos con técnicas CMA (del inglés, *Chromosomal Microarray Analysis*), FISH

(del inglés, *Fluorescence In Situ Hybridization*), QF-PCR (del inglés, *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*) o CNV-Seq (del inglés, *Copy Number Variation Sequencing*). En estudios que diferenciaban por nivel de riesgo derivado del resultado del test no invasivo, los resultados de alto riesgo se confirmaron mediante pruebas invasivas, mientras que los de bajo riesgo se verificaron mayoritariamente mediante seguimiento clínico prenatal y/o posnatal, incluyendo exploración del recién nacido o análisis neonatales.

En situaciones sin acceso a pruebas invasivas, rechazo materno o ausencia de muestras, la confirmación se basó en seguimiento clínico, hallazgos ecográficos o evaluación neonatal.

Un número reducido de estudios utilizó combinaciones complejas de técnicas o confirmación prolongada hasta dos años después del nacimiento.

### IV.1.2.5. Medidas de resultado

No se localizaron estudios que evaluaran las medidas clínicas consideradas de interés (cambio en la estratificación del paciente, amniocentesis o BVC evitadas, morbilidad de la gestante y mortalidad prenatal), por lo que se recurrió a las medidas de resultado subrogadas de exactitud o precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad; y/o VP, VN, FN y FP).

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| **Contingente** | | | | |
| Baranova *et al.*, 2022 | Sexuales | BGISEQ-500 | MPS | Cariotipo y/o hibridación genómica comparativa (CGH-array), o confirmación mediante seguimiento clínico. |
| Bianchi *et al.*, 2012 | Sexuales | NIPT del laboratorio Verinata Health | MPS | Diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo fetal por CVS o amniocentesis, o FISH cuando no se dispone de cariotipo). |
| Borth *et al.*, 2021 | Sexuales | VeriSeq NIPT Solution v2 | MPS (paired-end WGS) | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo o microarray) o validación mediante anomalía observada en la ecografía.<br>Bajo riesgo: seguimiento neonatal. |
| Garshasbi *et al.*, 2020 | Sexuales | NIFTY / NIFTY Plus (BGI) | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo por amniocentesis o biopsia corial, o combinación de dos pruebas, incluyendo QF-PCR, MLPA y FISH).<br>Bajo riesgo: seguimiento a través de un plan de seguro (insurance scheme). |
| Lefkowitz *et al.*, 2016 | Sexuales | NIPT TDL | MPS | Diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo o análisis de microarray) mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas. |
| Li *et al.*, 2018 | Sexuales | BGI NIPT (Beijing Genomics Institute) | MPS | Amniocentesis y cariotipo. |
| Li *et al.*, 2023 | Sexuales | NIPT-Plus | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo por amniocentesis o análisis de microarray).<br>Bajo riesgo: seguimiento telefónico con recogida de información postnatal. |
| Lund *et al.*, 2021 | Sexuales | NI | MPS | Diagnóstico prenatal invasivo mediante biopsia corial (11–13 semanas) o amniocentesis (≥16 semanas), con cariotipo (G-banding) para confirmar T21, T18 y T13.<br>Cuando no hubo prueba invasiva: seguimiento clínico y genético posnatal, incluyendo análisis de sangre del recién nacido y evaluación fenotípica. |
| Mazloom *et al.*, 2013 | Sexuales | Illumina HiSeq2000 | MPS | Diagnóstico confirmado mediante estudio citogenético fetal (cariotipo a partir de muestras invasivas: biopsia corial o amniocentesis), complementado en algunos casos con técnicas rápidas como FISH. |
| Mesoraca *et al.*, 2020 | Sexuales | Ion S5 NGS (ThermoFisher) | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo por amniocentesis o QF-PCR).<br>Bajo riesgo: NI. |
| Pang *et al.*, 2021 | Sexuales | NI | NI | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo por amniocentesis).<br>Seguimiento adicional del embarazo mediante llamadas telefónicas o revisión del registro materno (aborto espontáneo, inducción del parto, parto y falsos negativos). |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| Porreco *et al.*, 2014 | Sexuales | Illumina HiSeq2000 | MPS | Diagnóstico clínico confirmado mediante cariotipo fetal (biopsia corial o amniocentesis). |
| Rousseau *et al.*, 2019 | Sexuales | Illumina HiSeq2500TM o ThermoFisher Proton | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo fetal).<br>Bajo riesgo: seguimiento (examen clínico al nacimiento y llamada de seguimiento a las ≥6 semanas). |
| Verma *et al.*, 2018 | Sexuales | Panorama | SNP | En las mujeres sometidas a pruebas invasivas: FISH y cariotipo en material fetal, con seguimiento clínico hasta el parto. |
| Wei, Li *et al.*, 2023 | Sexuales | NI | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo por amniocentesis(cariotipo o microarray).<br>Bajo riesgo: seguimiento mediante consulta hospitalaria y telefónico (examen del recién nacido, resultados del parto, presencia/ausencia de malformaciones congénitas). |
| Yu *et al.*, 2017 | Sexuales | Illumina Next CN500 v2 | MPS | Diagnóstico invasivo mediante amniocentesis o seguimiento posnatal. |
| **Universal y contingente** | | | | |
| Hu *et al.*, 2025 | T13, T18, T21 y sexuales | NIFTY cfDNA Screening Kit (BGI) - BGIseq500 o MGIseq2000 | MPS | Alto riesgo (resultado positivo en NIPT): diagnóstico prenatal confirmatorio (p. ej., cariotipo) entre uno y dos meses después del cribado con cfDNA.<br>Sin diagnóstico prenatal o NIPT negativo: seguimiento clínico y obstétrico según el calendario local, recogiendo resultado del embarazo y estado del recién nacido hasta los 3 meses tras el parto o aborto. |
| **Universal** | | | | |
| Battese Ellis *et al.*, 2023 | T18 y T21 | GeneSyte™ | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis).<br>Bajo riesgo: seguimiento mediante información postnatal. |
| Bianchi *et al.*, 2014 | T13, T18 y T21 | Illumina HiSeq2000 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo) o seguimiento (evaluación clínica postnatal).<br>Bajo riesgo: seguimiento (evaluación clínica postnatal). |
| Chen *et al.*, 2020 | T13, T18, T21 y sexuales | NI | MPS | Alto riesgo: cariotipo y análisis de matriz de SNP mediante amniocentesis.<br>Bajo riesgo: seguimiento de los resultados del embarazo. |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| Chen *et al.*, 2022 | T13, T18, T21 y sexuales | Bei Rui He Kang NIPT (prueba desarrollada en el Bei Rui He Kang Southern Hospital, en colaboración con el Southern Medical University) | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo.<br>Bajo riesgo: seguimiento hasta el nacimiento.<br>Si ecografía anormal: diagnóstico invasivo adicional y examen físico neonatal. |
| Dar *et al.*, 2022 | T13, T18 y T21 | Panorama (Natera) | SNP-based (polimorfismos de un solo nucleótido) | Confirmación genética mediante CMA en muestras fetales (vellosidades coriónicas, amniocentesis o productos de la concepción) o neonatales (sangre de cordón, hisopado bucal o sangre del recién nacido).<br>Cuando no se dispone de muestra posnatal para CMA: confirmación con cariotipo, QF-PCR, FISH o CMA prenatal o posnatal, si están disponibles. |
| Faieta *et al.*, 2024 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina Verifi® test NIPT Solution v2 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (CVS, amniocentesis, análisis de la concepción o cariotipo posnatal).<br>Bajo riesgo: evaluación postnatal (examen físico y cariotipo posnatal). |
| Fiorentino *et al.*, 2017 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina NextSeq 550 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo en metafase o basado en array-CGH).<br>Bajo riesgo: seguimiento (exploración física del recién nacido y pruebas genéticas). |
| Hancock *et al.*, 2020 | T13, T18 y T21 | NIPT TDL (test de laboratorio, WGS) | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas) y seguimiento de los resultados del embarazo.<br>Bajo riesgo: seguimiento de los resultados del embarazo (incluido examen clínico postnatal). |
| He *et al.*, 2018 | T13, T18 y T21 | DAAN Gene | MPS | Cariotipo por amniocentesis |
| Hou *et al.*, 2023 | T13, T18, T21 y sexuales | NI | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo o microarray).<br>Bajo riesgo: seguimiento (telefónico), y en caso de falsos positivos se examina la placenta postnatalmente. |
| Huang *et al.*, 2025 | T13, T18, T21 y sexuales | BGISEQ-2000 | Shallow WGS | Cariotipo fetal mediante amniocentesis y confirmación mediante seguimiento clínico y exploración neonatal. |
| Koumbaris *et al.*, 2016 | T13, T18 y T21 | NI | Targeted cfDNA sequencing | Diagnóstico prenatal invasivo |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| La Verde *et al.*, 2021 | T13, T18, T21 y sexuales | VeriSeq™ NIPT Solution v1 | WGS paired-end | Alto riesgo: asesoramiento genético y recomendación de prueba prenatal invasiva de confirmación (amniocentesis o CVS), seleccionada según tipo de anomalía, edad gestacional y preferencia materna; puede incluir confirmación citogenética posnatal (incluida muerte fetal o aborto) y, si se sospecha origen materno, estudio materno. |
| Lai *et al.*, 2021 | T13, T18, T21 y sexuales | NI | MPS | Pruebas confirmatorias (cariotipo o microarray) más seguimiento clínico tras el parto en recién nacidos. |
| Langlois *et al.*, 2017 | T21 | Harmony Prenatal Test | DANSR® + FORTE® (método dirigido) | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo fetal por amniocentesis).<br>Bajo riesgo: seguimiento mediante exploración del recién nacido. |
| Li *et al.*, 2022 | T13, T18 y T21 | Illumina Nextseq 500 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo por amniocentesis).<br>Bajo riesgo: seguimiento mediante examen clínico postnatal. |
| Liang *et al.*, 2018 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina HiSeq2000 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis para cariotipo o microarray).<br>Bajo riesgo: seguimiento (exploración del recién nacido, posible análisis citogenético neonatal y ecografía), con asesoramiento genético si se detectan anomalías fetales en ecografías rutinarias. |
| Lindquist *et al.*, 2020 | T13, T18, T21 y sexuales | Harmony, Percept y Panorama | Siguiendo el orden de las pruebas índice se usó DANSR, MPS y SNP | Cariotipo en bandas G y análisis de microarray cromosómico (CMA). |
| Liu *et al.*, 2021 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina NextSeq CN500 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo mediante cariotipo fetal, CMA, CNV-Seq, QF-PCR o FISH.<br>Alternativa o sin invasivo: seguimiento de gestantes y recién nacidos durante 6 meses–2 años mediante revisión de historias clínicas, confirmación de anomalías postnatales o contacto telefónico. |
| Liu *et al.*, 2022 | T13, T18, T21 y sexuales | NI | NI | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo por amniocentesis(cariotipo o microarray) .<br>Bajo riesgo: seguimiento (examen del recién nacido). |
| Liu *et al.*, 2023 | T13, T18, T21 y sexuales | Berry Genomics - NextSeq CN500 | Shallow WGS | Análisis del cariotipo fetal, pruebas cromosómicas de alta resolución y secuenciación para variaciones en el número de copias tras amniocentesis o punción de cordón; examen físico neonatal para confirmar resultados normales cuando no hubo diagnóstico invasivo. |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| Liu *et al.*, 2025 | T21 | NI | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo fetal en líquido amniótico o sangre de cordón).<br>Bajo riesgo: seguimiento mediante entrevistas telefónicas y sistema online. |
| Lu *et al.*, 2024 | T13, T18 y T21 | BGI-500/2000 Secuenciación por semiconductor (Jingxin BioelectronSeq 4000). | MPS | Diagnóstico invasivo mediante amniocentesis o seguimiento posnatal. |
| Manotaya *et al.*, 2016 | T13, T18 y T21 | NI | MPS | Alto riesgo: BVC o amniocentesis.<br>En caso de rechazo de prueba invasiva: seguimiento del desenlace del embarazo.<br>Bajo riesgo: seguimiento a través de un programa de seguro hospitalario. |
| Martin *et al.*, 2023 | Sexuales | SNP cfDNA | NI | Confirmación genética postparto. |
| McLennan *et al.*, 2016 | T13, T18 y T21 | Harmony™ | Shallow WGS | Diagnóstico clínico confirmado mediante pruebas invasivas (QF-PCR o FISH) seguidas de cariotipo fetal o microarray cromosómico, según el centro.<br>En ausencia de diagnóstico invasivo: resultado determinado mediante seguimiento clínico prenatal y postnatal documentado. |
| Motevasselian *et al.*, 2024 | T13, T18, T21 y sexuales | NI | Shallow WGS | Pruebas confirmatorias (cariotipo o microarray) más seguimiento clínico tras el parto en recién nacidos realizado por pediatras. |
| Nicolaides *et al.*, 2012 | T18 y T21 | Harmony | DANSR | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo mediante amniocentesis o CVS).<br>Bajo riesgo: seguimiento (evaluación clínica postnatal). |
| Norton *et al.*, 2015 | T13, T18 y T21 | Harmony | DANSR | Examen clínico del recién nacido, pruebas diagnósticas invasivas prenatales y posnatales y análisis genético. |
| Palomaki *et al.*, 2017 | T13, T18, T21 y sexuales | DNAFirst Test | SNP | Cariotipo y seguimiento del recién nacido. |
| Palomaki *et al.*, 2022 | T13, T18 y T21 | Vanadis® NIPT | RCA (Rolling Circle Amplification) | Cariotipo, microarray o examen clínico |
| Panchalee *et al.*, 2025 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina NextSeq550 (versión SNP) | SNP | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo o seguimiento mediante pruebas prenatales/posnatales (cariotipo o evaluación clínica postnatal).<br>Bajo riesgo: seguimiento (evaluación clínica postnatal o notificación voluntaria). |
| Pergament *et al.*, 2014 | T13, T18, T21 y sexuales | Panorama | SNP | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (FISH y/o cariotipo).<br>Bajo riesgo: seguimiento mediante evaluación clínica postnatal. |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| Pertile *et al.*, 2021 | T13, T18, T21 y sexuales | VeriSeq NIPT Solition v2 assay | WGS paired-end | NIPT desarrollado en laboratorio y resultados clínicos. |
| Qin *et al.*, 2024 | T13, T18, T21 y sexuales | MGI-2000 | Shallow WGS | Cariotipo fetal mediante amniocentesis o cordocentesis, con confirmación mediante seguimiento clínico neonatal. |
| Qu *et al.*, 2022 | T13, T18 y T21 | NI | NI | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo mediante cariotipo, microarray, FISH, QF-PCR o CNV-Seq.<br>Bajo riesgo: seguimiento (contacto telefónico para confirmar ecografía o examen neonatal). |
| Quezada *et al.*, 2015 | T13, T18 y T21 | Harmony | DANSR | Cariotipo mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, o examen clínico postnatal. |
| Reiss *et al.*, 2017 | Sexuales | Verinata Health, Counsyl y Sequenom | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo).<br>Bajo riesgo: pruebas en muestras fetales o del recién nacido. |
| Rousseau *et al.*, 2019 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina HiSeq2500TM o ThermoFisher Proton | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo fetal).<br>Bajo riesgo: seguimiento (examen clínico al nacimiento y llamada de seguimiento a las ≥6 semanas). |
| Saidel *et al.*, 2023 | T13, T18 y T21 | Vanadis® NIPT | RCA (Rolling Circle Amplification) | Diagnóstico clínico confirmado mediante cariotipo fetal (biopsia corial o amniocentesis), evaluación posnatal (exploración del recién nacido) y ecografía diagnóstica. |
| Scarff *et al.*, 2023 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina Verifi® test | MPS | Confirmación diagnostica. |
| Sekelska *et al.*, 2019 | T13, T18 y T21 | Trisomy test (Illumina NextSeq 500/550 y High Output Sequencing Kit v2) | MPS | Confirmación citogenética y/o mediante microarray. |
| Song *et al.*, 2013 | T13, T18 y T21 | Berry Genomics Co. | Shallow WGS | Diagnóstico invasivo mediante biopsia corial, amniocentesis o cordocentesis, con cariotipo fetal (≈400 bandas).<br>En casos sin cariotipo: diagnóstico confirmado mediante seguimiento clínico postnatal documentado. |
| Soster *et al.*, 2021 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina HiSeq4000 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo y/o microarray, o múltiples pruebas).<br>Bajo riesgo: seguimiento mediante evaluación clínica postnatal. |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| Togneri *et al.*, 2019 | T13, T18 y T21 | Illumina Verifi® test | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo fetal por amniocentesis o CVS). Bajo riesgo: seguimiento mediante entrevistas telefónicas o correo electrónico y resultados postnatales de sangre del recién nacido. |
| Van Den Bogaert *et al.*, 2021 | T13, T18 y T21 | Ion Proton (ThermoFisher) o sistemas Illumina (HiSeq1500/2500/3000/4000, NextSeq500/550, NovaSeq6000). | Shallow WGS | Diagnóstico invasivo mediante biopsia corial, amniocentesis o análisis posnatal. |
| van der Meij *et al.*, 2019 | T13, T18 y T21 | Illumina HiSeq4000 o Illumina NextSeq500 | MPS | Alto riesgo/bajo riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo) o, alternativamente, seguimiento mediante evaluación clínica postnatal. |
| van Riel *et al.*, 2021 | T13, T18 y T21 | Illumina NextSeq, HiSeq 1500, 2500, 3000 o 400, NovaSeq 6000 o Ion Proton | Shallow WGS | Diagnóstico invasivo mediante amniocentesis o seguimiento posnatal. |
| Wang *et al.*, 2023 | T13, T18, T21 y sexuales | Capitalbio NIPT (Capitalbio Co., Ltd., China) | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo y microarray cromosómico o FISH). Bajo riesgo: seguimiento (llamadas telefónicas o revisión del registro médico). |
| Wei, Zang *et al.*, 2023 | T13, T18, T21 y sexuales | NI | NI | Diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo) por amniocentesis, cordocentesis o análisis cromosómico de tejido abortivo. |
| Wen *et al.*, 2022 | T13, T18, T21 y sexuales | BioelectronSeq 4000 | MPS | Diagnóstico clínico confirmado mediante cariotipo fetal (amniocentesis) o seguimiento postnatal. |
| Wongkrajang *et al.*, 2023 | T13, T18 y T21 | NI | NI | Confirmación prenatal (amniocentesis, biopsia corial o cordocentesis) o posnatal (cariotipo). |
| Xu *et al.*, 2017 | T21 | NIPS basado en HLPA (High-throughput Ligation-dependent Probe Amplification), sin uso de secuenciación masiva. | HLPA | Diagnóstico clínico confirmado mediante cariotipo fetal (amniocentesis) o seguimiento postnatal. |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| Xu *et al.*, 2020 | T13, T18, T21 y sexuales | Bambni NIPT (Berry Genomics) - NextSeq CN500 | Shallow WGS | Confirmación invasiva: amniocentesis (18–23 semanas) o cordocentesis (>24 semanas) con cariotipo fetal (G-banding).<br>Seguimiento posnatal: examen clínico del recién nacido antes del alta y llamada telefónica sobre desarrollo y estado del bebé. En algunos casos sin confirmación citogenética, el diagnóstico se basó solo en el seguimiento clínico.No todas las mujeres tuvieron confirmación citogenética; algunos resultados se verificaron solo por seguimiento clínico. |
| Xu *et al.*, 2024 | Sexuales | DNA nanoballs (DNBs) sequencing technology | Tecnología DNB (MPS) | Confirmación genética mediante análisis de ADN fetal en células de líquido amniótico (cariotipo) o estudio de ADN postnatal. |
| Xue *et al.*, 2018 | Sexuales | Proton platform (Ion Torrent P2 chip) - Illumina NextSeq CN500 | MPS | Diagnóstico clínico confirmado mediante cariotipo fetal (amniocentesis). |
| Xue *et al.*, 2019 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina NextSeq CN500 e Ion Proton (Ion Torrent) | MPS | Análisis del cariotipo fetal mediante amniocentesis (G-banding) o confirmación posnatal con cariotipo en sangre del recién nacido cuando falló el diagnóstico prenatal. |
| Yang *et al.*, 2025 | T13, T18, T21 y sexuales | NIPT-plus (Illumina NextSeq CN500) | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis y cariotipo).<br>Bajo riesgo: seguimiento telefónico (resultados del parto), atención prenatal habitual y ecografías. |
| Ye *et al.*, 2024 | T13, T18, T21 y sexuales | Berry Genomics | Shallow WGS | Cariotipo fetal mediante amniocentesis o cordocentesis, con confirmación mediante seguimiento clínico neonatal. |
| Yuan *et al.*, 2023 | T13, T18, T21 y sexuales | NIPT / NIPT-Plus (BioelectronSeq 4000) | MPS | Cariotipo por amniocentesis y seguimiento postnatal mediante llamada telefónica y visitas domiciliarias. |
| Zhang *et al.*, 2025 | T13, T18, T21 y sexuales | NextSeq CN500 sequencing platform (Berry Genomics Corporation) | MPS | Cariotipo fetal y microarray cromosómico realizados en muestras fetales invasivas (amniocentesis/cordocentesis). |
| Zhen *et al.*, 2025 | T13, T18, T21 y sexuales | BGISEQ-500 | Shallow WGS | Cariotipo, microarray cromosómico y/o FISH obtenidos mediante amniocentesis, biopsia corial, sangre de cordón umbilical o tejido fetal; o seguimiento clínico neonatal. |
| Zheng *et al.*, 2020 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina NextSeq CN500 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo y/o CMA mediante amniocentesis).<br>Bajo riesgo: seguimiento telefónico. |
| Zheng *et al.*, 2022 | T13, T18, T21 y sexuales | NI | NI | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (cariotipo o microarray cromosómico).<br>Bajo riesgo: seguimiento (llamadas telefónicas sobre resultados del parto). |

**Tabla 10. Características básicas de las pruebas diagnósticas de los estudios incluidos en la revisión sistemática de efectividad y seguridad**

| Estudio | Tipo de aneuploidías | Prueba índice o plataforma de secuenciación | Tipo de prueba / método NIPT | Prueba de referencia |
|---|---|---|---|---|
| Zheng *et al.*, 2025 | T21 | NextSeq CN500 sequencing platform (Berry Genomics Corporation) | MPS | Cariotipo y microarray cromosómico obtenidos mediante amniocentesis; los resultados del embarazo se registraron mediante historias clínicas electrónicas o seguimiento telefónico. |
| Zhou *et al.*, 2021 | T13, T18, T21 y sexuales | Illumina NextSeq CN500 | MPS | Alto riesgo: diagnóstico prenatal invasivo (asesoramiento genético y amniocentesis para cariotipo o microarray).<br>Bajo riesgo: no se realiza confirmación invasiva. |

Nota: array-CGH: hibridación genómica comparativa basada en micromatrices, del inglés *array-based Comparative Genomic Hybridization*; BVC: biopsia de vellosidades coriales; cfDNA: ADN libre circulante, del inglés cell-free DNA; CMA: análisis de micros cromosómicos, del inglés *Chromosomal Microarray Analysis*; CNV-Seq: secuenciación para la detección de variaciones en el número de copias, del *inglés Copy Number Variation Sequencing*; CVS: muestreo de vellosidades coriónicas, del inglés *Chorionic Villus Sampling*; DANSR: análisis digital de regiones seleccionadas, del inglés *Digital Analysis of Selected Regions*; DNB: tecnología de nanobolas de ADN, del inglés *DNA Nanoballs*; FISH: hibridación in situ con fluorescencia, del inglés *Fluorescence In Situ Hybridization*; HLPA: amplificación de sondas dependiente de ligadura de alto rendimiento, del inglés *High-throughput Ligation-dependent Probe Amplification*; MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligadura múltiple, del inglés *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*; MPS: secuenciación masiva en paralelo, del inglés *Massively Parallel Sequencing*; NI: no informado; NIPT: test prenatal no invasivo basado en ADN libre circulante en sangre materna, del inglés *Non-Invasive Prenatal Testing*; QF-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente, del inglés *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*; RCA: amplificación por círculo rodante, del inglés *Rolling Circle Amplification*; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido, del *inglés Single Nucleotide Polymorphism*; WGS: secuenciación completa del genoma, del inglés *Whole Genome Sequencing*; WGS paired-end: secuenciación completa del genoma con lectura de extremos emparejados, del inglés *Whole Genome Sequencing paired-end;* shallow WGS: secuenciación completa del genoma de baja cobertura, del inglés *shallow Whole Genome Sequencing*.

## IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La Tabla 11 presenta el resumen de la valoración del riesgo de sesgo para los estudios tanto del cribado universal de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, como del cribado contingente de las ACS.

**Tabla 11. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2**

| Estudio | DOMINIO 1 Selección de pacientes | | | | | DOMINIO 2 Test diagnóstico | | | | DOMINIO 3 Test de referencia | | | | DOMINIO 4 Flujo y cronograma | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A-2 | A-3 | A-4 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-3 | A-4 | A-5 | A-6 | RS |
| Contingente | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baranova *et al.*, 2022 | S | S | S | ☹ | ☹ | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | ☺ | S | N | N | N | ☹ |
| Bianchi *et al.*, 2012 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | N | N | ☹ |
| Borth *et al.*, 2021 | S | S | S | ☺ | ☺ | ? | ? | ☹ | ☺ | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Garshasbi *et al.*, 2020 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Hu *et al.*, 2025 | ? | S | N | ☹ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Lefkowitz *et al.*, 2016 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | S | S | N | ☹ |
| Li *et al.*, 2018 | S | S | N | ☹ | ☹ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | S | S | S | |
| Li *et al.*, 2023 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Lund *et al.*, 2021 | ? | S | N | ☹ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Mazloom *et al.*, 2013 | ? | S | S | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Mesoraca *et al.*, 2020 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | N | N | S | ☹ |
| Pang *et al.*, 2021 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Porreco *et al.*, 2014 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | J | S | S | ☺ | J | S | S | S | N | ? |
| Rousseau *et al.*, 2019 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | J | S | S | ☺ | J | S | N | N | N | ☹ |
| Verma *et al.*, 2018 | S | S | S | ☺ | ☺ | ? | ? | ☹ | J | S | ? | ? | J | S | N | N | N | ☹ |
| Wei, Li *et al.*, 2023 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | J | S | ? | ? | J | S | N | N | N | ☹ |
| Yu *et al.*, 2017 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | J | S | ? | ? | J | S | S | N | N | ☹ |

**Tabla 11. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2**

| Estudio | DOMINIO 1 Selección de pacientes | | | | | DOMINIO 2 Test diagnóstico | | | | DOMINIO 3 Test de referencia | | | | DOMINIO 4 Flujo y cronograma | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A-2 | A-3 | A-4 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-3 | A-4 | A-5 | A-6 | RS |
| Universal | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Battese Ellis *et al.*, 2023 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ☹ | ☺ | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Bianchi *et al.*, 2014 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Chen *et al.*, 2020 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Chen *et al.*, 2022 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | S | N | S | ☹ |
| Dar *et al.*, 2022 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | S | N | N | ☹ |
| Faieta *et al.*, 2024 | S | S | N | ☹ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Fiorentino *et al.*, 2017 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | S | N | S | ☹ |
| Hancock *et al.*, 2020 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| He *et al.*, 2018 | ? | S | ? | ☹ | ? | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | N | N | S | ☹ |
| Hou *et al.*, 2023 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | S | N | S | ☹ |
| Hu *et al.*, 2025 | ? | S | N | ☹ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Huang *et al.*, 2025 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Koumbaris *et al.*, 2016 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | ? | ☹ | | ? | ? | ☹ | | S | N | N | N | ☹ |
| La Verde *et al.*, 2021 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | Si | ? | ? | | S | N | N | ? | ☹ |
| Lai *et al.*, 2021 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | N | ☹ | | S | S | N | ? | ☹ |
| Langlois *et al.*, 2017 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Li *et al.*, 2022 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Liang *et al.*, 2018 | S | S | N | ☹ | ☺ | S | ? | ? | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Lindquist *et al.*, 2020 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Liu *et al.*, 2021 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Liu *et al.*, 2022 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | N | N | S | ☹ |
| Liu *et al.*, 2023 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |

**Tabla 11. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2**

| Estudio | DOMINIO 1 Selección de pacientes | | | | | DOMINIO 2 Test diagnóstico | | | | DOMINIO 3 Test de referencia | | | | DOMINIO 4 Flujo y cronograma | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A-2 | A-3 | A-4 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-3 | A-4 | A-5 | A-6 | RS |
| Liu *et al.*, 2025 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Lu *et al.*, 2024 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Manotaya *et al.*, 2016 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Martin *et al.*, 2023 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | ? | ? | | S | ? | ? | ? | ☹ |
| McLennan *et al.*, 2016 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Motevasselian *et al.*, 2024 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | ? | S | ☹ | | S | ? | ? | | S | N | N | S | ☹ |
| Nicolaides *et al.*, 2012 | S | S | S | ☺ | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Norton *et al.*, 2015 | S | S | S | ☺ | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Palomaki *et al.*, 2017 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | N | ☹ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Palomaki *et al.*, 2022 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | S | ☹ |
| Panchalee *et al.*, 2025 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Pergament *et al.*, 2014 | S | S | N | ☹ | ☺ | S | ? | ? | | S | N | ☹ | | S | S | N | N | ☹ |
| Pertile *et al.*, 2021 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | ? | S | ☹ | | S | S | ☺ | | S | S | S | ? | ? |
| Qin *et al.*, 2024 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Qu *et al.*, 2022 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | S | N | S | ☹ |
| Quezada *et al.*, 2015 | S | S | S | ☺ | ☺ | ? | S | ? | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Reiss *et al.*, 2017 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | ? | ? | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Rousseau *et al.*, 2019 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Saidel *et al.*, 2023 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Scarff *et al.*, 2023 | ? | S | ? | ☹ | ? | ? | ? | ☹ | | ? | ? | ☹ | | ? | ? | ? | ? | ☹ |
| Sekelska *et al.*, 2019 | S | S | S | ☺ | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Song *et al.*, 2013 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | S | N | N | ☹ |
| Soster *et al.*, 2021 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | N | ☹ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |

**Tabla 11. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2**

| Estudio | DOMINIO 1 Selección de pacientes | | | | | DOMINIO 2 Test diagnóstico | | | | DOMINIO 3 Test de referencia | | | | DOMINIO 4 Flujo y cronograma | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A-2 | A-3 | A-4 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-2 | A-3 | RS | AP | A-3 | A-4 | A-5 | A-6 | RS |
| Togneri *et al.*, 2019 | ? | S | ? | ☹ | ☺ | ? | ? | ☹ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Van Den Bogaert *et al.*, 2021 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| van der Meij *et al.*, 2019 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | ? | ? | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| van Riel *et al.*, 2021 | S | S | S | ☺ | ? | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Wang *et al.*, 2023 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | S | N | S | ☹ |
| Wei, Zang *et al.*, 2023 | ? | S | S | ? | ☺ | ? | S | ? | | S | ? | ? | | S | S | S | N | ☹ |
| Wen *et al.*, 2022 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Wongkrajang *et al.*, 2023 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | N | ☹ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Xu *et al.*, 2017 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | ? | ☹ |
| Xu *et al.*, 2020 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | ? | ☹ |
| Xu *et al.*, 2024 | ? | S | S | ☹ | ☺ | Si | Si | ☺ | | Si | ? | ? | | Si | N | N | Si | ? |
| Xue *et al.*, 2018 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | N | N | N | ☹ |
| Xue *et al.*, 2019 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Yang *et al.*, 2025 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Ye *et al.*, 2024 | S | S | ? | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Yuan *et al.*, 2023 | S | S | S | ☺ | ☹ | S | ? | ? | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Zhang *et al.*, 2025 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Zhen *et al.*, 2025 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | N | ☹ |
| Zheng *et al.*, 2020 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Zheng *et al.*, 2022 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | N | N | ☹ |
| Zheng *et al.*, 2025 | ? | S | S | ? | ☺ | S | S | ☺ | | S | ? | ? | | S | S | N | S | ☹ |
| Zhou *et al.*, 2021 | S | S | S | ☺ | ☺ | S | S | ☺ | | S | S | ☺ | | S | N | S | N | ☹ |

AP: aplicabilidad; RS: riesgo de sesgo; S: sí; N: no; ?: duda; ☺: bajo riesgo; ☹: alto riesgo.

### IV.1.3.1. Cribado universal de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales

En el primer dominio de la herramienta QUADAS-2, dedicado a la selección de las pacientes, la mayoría de los estudios de cribado universal mostró un riesgo de sesgo bajo o incierto, debido principalmente a la falta de información suficiente sobre los criterios de inclusión, el modo de selección o el carácter consecutivo de la muestra. Solo un número reducido de estudios se calificó con un riesgo claramente alto en este dominio, habitualmente por exclusiones no justificadas, ausencia de información crítica o indicios de selección no representativa (75–89).

En el segundo dominio, referente a la realización e interpretación de la prueba índice (NIPT), la mayoría de los estudios mostró un riesgo de sesgo bajo, lo que sugiere que la ejecución e interpretación fueron adecuadas. Sin embargo, también fueron frecuentes los estudios con riesgo incierto, principalmente por falta de información sobre la independencia en la interpretación o sobre los procedimientos técnicos (80,83,85,90–98). Asimismo, se identificaron estudios con riesgo alto, generalmente por ausencia de detalles críticos o posibles interferencias en la interpretación (84,87–89,99–109).

En el tercer dominio, relativo al test de referencia, la mayoría de los estudios mostró un riesgo de sesgo bajo o incierto, dado que los métodos de confirmación empleados (cariotipo, CMA o evaluación neonatal) se consideran adecuados, aunque frecuentemente faltaba información sobre su aplicación o independencia. Solo un pequeño grupo de estudios mostró un riesgo alto, debido a procedimientos insuficientemente descritos, ausencia de confirmación universal o inconsistencias entre grupos (83,88,102,110).

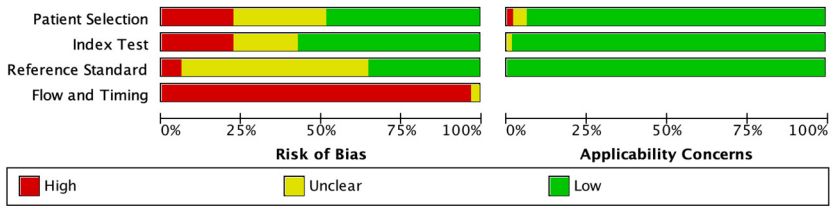
En el cuarto dominio, dedicado al cronograma y flujo de las pacientes, se concentró la mayoría del riesgo de sesgo alto. En general, los estudios no especificaron con detalle el intervalo entre la prueba índice y la prueba de referencia ni si se produjeron intervenciones intermedias. No obstante, en el contexto prenatal, estos intervalos suelen ser breves, por lo que no se esperan cambios en el estado de la condición evaluada. Cuando la verificación se realizó mediante seguimiento hasta el nacimiento, el intervalo fue necesariamente mayor; sin embargo, dado que las aneuploidías son alteraciones cromosómicas estables, este aspecto no se consideró crítico. Los principales problemas derivaron de pérdidas en el seguimiento y del uso diferencial de pruebas de confirmación, con verificación invasiva en resultados NIPT positivos y confirmación neonatal en resultados negativos. Este patrón, habitual en

la práctica clínica, puede introducir riesgo de sesgo si no se documenta adecuadamente la verificación en ambos grupos o si existen discrepancias en la exhaustividad del seguimiento.

Respecto a la aplicabilidad de los estudios, la evaluación global mostró una preocupación baja en los distintos apartados considerados, indicando que los estudios, en general, se alinean adecuadamente con la pregunta de investigación.

En la Figura 4 se muestra el resumen de la valoración global del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

**Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos para el cribado universal de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales. QUADAS 2**




Nota: *Applicability Concerns*: Preocupaciones de aplicabilidad; *Flow and Timing*: Flujo y cronograma; *High*: Alto; *Index Test*: Prueba diagnóstica en estudio ; *Low*: Bajo; *Patient selection*: Selección de los pacientes; *Reference Standard*: prueba de referencia; *Risk of Bias*: Riesgo de sesgo; *Unclear*: dudoso.

## IV.1.3.2. Cribado contingente de las ACS

En el primer dominio (selección de las pacientes), la mayoría de los estudios de cribado contingente mostró un riesgo bajo, o incierto (111–119), generalmente debido a una información metodológica limitada. Solo unos pocos estudios fueron valorados con un riesgo claramente alto, principalmente cuando se identificaron exclusiones no justificadas o poblaciones no representativas (79,120–122).

En el segundo dominio, relativo a la realización e interpretación de la prueba de estudio, la mayoría de los estudios presentaron un riesgo de sesgo bajo, lo que indica que la ejecución e interpretación de la NIPT fueron adecuadas. No obstante, un número apreciable de estudios mostró un riesgo incierto por insuficiente información acerca del

procedimiento o sobre la independencia en la interpretación de los resultados (112,114,115,118,119).

En el tercer dominio, relativo al test de referencia, todos los estudios mostraron un riesgo bajo o incierto, ya que los métodos empleados (cariotipo, CMA, FISH) son apropiados para la confirmación diagnóstica. Las clasificaciones de riesgo incierto fueron consecuencia de descripciones incompletas del procedimiento (79,111,112,114,115,117–119,121,123,124).

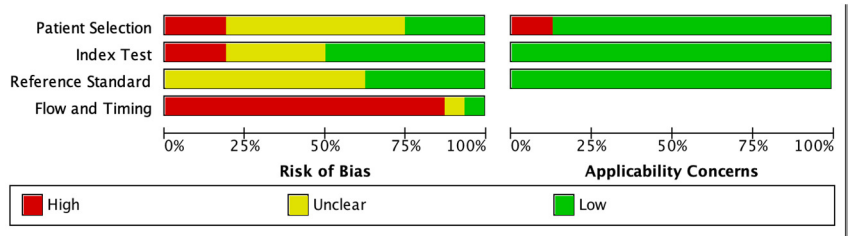
En el cuarto dominio, dedicado al cronograma y flujo de las pacientes, se observó nuevamente la mayor concentración de estudios con riesgo alto, de forma muy similar a lo observado en el cribado universal. Los principales problemas identificados se relacionaron con pérdidas en el seguimiento y con un uso diferencial de pruebas de confirmación, donde los casos positivos en NIPT se confirmaron mediante pruebas invasivas y los negativos mediante evaluación neonatal o revisión clínica. Este patrón, habitual en la práctica clínica, puede introducir riesgo de sesgo.

Finalmente, en cuanto a la aplicabilidad, la evaluación general mostró una preocupación baja, indicando que los estudios son adecuados para responder a la pregunta de investigación planteada.

En la Figura 5 se muestra el resumen de la valoración global del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

**Figura 5. Resumen del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos para el cribado contingente de las ACS. QUADAS 2**

Nota: *Applicability Concerns*: Preocupaciones de aplicabilidad; *Flow and Timing*: Flujo y cronograma; *High*: Alto;




*Index Test*: Prueba diagnóstica en estudio ; *Low*: Bajo; *Patient selection*: Selección de los pacientes; *Reference Standard*: prueba de referencia; *Risk of Bias*: Riesgo de sesgo; *Unclear*: dudoso.

## IV.1.4. Descripción y análisis de resultados

En el Anexo 7 se muestran los resultados de la estimación de la magnitud del efecto global para las medidas de resultado que pudieron ser meta-analizadas y de los análisis por subgrupos.

### IV.1.4.1. Rendimiento diagnóstico: Cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 13 (Síndrome de Patau)

De los 82 estudios incluidos en la presente RS y 58 estudios que aportan datos sobre el rendimiento diagnóstico del cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 13 (75,76,78–80,82–85,87,88,90–99,101,102,105,108–110,125–153), 45 fueron incluidos en el metaanálisis (Síndrome de Patau) mediante análisis del ADN libre circulante en sangre materna (75,78–80,82,83,85,88,90–93,96–99,101,102,105,107,109,126,127,129,130,132–146,149–153).

Los datos relacionados con la sensibilidad, la especificidad y la tasa de identificación del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13 obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12. Parámetros de exactitud del cribado universal detección de T13**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Chen *et al.*, 2020 | MPS | 19484 | 2 | 19478 | 4 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2022 | MPS | 6471 | 1 | 6468 | 2 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2022 | MPS | 14574 | 4 | 14569 | 0 | 1 | 80 |
| Faieta *et al.*, 2024 | MPS | 71810 | 37 | 71765 | 8 | 0 | 100 |
| Fiorentino *et al.*, 2017 | MPS | 12114 | 12 | 12101 | 1 | 0 | 100 |
| He *et al.*, 2018 | MPS | 15930 | 4 | 15910 | 16 | 0 | 100 |
| Hu *et al.*, 2025 | MPS | 57447 | 3 | 57427 | 17 | 0 | 100 |
| Huang *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 60207 | 8 | 60184 | 15 | 0 | 100 |
| Koumbaris *et al.*, 2016 | Targeted cfDNA sequencing | 611 | 5 | 606 | 0 | 0 | 100 |
| La Verde *et al.*, 2021 | WGS paired-end | 35659 | 27 | 35627 | 5 | 0 | 100 |
| Li *et al.*, 2022 | MPS | 32369 | 4 | 32361 | 4 | 0 | 100 |
| Liang *et al.*, 2018 | MPS | 25980 | 3 | 25967 | 10 | 0 | 100 |

| Tabla 12. Parámetros de exactitud del cribado universal detección de T13 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Estudio** | **Test** | **N** | **VP** | **VN** | **FP** | **FN** | **TI (%)** |
| Liu *et al.*, 2021 | MPS | 10023 | 0 | 10017 | 6 | 0 | - |
| Liu *et al.*, 2023 | Shallow WGS | 41806 | 6 | 41791 | 9 | 0 | 100 |
| Lu *et al.*, 2024 | MPS | 287911 | 23 | 287782 | 106 | 0 | 100 |
| Manotaya *et al.*, 2016 | MPS | 4721 | 4 | 4716 | 1 | 0 | 100 |
| McLennan *et al.*, 2016 | Shallow WGS | 3359 | 0 | 3283 | 76 | 0 | - |
| Motevasselian *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 1677 | 2 | 1672 | 3 | 0 | 100 |
| Norton *et al.*, 2015 | DANSR | 11185 | 2 | 11181 | 2 | 0 | 100 |
| Palomaki *et al.*, 2017 | SNP | 2681 | 2 | 2677 | 2 | 0 | 100 |
| Palomaki *et al.*, 2022 | RCA | 2213 | 0 | 2211 | 2 | 0 | - |
| Panchalee *et al.*, 2025 | SNP | 2271 | 0 | 2271 | 0 | 0 | - |
| Pergament *et al.*, 2014 | SNP | 965 | 12 | 953 | 0 | 0 | 100 |
| Qin *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 118969 | 7 | 118933 | 29 | 0 | 100 |
| Qu *et al.*, 2022 | NI | 3219 | 6 | 3207 | 5 | 1 | 85.71 |
| Quezada *et al.*, 2015 | DANSR | 2782 | 2 | 2775 | 2 | 3 | 40 |
| Rousseau *et al.*, 2019 | MPS | 1566 | 0 | 1562 | 4 | 0 | - |
| Saidel *et al.*, 2023 | RCA | 8119 | 2 | 8109 | 8 | 0 | 100 |
| Scarff *et al.*, 2023 | MPS | 37044 | 38 | 36969 | 37 | 0 | 100 |
| Sekelska *et al.*, 2019 | MPS | 6939 | 9 | 6927 | 3 | 0 | 100 |
| Song *et al.*, 2013 | Shallow WGS | 1741 | 1 | 1740 | 0 | 0 | 100 |
| Van Den Bogaert *et al.*, 2021 | Shallow WGS | 153531 | 36 | 153447 | 46 | 2 | 94.74 |
| Wang *et al.*, 2023 | MPS | 24164 | 4 | 24147 | 13 | 0 | 100 |
| Wei *et al.*, 2023 | NI | 9769 | 23 | 9726 | 20 | 0 | 100 |
| Wen *et al.*, 2022 | MPS | 69220 | 6 | 69178 | 36 | 0 | 100 |
| Wongkrajang *et al.*, 2023 | NI | 1779 | 1 | 1778 | 0 | 0 | 100 |
| Xu *et al.*, 2020 | Shallow WGS | 31388 | 7 | 31373 | 8 | 0 | 100 |
| Xue *et al.*, 2019 | MPS | 57204 | 8 | 57166 | 30 | 0 | 100 |
| Yuan *et al.*, 2023 | MPS | 12803 | 2 | 12798 | 3 | 0 | 100 |
| Zhang *et al.*, 2025 | MPS | 86152 | 8 | 86112 | 32 | 0 | 100 |

**Tabla 12. Parámetros de exactitud del cribado universal detección de T13**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zhen *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 45274 | 3 | 45245 | 26 | 0 | 100 |
| Zheng *et al.*, 2020 | MPS | 10932 | 0 | 10929 | 3 | 0 | - |
| Zheng *et al.*, 2022 | NI | 20538 | 1 | 20529 | 8 | 0 | 100 |
| Zhou *et al.*, 2021 | MPS | 39304 | 1 | 39291 | 12 | 0 | 100 |
| van Riel *et al.*, 2021 | Shallow WGS | 2716 | 1 | 2714 | 1 | 0 | 100 |
| van der Meij *et al.*, 2019 | MPS | 73239 | 27 | 73188 | 24 | 0 | 100 |

Nota. DANSR: *Digital Analysis of Selected Regions*; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; MPS*: Massively Parallel Sequencing*; N: tamaño muestral; NI: No se informa; RCA: *Rolling Circle Amplification*; SNP: *Single Nucleotide Polymorphisms*; shallow WGS: *shallow Whole Genome Sequencing*; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; TI: tasa de identificación; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; WGS paired-end: *Whole Genome Sequencing paired-end*

Como se puede observar en la tabla, las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13 en los estudios seleccionados varían de 40% a 100%.

La prevalencia de resultados positivos del test (VP + FP) fue del 0,06%, y la prevalencia estimada de T13 en la población estudiada fue extremadamente baja, con un valor agrupado de 0.025%, equivalente a aproximadamente 2–3 casos por cada 10 000 embarazos.

En el metaanálisis bivariado, la prueba mostró un rendimiento diagnóstico muy elevado para la detección de la trisomía 13. El análisis incluyó un total de 1 539 860 gestantes. La sensibilidad fue del 99.54% (IC95%: 91.0%–99.98%), lo que equivale a 0 de cada 100 000 gestantes con aneuploidía en el cromosoma 13 que podrían ser clasificadas incorrectamente como no afectadas (IC95%: 0–2). Por su parte, la especificidad alcanzó el 99.96% (IC95%: 99.94%–99.97%), lo que implica que alrededor de 40 de cada 100 000 gestantes sin aneuploidía en el cromosoma 13 podrían ser clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente someterse a una prueba invasiva para su confirmación (IC95%: 30–60) (certeza de la evidencia: muy baja ⨁⊖⊖⊖). El odds ratio diagnóstico (DOR) alcanzó valores extremadamente elevados (DOR = 539 632; IC95%: 23 404–12 400 000).

Los cocientes de probabilidad también confirmaron su elevado rendimiento: el LR+ fue de 2468 (IC95%: 1795–3395), indicando que un resultado positivo aumenta la probabilidad de T13. Por el contrario, el LR–

fue de 0.0046 (IC95%: 0.0002–0.097), lo que implica que un resultado negativo prácticamente descarta la presencia de la aneuploidía.

Con la sensibilidad y especificidad resumen obtenidas en el metaanálisis y asumiendo la prevalencia de T13 del 0.0249%, el VPP fue del 38.07%. En contraste, el VPN fue del 99.99%, lo que implica que un resultado negativo descarta de forma casi absoluta la presencia de T13 en la población cribada.

El análisis de sesgo de publicación reveló que existe probabilidad de la existencia de sesgo (P = 0.003).

Los análisis de subgrupo por tipo de test, tipo y riesgo de embarazo no mostraron variaciones importantes en el rendimiento diagnóstico del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13.

### IV.1.4.2. Rendimiento diagnóstico: Cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 18 (Síndrome de Edwards)

De los 58 estudios que aportan datos sobre el rendimiento diagnóstico del cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 18 (75,76,78–80,82–85,87,88,90–103,105,107–110,125–132,134–153), un total de 47 estudios se incluyeron en el metaanálisis (75,78–80,82,83,85,88,90–93,95–103,105,107,109,126,127,129,130,132,134–153).

Los datos relacionados con la sensibilidad, la especificidad y la tasa de identificación del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18 obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 13. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T18**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Battese Ellis *et al.*, 2023 | MPS | 997 | 3 | 994 | 0 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2020 | MPS | 19484 | 5 | 19471 | 8 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2022 | MPS | 6471 | 6 | 6462 | 3 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2022 | MPS | 14574 | 9 | 14562 | 3 | 0 | 100 |
| Faieta *et al.*, 2024 | MPS | 71810 | 93 | 71716 | 1 | 0 | 100 |
| Fiorentino *et al.*, 2017 | MPS | 12114 | 15 | 12098 | 1 | 0 | 100 |
| He *et al.*, 2018 | MPS | 15930 | 16 | 15903 | 11 | 0 | 100 |
| Hu *et al.*, 2025 | MPS | 57447 | 8 | 57408 | 31 | 0 | 100 |

**Tabla 13. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T18**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Huang *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 60197 | 6 | 60187 | 4 | 0 | 100 |
| Koumbaris *et al.*, 2016 | Targeted cfDNA sequencing | 611 | 16 | 595 | 0 | 0 | 100 |
| La Verde *et al.*, 2021 | WGS paired-end | 35659 | 62 | 35591 | 6 | 0 | 100 |
| Li *et al.*, 2022 | MPS | 32377 | 17 | 32352 | 8 | 0 | 100 |
| Liang *et al.*, 2018 | MPS | 25980 | 23 | 25941 | 16 | 0 | 100 |
| Liu *et al.*, 2022 | NI | 346 | 2 | 340 | 4 | 0 | 100 |
| Liu *et al.*, 2023 | Shallow WGS | 41800 | 19 | 41758 | 23 | 0 | 100 |
| Lu *et al.*, 2024 | MPS | 282911 | 91 | 282749 | 69 | 2 | 97.85 |
| Manotaya *et al.*, 2016 | MPS | 4721 | 12 | 4705 | 4 | 0 | 100 |
| McLennan *et al.*, 2016 | Shallow WGS | 3359 | 3 | 3283 | 73 | 0 | 100 |
| Motevasselian *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 1679 | 2 | 1672 | 5 | 0 | 100 |
| Nicolaides *et al.*, 2012 | DANSR | 1949 | 2 | 1945 | 2 | 0 | 100 |
| Norton *et al.*, 2015 | DANSR | 15841 | 9 | 15830 | 1 | 1 | 90 |
| Palomaki *et al.*, 2017 | SNP | 2681 | 3 | 2678 | 0 | 0 | 100 |
| Palomaki *et al.*, 2022 | RCA | 2213 | 3 | 2195 | 15 | 0 | 100 |
| Panchalee *et al.*, 2025 | SNP | 2275 | 4 | 2271 | 0 | 0 | 100 |
| Pergament *et al.*, 2014 | SNP | 964 | 24 | 938 | 1 | 1 | 96 |
| Qin *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 118969 | 21 | 118915 | 31 | 2 | 91.30 |
| Qu *et al.*, 2022 | NI | 3219 | 41 | 3167 | 8 | 3 | 93.18 |
| Qu *et al.*, 2022 | NI | 3219 | 42 | 3169 | 6 | 2 | 95.45 |
| Quezada *et al.*, 2015 | DANSR | 2292 | 9 | 2277 | 5 | 1 | 90 |
| Rousseau *et al.*, 2019 | MPS | 1566 | 0 | 1563 | 3 | 0 | - |
| Rousseau *et al.*, 2019 | MPS | 1586 | 0 | 1583 | 3 | 0 | - |
| Saidel *et al.*, 2023 | RCA | 8116 | 12 | 8096 | 8 | 0 | 100 |
| Scarff *et al.*, 2023 | MPS | 37139 | 50 | 37072 | 13 | 4 | 92.59 |
| Sekelska *et al.*, 2019 | MPS | 6939 | 21 | 6918 | 0 | 0 | 100 |
| Song *et al.*, 2013 | Shallow WGS | 1741 | 2 | 1738 | 1 | 0 | 100 |
| Van Den Bogaert *et al.*, 2021 | Shallow WGS | 153575 | 77 | 153482 | 14 | 2 | 97.47 |

**Tabla 13. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T18**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| van der Meij *et al.*, 2019 | MPS | 73239 | 48 | 73185 | 1 | 5 | 90.57 |
| van Riel *et al.*, 2021 | Shallow WGS | 2716 | 3 | 2712 | 0 | 1 | 75.00 |
| Wang *et al.*, 2023 | MPS | 24164 | 8 | 24150 | 6 | 0 | 100 |
| Wei *et al.*, 2023 | NI | 9806 | 60 | 9720 | 26 | 0 | 100 |
| Wen *et al.*, 2022 | MPS | 69229 | 37 | 69177 | 14 | 1 | 97.37 |
| Wongkrajang *et al.*, 2023 | NI | 1779 | 6 | 1773 | 0 | 0 | 100 |
| Xu *et al.*, 2020 | Shallow WGS | 31402 | 25 | 31352 | 25 | 0 | 100 |
| Xue *et al.*, 2019 | MPS | 57204 | 66 | 57109 | 28 | 1 | 98.51 |
| Yang *et al.*, 2025 | MPS | 6082 | 6 | 6074 | 2 | 0 | 100 |
| Ye *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 15086 | 8 | 15073 | 5 | 0 | 100 |
| Yuan *et al.*, 2023 | MPS | 12803 | 6 | 12796 | 1 | 0 | 100 |
| Zhang *et al.*, 2025 | MPS | 86152 | 20 | 86102 | 30 | 0 | 100 |
| Zhen *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 45274 | 8 | 45243 | 23 | 0 | 100 |
| Zheng *et al.*, 2020 | MPS | 10940 | 7 | 10929 | 4 | 0 | 100 |
| Zheng *et al.*, 2022 | NI | 20538 | 13 | 20512 | 13 | 0 | 100 |
| Zhou *et al.*, 2021 | MPS | 39301 | 25 | 39263 | 13 | 0 | 100 |

DANSR: *Digital Analysis of Selected Regions*; FN: falso negativo; FP: falso positivo; MPS*: Massively Parallel Sequencing*; N: tamaño muestral; NI: No se informa; RCA: *Rolling Circle Amplification*; SNP: *Single Nucleotide Polymorphisms*; shallow WGS: *shallow Whole Genome Sequencing*; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; TI: tasa de identificación; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; WGS paired-end: *Whole Genome Sequencing paired-end*.

Las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18 en los estudios seleccionados varían de 75% a 100%.

La prevalencia de resultados positivos del test fue del 0.10%, mientras que la prevalencia estimada de T18 en la población evaluada fue baja, con un valor agrupado del 0.07%, equivalente a aproximadamente 7 casos por cada 10 000 embarazos.

En el metaanálisis bivariado, la prueba mostró un rendimiento diagnóstico muy elevado para la detección de la T18. El análisis incluyó un total de 1 558 466 gestantes. La sensibilidad fue del 98.03% (IC95%: 96.29%–98.96%), lo que equivale a aproximadamente 2 de cada 100 000

gestantes con aneuploidía en el cromosoma 18 que podrían ser clasificadas incorrectamente como no afectadas (IC95%: 1–2). Por su parte, la especificidad alcanzó el 99.96% (IC95%: 99.93%–99.97%), lo que implica que alrededor de 40 de cada 100 000 gestantes sin aneuploidía en el cromosoma 18 podrían ser clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente se someterían a una prueba invasiva para su confirmación (IC95%: 30–70) (certeza de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖). El DOR también indicó una capacidad discriminativa elevada, con un valor de 124 728 (IC95%: 56 809–273 850).

Los cocientes de probabilidad confirmaron este alto rendimiento: el LR+ fue de 2455 (IC95%: 1607–3752) y el LR– fue de 0.0197 (IC95%: 0.0104–0.0373).

Con la sensibilidad, especificidad y la prevalencia estimada, el VPP se sitúa en 63.85%, mientras que el VPN es prácticamente del 100%, lo que indica que un resultado negativo descarta la presencia de T18 con alta fiabilidad en la población cribada.

El análisis de sesgo de publicación no mostró evidencia significativa de sesgo (P = 0.18).

Los análisis de subgrupo por tipo de test y tipo de embarazo no mostraron variaciones importantes en el rendimiento diagnóstico del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18.

### IV.1.4.3. Rendimiento diagnóstico: Cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 21 (Síndrome de Down)

De los 63 estudios que aportan datos sobre el rendimiento diagnóstico del cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 21 (75,76,78–80,82–85,87,88,90–110,125–155), un total de 56 estudios se incluyeron en el metaanálisis (75,78–80,82,83,85,88,90–107,109,126,127,129–155).

Los datos relacionados con la sensibilidad, la especificidad y la tasa de identificación del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21 obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 14. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T21**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Battese Ellis *et al.*, 2023 | MPS | 997 | 1 | 995 | 1 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2020 | MPS | 19484 | 42 | 19438 | 4 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2022 | MPS | 6471 | 18 | 6451 | 2 | 0 | 100 |

**Tabla 14. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T21**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Chen *et al.*, 2022 | MPS | 14574 | 45 | 14525 | 3 | 1 | 97.83 |
| Faieta *et al.*, 2024 | MPS | 71810 | 437 | 71368 | 3 | 2 | 99.54 |
| Fiorentino *et al.*, 2017 | MPS | 12114 | 88 | 12025 | 1 | 0 | 100 |
| He *et al.*, 2018 | MPS | 15930 | 74 | 15844 | 11 | 1 | 98.67 |
| Hou *et al.*, 2023 | MPS | 27793 | 101 | 27656 | 34 | 2 | 98.06 |
| Hu *et al.*, 2025 | MPS | 57447 | 45 | 57389 | 11 | 2 | 95.74 |
| Huang *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 60197 | 35 | 60157 | 5 | 0 | 100 |
| Koumbaris *et al.*, 2016 | Targeted cfDNA sequencing | 611 | 52 | 559 | 0 | 0 | 100 |
| La Verde *et al.*, 2021 | WGS paired-end | 35659 | 247 | 35410 | 2 | 0 | 100 |
| Langlois *et al.*, 2017 | DANSR® + FORTE® (método dirigido) | 1165 | 6 | 1159 | 0 | 0 | 100 |
| Li *et al.*, 2022 | MPS | 32395 | 65 | 32313 | 17 | 0 | 100 |
| Liang *et al.*, 2018 | MPS | 25980 | 115 | 25852 | 10 | 3 | 97.46 |
| Lindquist *et al.*, 2020 | Siguiendo el orden de las pruebas índice se usó DANSR, MPS y SNP | 12117 | 57 | 12058 | 2 | 0 | 100 |
| Liu *et al.*, 2021 | MPS | 10023 | 2 | 10019 | 2 | 0 | 100 |
| Liu *et al.*, 2022 | NI | 346 | 15 | 318 | 10 | 3 | 83.33 |
| Liu *et al.*, 2023 | Shallow WGS | 41769 | 125 | 41622 | 21 | 1 | 99.21 |
| Liu *et al.*, 2025 | MPS | 140265 | 163 | 140062 | 35 | 5 | 97.02 |
| Lu *et al.*, 2024 | MPS | 282911 | 397 | 282449 | 60 | 5 | 98.76 |
| Manotaya *et al.*, 2016 | MPS | 4721 | 30 | 4690 | 1 | 0 | 100 |
| McLennan *et al.*, 2016 | Shallow WGS | 3359 | 26 | 3283 | 50 | 0 | 100 |
| Motevasselian *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 1677 | 25 | 1649 | 3 | 0 | 100 |
| Nicolaides *et al.*, 2012 | DANSR | 1949 | 8 | 1941 | 0 | 0 | 100 |
| Norton *et al.*, 2015 | DANSR | 15841 | 38 | 15794 | 9 | 0 | 100 |
| Palomaki *et al.*, 2017 | SNP | 2681 | 7 | 2672 | 2 | 0 | 100 |
| Palomaki *et al.*, 2022 | RCA | 2213 | 5 | 2203 | 5 | 0 | 100 |
| Panchalee *et al.*, 2025 | SNP | 2287 | 15 | 2271 | 1 | 0 | 100 |
| Pergament *et al.*, 2014 | SNP | 963 | 58 | 905 | 0 | 0 | 100 |

**Tabla 14. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T21**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Qin *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 118969 | 138 | 118793 | 35 | 3 | 97.87 |
| Qu *et al.*, 2022 | NI | 3219 | 217 | 2995 | 5 | 2 | 99.09 |
| Qu *et al.*, 2022 | NI | 3219 | 210 | 2993 | 7 | 9 | 95.89 |
| Quezada *et al.*, 2015 | DANSR | 2811 | 32 | 2778 | 1 | 0 | 100 |
| Rousseau *et al.*, 2019 | MPS | 1586 | 5 | 1581 | 0 | 0 | 100 |
| Rousseau *et al.*, 2019 | MPS | 1566 | 5 | 1558 | 3 | 0 | 100 |
| Saidel *et al.*, 2023 | RCA | 8116 | 12 | 8096 | 8 | 0 | 100 |
| Scarff *et al.*, 2023 | MPS | 37138 | 259 | 36867 | 10 | 2 | 99.23 |
| Sekelska *et al.*, 2019 | MPS | 6939 | 83 | 6854 | 1 | 1 | 98.81 |
| Song *et al.*, 2013 | Shallow WGS | 1741 | 8 | 1733 | 0 | 0 | 100.00 |
| Van Den Bogaert *et al.*, 2021 | Shallow WGS | 153575 | 364 | 153177 | 30 | 4 | 98.91 |
| van Riel *et al.*, 2021 | Shallow WGS | 2716 | 12 | 2704 | 0 | 0 | 100 |
| van der Meij *et al.*, 2019 | MPS | 73239 | 214 | 73011 | 9 | 5 | 97.72 |
| Wang *et al.*, 2023 | MPS | 24164 | 50 | 24104 | 9 | 1 | 98.04 |
| Wei *et al.*, 2023 | NI | 9853 | 107 | 9734 | 12 | 0 | 100 |
| Wen *et al.*, 2022 | MPS | 69381 | 170 | 69176 | 33 | 2 | 98.84 |
| Wongkrajang *et al.*, 2023 | NI | 1779 | 16 | 1763 | 0 | 0 | 100 |
| Xu *et al.*, 2017 | HLPA | 1098 | 19 | 1076 | 3 | 0 | 100 |
| Xu *et al.*, 2020 | Shallow WGS | 31388 | 95 | 31274 | 18 | 1 | 98.96 |
| Xue *et al.*, 2019 | MPS | 57204 | 262 | 56897 | 41 | 4 | 98.50 |
| Yang *et al.*, 2025 | MPS | 6104 | 26 | 6074 | 4 | 0 | 100 |
| Ye *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 15086 | 27 | 15054 | 5 | 0 | 100 |
| Yuan *et al.*, 2023 | MPS | 12803 | 30 | 12772 | 0 | 1 | 96.77 |
| Zhang *et al.*, 2025 | MPS | 86152 | 110 | 85993 | 47 | 2 | 98.21 |
| Zhen *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 45274 | 54 | 45208 | 11 | 1 | 98.18 |
| Zheng *et al.*, 2020 | MPS | 10954 | 29 | 10924 | 1 | 0 | 100 |
| Zheng *et al.*, 2022 | NI | 20538 | 49 | 20469 | 20 | 0 | 100 |
| Zheng *et al.*, 2025 | MPS | 10423 | 5 | 10413 | 4 | 1 | 83.33 |
| Zhou *et al.*, 2021 | MPS | 39303 | 106 | 39179 | 14 | 4 | 96.36 |

**Tabla 14. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de T21**

| Estudio | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

DANSR: *Digital Analysis of Selected Regions*; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; MPS*: Massively Parallel Sequencing*; N: tamaño muestral; NI: No se informa; RCA: *Rolling Circle Amplification*; SNP: *Single Nucleotide Polymorphisms*; shallow WGS: *shallow Whole Genome Sequencing*; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; TI: tasa de identificación; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; WGS paired-end: *Whole Genome Sequencing paired-end*.

Las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21 en los estudios seleccionados varían de 83.33% a 100%.

La prevalencia de resultados positivos del test fue del 0.32%, mientras que la prevalencia estimada de T21 en la población cribada fue del 0.29%, equivalente a aproximadamente 29 casos por cada 10 000 embarazos.

En el metaanálisis bivariado, la prueba mostró un rendimiento diagnóstico muy elevado para la detección de la trisomía 21. El análisis incluyó un total de 1 762 087 gestantes. La sensibilidad fue del 98.70% (IC95%: 98.21–99.06), lo que equivale a aproximadamente 4 de cada 100 000 gestantes con aneuploidía en el cromosoma 21 que podrían ser clasificadas incorrectamente como no afectadas (IC95%: 3–5). Por su parte, la especificidad alcanzó el 99.96% (IC95%: 99.94–99.97), lo que implica que alrededor de 40 de cada 100 000 gestantes sin aneuploidía en el cromosoma 21 podrían ser clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente someterse a pruebas invasivas de verificación (IC95%: 30–60) (certeza de la evidencia: baja ⨁⨁⨀⨀). El DOR alcanzó un valor extremadamente alto (206 713; IC95%: 117 548–363 513), lo que indica una fuerte separación entre embarazos afectados y no afectados. Los cocientes de probabilidad confirmaron este rendimiento: el LR+ fue de 2679 (IC95%: 1862–3853); mientras que el LR– fue de 0.01296 (IC95%: 0.0094–0.0179).

Asumiendo la prevalencia estimada, el VPP fue del 88.68%, mientras que el VPN alcanzó el 100%.

Finalmente, el análisis de asimetría de Deeks no mostró evidencia de sesgo de publicación (P = 0.71).

Los análisis de subgrupo por tipo de test, tipo y riesgo de embarazo no mostraron variaciones importantes en el rendimiento diagnóstico del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21.

## IV.1.4.4. Rendimiento diagnóstico: Cribado universal de las ACS

De los 35 estudios que aportaron datos (75,79,80,83,89,90,94,95,97,98,101,107,108,110,127,129,130,132,133,136–138,143–153,156,157), un total de 30 estudios se incluyeron en el metaanálisis sobre el rendimiento del análisis del cribado universal de las ACS (75,79,83,89,90,95,97,98,101,107,127,129,130,132,133,136–138,144–153,156,157).

Los datos relacionados con la sensibilidad, la especificidad y la tasa de identificación del cribado prenatal de las ACS obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en Tabla 15.

**Tabla 15. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de las ACS**

| Estudio, año | Tipo de prueba/método NIPT | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Chen *et al.*, 2020 | MPS | 19484 | 31 | 19409 | 44 | 0 | 100 |
| Chen *et al.*, 2022 | MPS | 6471 | 39 | 6426 | 6 | 0 | 100 |
| Fiorentino *et al.*, 2017 | MPS | 12114 | 36 | 12066 | 12 | 0 | 100 |
| Hu *et al.*, 2025 | MPS | 57447 | 94 | 57212 | 141 | 0 | 100 |
| Huang *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 60341 | 194 | 59994 | 153 | 0 | 100 |
| La Verde *et al.*, 2021 | WGS paired-end | 35659 | 117 | 35524 | 18 | 0 | 100 |
| Liu *et al.*, 2021 | MPS | 10023 | 8 | 9996 | 19 | 0 | 100 |
| Liu *et al.*, 2022 | NI | 346 | 9 | 302 | 29 | 6 | 60 |
| Liu *et al.*, 2023 | Shallow WGS | 241.502 | 68 | 41.502 | 131 | 1 | 98.55 |
| Martin *et al.*, 2023 | NI | 17297 | 5 | 17274 | 17 | 1 | 83.33 |
| Motevasselian *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 1730 | 6 | 1668 | 56 | 0 | 100 |
| Palomaki *et al.*, 2017 | SNP | 2681 | 2 | 2679 | 0 | 0 | 100 |
| Panchalee *et al.*, 2025 | SNP | 2279 | 6 | 2271 | 2 | 0 | 100 |
| Pergament *et al.*, 2014 | SNP | 964 | 9 | 953 | 1 | 1 | 90 |
| Qin *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 118969 | 158 | 118607 | 204 | 0 | 100 |
| Reiss *et al.*, 2017 | MPS | 2851 | 8 | 2832 | 10 | 1 | 88.89 |
| Rousseau *et al.*, 2019 | MPS | 1586 | 1 | 1579 | 6 | 0 | 100 |

**Tabla 15. Parámetros de exactitud del cribado universal para la detección de las ACS**

| Estudio, año | Tipo de prueba/método NIPT | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wei *et al.*, 2023 | NI | 9974 | 48 | 9863 | 63 | 0 | 100 |
| Wen *et al.*, 2022 | MPS | 69389 | 113 | 69178 | 98 | 0 | 100 |
| Xu *et al.*, 2020 | Shallow WGS | 31388 | 61 | 31245 | 82 | 0 | 100 |
| Xue *et al.*, 2018 | MPS | 40750 | 54 | 40619 | 77 | 0 | 100 |
| Xue *et al.*, 2019 | MPS | 57204 | 79 | 56944 | 181 | 0 | 100 |
| Yang *et al.*, 2025 | MPS | 6100 | 8 | 6074 | 18 | 0 | 100 |
| Ye *et al.*, 2024 | Shallow WGS | 15086 | 21 | 15020 | 45 | 0 | 100 |
| Yuan *et al.*, 2023 | MPS | 12799 | 24 | 12757 | 18 | 0 | 100 |
| Zhang *et al.*, 2025 | MPS | 86152 | 167 | 85738 | 247 | 0 | 100 |
| Zhen *et al.*, 2025 | Shallow WGS | 1764 | 67 | 1633 | 62 | 2 | 97.10 |
| Zheng *et al.*, 2020 | MPS | 10972 | 21 | 10905 | 46 | 0 | 100 |
| Zheng *et al.*, 2022 | NI | 20538 | 32 | 20469 | 37 | 0 | 100 |
| Zhou *et al.*, 2021 | MPS | 39256 | 37 | 39138 | 80 | 1 | 97.37 |

DANSR: *Digital Analysis of Selected Regions*; FN: falso negativo; FP: falso positivo; MPS: *Massively Parallel Sequencing*; N: tamaño muestral; NI: No se informa; SNP: *Single Nucleotide Polymorphisms*; shallow WGS: *shallow Whole Genome Sequencing*; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; TI: tasa de identificación; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; WGS paired-end: *Whole Genome Sequencing paired-end*.

Las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal universal de las ACS en los estudios seleccionados varían de 60% a 100%.

En el metaanálisis bivariado, la prueba mostró un rendimiento diagnóstico muy elevado para la detección de las ACS. El análisis incluyó un total de 793 316 gestantes. La sensibilidad fue del 99.78% (IC95%: 98.68-99.96), lo que equivale a aproximadamente 1 de cada 100 000 gestantes con ACS que podría ser clasificada incorrectamente como no afectada (IC95%: 0–6). Por su parte, la especificidad alcanzó el 99.73% (IC95%: 99.59-99.83), lo que implica que alrededor de 269 de cada 100 000 gestantes sin ACS podrían ser clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente someterse a pruebas invasivas de confirmación (IC95%: 169–408) (certeza de la evidencia: baja ⨁⨁⨀⨀). El DOR fue extremadamente alto (168 127, IC95%: 24 044–1 175 625). En consonancia con ello, el LR+ fue de 377.4 (IC95%: 246.5–577.9). Por su parte, LR– fue de 0.0023 (IC95%: 0.0004–0.0134).

La proporción de resultados positivos del test fue del 0.43%. La prevalencia agrupada de aneuploidías sexuales en la población cribada fue del 0.19%. A partir de estos valores y de las estimaciones resumen de sensibilidad y especificidad, el VPP fue del 42.45%, mientras que el VPN alcanzó el 100%.

En cuanto al sesgo de publicación, la prueba de asimetría de Deeks mostró un resultado estadísticamente significativo (P = 0.019), lo que sugiere la posible presencia de asimetría y, por tanto, de sesgo de publicación en los estudios incluidos.

Los análisis de subgrupo por tipo de test, tipo y riesgo de embarazo no mostraron variaciones importantes en el rendimiento diagnóstico del cribado universal de las ACS.

### IV.1.4.5. Rendimiento diagnóstico: Cribado contingente de las ACS

De los 17 estudios que aportaron datos (79,111–124,138,158), un total de 14 estudios se incluyeron en el metaanálisis sobre el rendimiento del análisis del cribado contingente de las ACS (79,111–113,115–119,121,122,124,138,158).

Los datos relacionados con la sensibilidad, la especificidad y la tasa de identificación del cribado contingente de las ACS obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16. Parámetros de exactitud del cribado contingente para la detección de las ACS**

| Estudio, año | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) | ACS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bianchi *et al.*, 2012 | MPS | 433 | 15 | 416 | 1 | 1 | 93.75 | 45X |
| Garshasbi *et al.*, 2020 | MPS | 11213 | 21 | 11183 | 8 | 1 | 95.45 | Todas |
| Hu *et al.*, 2025 | MPS | 14539 | 21 | 14497 | 21 | 0 | 100.00 | Todas |
| Lefkowitz *et al.*, 2016 | MPS | 1166 | 42 | 1122 | 1 | 1 | 97.67 | Todas |
| Li *et al.*, 2018 | MPS | 570 | 26 | 527 | 17 | 0 | 100.00 | Todas |
| Li *et al.*, 2023 | MPS | 7160 | 17 | 7135 | 8 | 0 | 100.00 | Todas |
| Lund *et al.*, 2021 | MPS | 3936 | 7 | 3923 | 6 | 0 | 100.00 | Todas |
| Mazloom *et al.*, 2013 | MPS | 391 | 24 | 365 | 1 | 1 | 96.00 | Todas |

**Tabla 16. Parámetros de exactitud del cribado contingente para la detección de las ACS**

| Estudio, año | Test | N | VP | VN | FP | FN | TI (%) | ACS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pang *et al.*, 2021 | NI | 25502 | 23 | 25446 | 33 | 0 | 100.00 | Todas |
| Porreco *et al.*, 2014 | MPS | 3323 | 15 | 3292 | 16 | 0 | 100.00 | Todas |
| Rousseau *et al.*, 2019 | MPS | 1858 | 17 | 1821 | 17 | 3 | 85.00 | 45X |
| Verma *et al.*, 2018 | SNP | 499 | 3 | 495 | 1 | 0 | 100.00 | Todas |
| Wei *et al.*, 2023 | MPS | 240 | 96 | 0 | 144 | 0 | 100.00 | Todas |
| Yu *et al.*, 2017 | MPS | 10242 | 18 | 10208 | 15 | 1 | 94.74 | Todas |

DANSR: *Digital Analysis of Selected Regions*; FN: falso negativo; FP: falso positivo; MPS*: Massively Parallel Sequencing*; N: tamaño muestral; NI: No se informa; SNP: *Single Nucleotide Polymorphisms*; shallow WGS: *shallow Whole Genome Sequencing*; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; TI: tasa de identificación; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; WGS paired-end: *Whole Genome Sequencing paired-end*.

Las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal contingente de las ACS en los estudios seleccionados varían de 85% a 100%.

La prevalencia de resultados positivos del test (VP + FP) fue del 0.78%, y la prevalencia estimada de las ACS en población de alto riesgo fue de 0.44%, equivalente a aproximadamente 4-5 casos por cada 1000 embarazos.

En el metaanálisis bivariado, la prueba mostró un rendimiento diagnóstico elevado para la detección de las ACS en el contexto del cribado contingente. El análisis incluyó un total de 81 072 gestantes. La sensibilidad fue del 97.89% (IC95%: 93.69%–99.32%), lo que equivale a aproximadamente 17 de cada 100 000 gestantes con ACS que podrían ser clasificadas incorrectamente como no afectadas (IC95%: 5–49). Por su parte, la especificidad alcanzó el 99.52% (IC95%: 97.42%–99.92%), lo que implica que alrededor de 476 de cada 100 000 gestantes sin ACS podrían ser clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente someterse a pruebas invasivas de confirmación (IC95%: 79–2560) (certeza de la evidencia: muy baja ⨁⊖⊖⊖). El DOR alcanzó valores extremadamente elevados (DOR = 9863; IC95%: 1685 - 57724).

Los cocientes de probabilidad también confirmaron su elevado rendimiento: el LR+ fue de 208 (IC95%: 37–1150) y el LR– fue de 0.0211 (IC95%: 0.0069 - 0.0644).

A partir de estos valores y de las estimaciones resumen de sensibilidad y especificidad, el VPP fue del 28.92%, mientras que el VPN alcanzó el 100%.

En cuanto al sesgo de publicación, el análisis de asimetría de Deeks no mostró evidencia de sesgo de publicación (P = 0.18).

Los análisis de subgrupo por tipo de test y tipo de embarazo no mostraron variaciones importantes en el rendimiento diagnóstico del cribado contingente de las ACS.

### IV.1.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

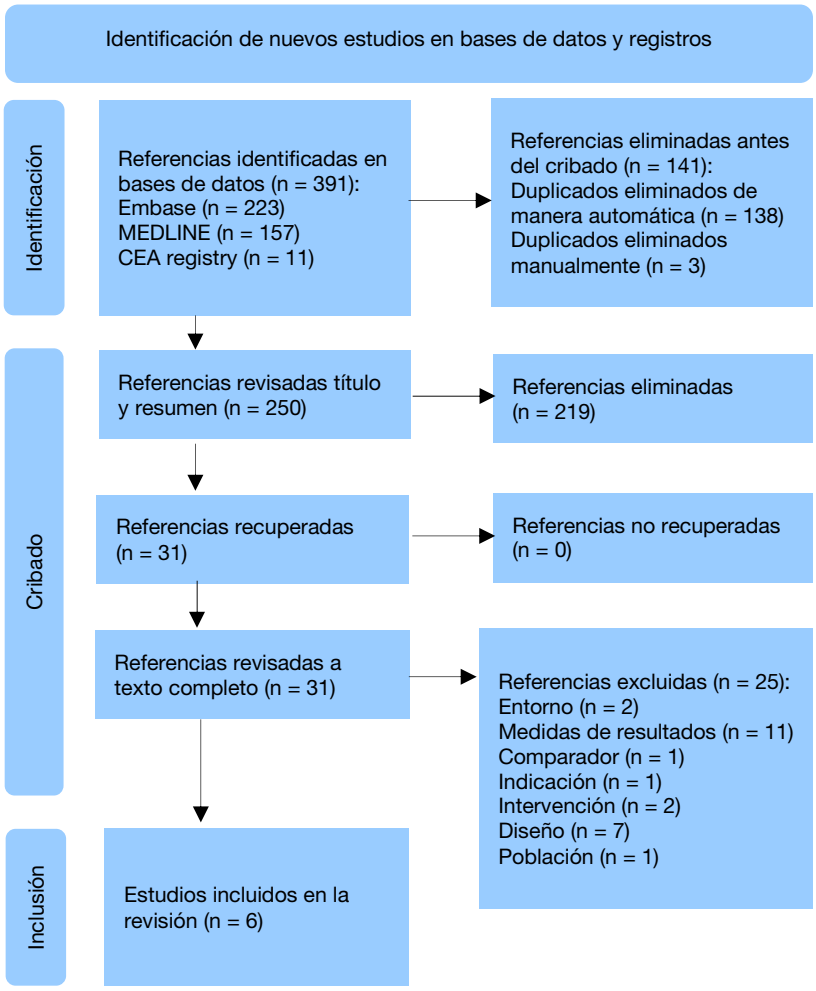
En el Anexo 8 se pueden consultar las tablas de perfil de evidencia GRADE realizadas para la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, así como la NIPT como prueba contingente en la detección de las ACS. Conforme a estos resultados, la calidad global de la evidencia para la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en los cromosomas 21, 18 y sexuales se considera baja; mientras que para la NIPT como prueba universal en la detección de las aneuploidías en el cromosoma 13 y como prueba contingente de las ACS se considera muy baja.

## IV.2. Coste-efectividad

### IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

Mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas se identificaron siete estudios que cumplían con los criterios de inclusión especificados (19,159–164) (Figura 6). La búsqueda manual no permitió identificar estudios adicionales. En los siguientes apartados se describen las características, resultados y calidad metodológica de los estudios incluidos.

**Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Coste-efectividad**



## IV.2.2. Características y resultados de los estudios incluidos

Seis estudios evaluaron el coste-efectividad de implementar la NIPT universal frente a la estrategia de NIPT contingente o cribado convencional (sin NIPT). Cuatro evaluaciones económicas fueron realizadas en Canadá, incluido un informe de ETS de Ontario (19,161,162,164); otras dos fueron realizadas en Francia (160) y Bélgica (159). Solamente un estudio fue financiado por el fabricante de la tecnología evaluada (159). La perspectiva de la evaluación fue mayoritariamente del sistema sanitario o pagador y el horizonte temporal fue a corto plazo, típicamente desde la primera prueba del cribado hasta el final del embarazo (Tabla 17).

El foco central de las evaluaciones económicas es el cribado de las tres trisomías autosómicas principales, pero 4 estudios incluyeron también el cribado de las ACS (19,160,162,164). En los siguientes apartados analizamos los resultados según las estrategias en comparación y según las aneuploidías incluidas en el cribado en evaluación:

- NIPT universal vs. NIPT contingente;
- NIPT universal vs. CCPT;
- NIPT contingente vs. CCPT;
- Inclusión de ACS en NIPT universal vs. NIPT contingente.

**Tabla 17. Características de los estudios económicos incluidos**

| Estudio País | Financia-ción | Diseño | Población | Alternativas en comparación * | Anoma-lías cromo-sómicas cribadas | Perspec tiva | Horizonte temporal, Descuento | Medidas de efectividad | Costes incluidos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nshimyumukiza et al. (2018) Canadá (Quebec) (161) | Pública - *Genome Canada* y *Canadian Institutes for Health Research* | Análisis coste-efectividad, modelo: árbol de decisión + semi-Markov | Mujeres embarazadas N=1 879 872 | - NIPT universal (sustituto del CCPT)<br>- 6 estrategias actualmente recomendadas sin NIPT<br>- 6 estrategias con NIPT contingente (riesgo > 1/300) | T21; T18; T13 | Sistema sanitario público (pagador) | Duración del embarazo; descuento NA | n.º de casos detectados, N de procedimientos invasivos, pérdidas fetales | Directos sanitarios |
| Kostenko et al. (2019) Bélgica (159) | *Roche Sequencing Solutions, Inc.* | Análisis coste-efectividad, modelo: árbol de decisión | Mujeres con gestación única de 10 semanas N=131 567 | - NIPT universal (sustituto del CCPT)<br>- CCPT | T21; T18; T13 | Sistema sanitario público | Duración del embarazo; descuento NA | n.º de casos detectados, n.º de procedimientos invasivos innecesarios, pérdidas fetales relacionadas con los procedimientos | Directos sanitarios |
| Health Quality Ontario et al. (2019) Canadá (74) | Pública – *Health Quality Ontario* | Análisis coste-efectividad, modelo: microsimulación | Mujeres con gestación única de 10-20 semanas, menores de 40 años, con riesgo medio de aneuploidías, sin historia de embarazo con anomalías cromosómicas | - NIPT universal<br>- NIPT contingente (riesgo > 1/400)<br>- Cribado sin NIPT | T21; T18; T13; ACS; otras anomalías cromosómicas | Sistema sanitario | Duración del embarazo; descuento NA | n.º de casos detectados, n.º de procedimientos invasivos, pérdidas fetales, nacimientos con anomalías cromosómicas | Directos sanitarios |

**Tabla 17. Características de los estudios económicos incluidos**

| Estudio País | Financia-ción | Diseño | Población | Alternativas en comparación * | Anoma-lías cromo-sómicas cribadas | Perspec tiva | Horizonte temporal, Descuento | Medidas de efectividad | Costes incluidos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N=142 000 a 148 000 | | | | | | |
| Xie et al. (2020) Canadá (164) | Pública – *Health Quality Ontario* | Análisis coste-efectividad, modelo: árbol de decisión | Mujeres con gestación única de 12 semanas, menores de 40 años, con riesgo medio de aneuploidías, sin historia de embarazo con anomalías cromosómicas N=142 000 a 148 000 | - NIPT universal<br>- NIPT contingente (riesgo > 1/10)<br>- Cribado sin NIPT | T21; T18; T13; ACS; otras anomalías cromosómicas | Sistema sanitario | Desde las 12 semanas del embarazo hasta el parto; descuento NA | n.º de casos detectados, n.º de procedimientos invasivos, pérdidas fetales, nacimientos con anomalías cromosómicas | Directos sanitarios |
| Le Bras et al. (2019) Francia (160) | Pública – Ministerio de Salud de Francia | Análisis coste-efectividad, tipo de modelo NI | Mujeres embarazadas tras el cribado combinado de primer trimestre. Excluidos embarazos con hallazgos de ultrasonido anormales N=652 653 | - NIPT universal<br>- NIPT contingente (riesgo > 1/250 o 1/1000)<br>- CCPT | T21; T18; T13; ACS; otras anomalías cromosómicas | Sistema sanitario | Desde el cribado combinado de 1.er trimestre hasta finalización del cribado; descuento NA | n.º de casos detectados | Directos sanitarios (coste del CCPT no incluido) |

**Tabla 17. Características de los estudios económicos incluidos**

| Estudio País | Financia-ción | Diseño | Población | Alternativas en comparación * | Anoma-lías cromo-sómicas cribadas | Perspec tiva | Horizonte temporal, Descuento | Medidas de efectividad | Costes incluidos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Soukkhaphone et al. (2023) Canadá (162) | Pública - *Genome Canada*, Canadian *Institutes for Health Research* y otros | Análisis coste-efectividad, modelo: semi-Markov | Mujeres embarazadas de 14 – 49 años, embarazos de gestación única N=100 000 | - NIPT universal con 2 métodos distintos de secuenciación<br>- NIPT contingente (a CCPT 1/325, IPS 1/200) | T21, T18; T13; ACS; otras microdeleciones (en total 10 anomalías) | Sistema sanitario público | Desde el cribado hasta el fin del embarazo; descuento NA | n.º de casos detectados | Directos sanitarios |

* Se extraen datos para alternativas relevantes para el presente informe.
ACS: Aneuploidías de cromosomas sexuales; CCPT: Cribado combinado del primer trimestre; NIPT: Prueba prenatal no invasiva (del inglés, non-invasive prenatal test); T21, T18, T13: trisomía de cromosoma 21, 18 o 13; IPS: Cribado prenatal integrado (translucencia nucal + marcadores serológicos del 1er y 2º trimestre); NA: No aplicable, NI: No informa.

### IV.2.2.1. NIPT universal vs. NIPT contingente

La agencia canadiense de ETS, Health Quality Ontario (19), realizó una evaluación económica a través de un modelo de microsimulación. En el caso base contó solamente con las trisomías comunes. Al comparar NIPT universal con NIPT contingente, observó que el programa universal detectó significativamente más casos de trisomías comunes (273 vs. 188) y bajó el número de nacimientos con anomalía (147 vs. 177), pero a un coste considerable (61 millones vs. 26 millones dólares canadienses), y aumentando también las pérdidas fetales relacionadas con los procedimientos (4 vs. 1). El coste por caso adicional detectado asciende a 411 274 $ (271 297 €). Si el coste unitario de NIPT bajara de $390 a $100 (257 € a 66 €), la RCEI bajaría a $198 236 (130 766 €).

Este resultado fue confirmado por otros cuatro estudios, tres de ellos realizados en Canadá. Nshimyumukiza *et al.* (161) determinó que la estrategia de NIPT universal en el contexto de Canadá no es coste-efectiva (RCEI 818 301 $ (552 923 €) por caso adicional detectado; cálculo propio), a no ser que el coste unitario de la prueba bajara de 795 $ (537 €) a 184 $ (124 €). El estudio de Xie *et al.* (164) estimó la RCEI en 412 411 $ (272 047 €) por caso adicional detectado y concluyó que la estrategia de NIPT contingente es la óptima. El estudio de Soukkhaphone *et al.* (162) estimó la RCEI en 129 464 $ (82 746 €) por caso adicional de trisomía detectado, y en 78 599 $ (50 236 €) por caso adicional de cualquiera de las 10 anomalías cribadas. La evaluación económica de Francia de Le Bras *et al.* (160) determinó que el programa universal detecta más casos de anomalías cromosómicas (incluidas ACS y otras aneuploidías), pero a un coste muy elevado (RCEI > 1.3 M€ por caso adicional detectado frente a NIPT contingente con el umbral de riesgo 1/250; cálculo propio) (Tabla 18).

### IV.2.2.2. NIPT universal vs. CCPT

Los resultados para esta comparación son más variados, pero hay que destacar que este escenario no es relevante para la situación actual de España, en la que está establecida la estrategia de NIPT contingente.

Le Bras *et al.* (160) determinó que la estrategia de NIPT universal en Francia quedaría dominada (más cara y menos efectiva) por un cribado combinado con el umbral de riesgo de 1/1000; con un umbral más alto (1/250) la RCEI sería más de 9 millones de euros por caso adicional de anomalía detectado. También Nshimyumukiza *et al.* (161) estimaron una

RCEI muy alta (>$1.5M por caso adicional de T21 detectado). Xie *et al.* (164) estimaron que la NIPT universal evitaría 4 pérdidas fetales relacionadas con los procedimientos, pero con la RCEI de 289 822 $ (191 181 €) por caso adicional detectado.

El único estudio que determinó la estrategia de NIPT universal frente al cribado combinado como coste-efectiva, es la evaluación económica de Kostenko *et al.* (159). El estudio fue realizado en Bélgica y fue financiado por el fabricante de la tecnología (*Roche Sequencing Solutions*). La diferencia en coste por caso detectado fue estimada en 3617 €, lo que para los autores significa que la estrategia de NIPT universal es coste-efectiva. Sin embargo, en el artículo no se calculó la RCEI, es decir, el coste incremental por efectividad incremental. Según nuestros cálculos, la RCEI ascendería a 79 001 € por caso de anomalía adicional. La gran diferencia en la RCEI con el resto de las publicaciones se debe posiblemente a la elección de varios parámetros clave. Los autores asumen, por ejemplo, que al implementar NIPT universal, se elimina el coste de la medición de TN, lo que reduce artificialmente el coste total de la estrategia con NIPT. También llama la atención el número alto de pérdidas fetales en el brazo de cribado combinado (44 frente a 4 con NIPT universal, en una cohorte de 131 567 mujeres), debido a que se asume una tasa de falsos positivos del cribado combinado relativamente alta (5%), lo que genera un alto número de pruebas invasivas innecesarias (Tabla 18).

### IV.2.2.3. NIPT contingente vs. CCPT

Este escenario no es relevante para la situación actual de España, donde la NIPT contingente ya está establecido. La agencia canadiense HQO comparó el programa de NIPT contingente con el CCPT, y concluyó que NIPT contingente detectó más casos de aneuploidías a menos coste, además de evitar pérdidas fetales relacionadas con los procedimientos y el número de nacimientos con anomalía (19). Estos resultados fueron confirmados por Nshimyumukiza *et al.* (161), Le Bras *et al.* (160), Xie *et al.* (164) (Tabla 18).

El informe de SESCS/RedETS de 2016 discrepa con estos resultados. El modelo evaluó la NIPT como prueba contingente dentro del programa de cribado prenatal en comparación con el cribado combinado habitual en España, y concluyó que el cribado con NIPT tiene un menor coste para el SNS y una menor efectividad en términos de casos de trisomías detectados, aunque reduce el número de pérdidas fetales

asociadas a pruebas invasivas, en comparación con el cribado habitual (18).

### IV.2.2.4. Inclusión de ACS

Cuatro estudios evaluaron el cribado de ACS y otras anomalías cromosómicas (19,160,162,164), pero solamente dos estudios cuantificaron la diferencia entre cribar sólo las trisomías comunes y ampliar el cribado a otras anomalías cromosómicas.

La agencia de ETS canadiense HQO (19) exploró la inclusión de ACS en un escenario hipotético. Al incluir las ACS en el programa de cribado universal (NIPT universal vs. NIPT contingente), la RCEI (coste por caso adicional detectado) bajaría en comparación con el caso base a 158 623 $ con prevalencia esperada (104 636 €), o a 339 908 $ con prevalencia detectada (224 220 €). Aunque en este escenario no hay costes adicionales asociados con las pruebas ACS en NIPT, el coste total aumenta debido a la mayor necesidad de asesoramiento genético. Al mismo tiempo se detectarían 185 casos de ACS usando prevalencia esperada (40 casos con prevalencia detectada; cohorte de 142 000 – 148 000 mujeres).

Soukkhaphone *et al.* (162) evaluaron varias combinaciones de estrategias de cribado con NIPT universal vs. contingente, según el método de la prueba y según las anomalías incluidas en el cribado (en total 10 anomalías). En el caso de NIPT universal vs. NIPT contingente a cribado combinado, cribar solamente las trisomías comunes resultó en la RCEI de 129 464 $ (82 746 €) por caso adicional detectado, mientras que la adición de ACS disminuyó la RCEI a 102 943 $ (€65 795) por caso adicional detectado. Si se incluyen las 10 anomalías en el cribado, la RCEI baja aún más, a 78 599 $ (50 236 €) por caso adicional detectado, por lo que parece que ampliar el número de anomalías cribadas mejora esta ratio. Los/las autores/as concluyen que la toma de decisiones se debe centrar en cuestiones éticas (Tabla 18).

**Tabla 18. Resultados de los estudios económicos incluidos**

| Estudio | Moneda año | Coste original NIPT (€2024*) | Compara-ción | Costes en moneda original | Efectividad: Casos detectados | Efectividad: Otras medidas | Ratio Coste-Efectividad Incremental (en moneda original) | Análisis de sensibilidad | Conclusión (acerca NIPT universal) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nshimyumukiza *et al.* (2018) Canadá (161) ** | CAD 2014-2015 | $795 (€537) | Solo NIPT universal vs. CCPT | 66 596 727<br>16 881 037 | Casos de T21, T18+T13:<br>216, 98<br>184, 97 | Pérdidas fetales:<br>0,495<br>5,85 | $1 553 615 por caso de T21 adicional detectado | NIPT universal sería la mejor opción si su precio fuera $184 o menos | NIPT universal no es coste-efectivo. La estrategia más coste-efectiva es NIPT contingente a prueba serológica de 1er y 2º trimestre |
| | | | Solo NIPT universal vs. NIPT contingente (a CCPT) | 66 596 727<br>15 043 715 | Casos de T21, T18+T13:<br>216, 98<br>163, 88 | Pérdidas fetales:<br>0,495<br>0,024 | NI; NIPT contingente a CCPT dominado por otras estrategias sin NIPT.<br>Cálculo propio: $818 301 por caso adicional de trisomía detectado | | |
| Kostenko *et al.* (2019) Bélgica (159) | EUR 2018 | €260 | Solo NIPT universal vs. CCPT | 27 386 163<br>20 039 088 (cálculos propios) | 411<br>318 | Pérdidas fetales:<br>4<br>44 | NI por los autores<br>€79 001 por caso adicional detectado (cálculo propio) | Impacto de la efectividad del CCPT. No se varió el precio de la NIPT | NIPT universal es una estrategia coste-efectiva |
| Health Quality Ontario *et al.* (2019) Canadá (74) | CAD 2017 | $390 (€257) | NIPT universal vs. NIPT contingente | 61 292 985<br>26 656 979 | 273<br>188 | Pérdidas fetales:<br>4<br>1<br>Nacimientos con anomalía:<br>147<br>177 | $411 274 por caso adicional detectado (€271 297) | Participación 100%: $273 187 por caso adicional detectado; subgrupo de edad 35-39: $173 680; precio de NIPT 200$: $198 236.<br>Inclusión de ACS: $158 623 (prevalencia esperada), $339 908 (prevalencia detectada) | NIPT universal detecta más casos, pero a un coste considerable, en comparación con NIPT contingente. |

**Tabla 18. Resultados de los estudios económicos incluidos**

| Estudio | Moneda año | Coste original NIPT (€2024*) | Compara-ción | Costes en moneda original | Efectividad: Casos detectados | Efectividad: Otras medidas | Ratio Coste-Efectividad Incremental (en moneda original) | Análisis de sensibilidad | Conclusión (acerca NIPT universal) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | NIPT contingente vs. CCPT | 26 656 979<br>27 487 017 | 188<br>158 | Pérdidas fetales:<br>1<br>6<br>Nacimientos con anomalía:<br>177<br>189 | Dominante | - | NIPT contingente detecta más casos y reduce número de pruebas diagnósticas, en comparación con CCPT. |
| Le Bras *et al.* (2019)<br>Francia (160) | EUR 2017 | €390 | NIPT universal (además de CCPT)<br>vs. NIPT contingente (1/250 o 1/1000) | 287 610 817<br>12 004 022<br>39 969 156 | 1168<br>959<br>1121 | | NI por los autores<br>Cálculo propio con todas las estrategias consideradas: NIPT universal dominado por CCPT (1/1000), estrategia más coste-efectiva CCPT (1/250) | Variaciones en coste de NIPT, de pruebas invasivas y de consultas no cambian los resultados. | El cribado con NIPT universal o con un umbral de riesgo más bajo detecta más casos pero a un elevado coste. |
| | | | NIPT universal vs. CCPT (1/250 o 1/1000) | 287 610 817<br>12 610 144<br>43 053 119 | 1168<br>1138<br>1330 | | | | |
| Xie *et al.* (2020)<br>Canadá (164) | CAD 2017 | $390 (€257) | NIPT universal vs. NIPT contingente | 59 725 234<br>26 688 639 | 269<br>188 | Pérdidas fetales evitadas: 0<br>Nacimientos con anomalías evitados: 29 | $412 411 por caso adicional detectado | Si el precio de NIPT $300 – RCEI 307 524; NIPT contingente es la estrategia óptima con el umbral < $415 000 | NIPT universal en la población de riesgo medio detecta más casos que NIPT contingente, pero a un coste considerable. |
| | | | NIPT universal vs. Cribado sin NIPT | 59 725 234<br>27 554 940 | 269<br>158 | Pérdidas fetales evitadas: 5<br>Nacimientos con anomalías evitados: 42 | NI por los autores<br>Cálculo propio: $289 822 por caso adicional detectado | | La estrategia sin NIPT fue dominada por NIPT contingente. |

**Tabla 18. Resultados de los estudios económicos incluidos**

| Estudio | Moneda año | Coste original NIPT (€2024*) | Compara-ción | Costes en moneda original | Efectividad: Casos detectados | Efectividad: Otras medidas | Ratio Coste-Efectividad Incremental (en moneda original) | Análisis de sensibilidad | Conclusión (acerca NIPT universal) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Soukkhaphone *et al.* (2023) Canadá (162) | CAD 2019-2020 | $343.7 (€220) | NIPT universal (secuenciación masiva) vs. NIPT contingente (a CCPT, SIPS o IPS) | 10 aneuploidías: 442 924 947 405 433 136 (NIPT contingente a CCPT) | 10 anomalías: 757 280 Trisomías: 517 269 ACS: 74 7 | - | Trisomías solo: $129 464 por caso adicional detectado; Trisomías + ACS: $102 943 por caso adicional detectado; 10 anomalías: $78 599 por caso adicional detectado | La probabilidad de que NIPT universal frente a NIPT contingente a CCPT sea coste-efectivo es del 50% con umbral de $250 000 por caso adicional detectado (10 aneuploidías). Ampliar el número de aneuploidías cribadas mejora la RCEI. | Estrategias con NIPT contingente son menos costosas y detectan menos casos que NIPT universal. La toma de decisiones debe centrarse en cuestiones éticas. |

ACS: Aneuploidías de cromosomas sexuales; CCPT: Cribado combinado del primer trimestre; NIPT: Prueba prenatal no invasiva (del inglés, non-invasive prenatal test); T21, T18, T13: trisomía de cromosoma 21, 18 o 13; IPS: Cribado prenatal integrado (translucencia nucal + marcadores serológicos del 1er y 2º trimestre); SIPS: Cribado prenatal serológico integrado (sin translucencia nucal); NA: No aplicable; NI: No informado; CAD: dólar canadiense; USD: dólar estadounidense

* Costes en moneda original convertidos a euros de España de 2024 utilizando la herramienta CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter (https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/)

** Solo se recogen las comparaciones relevantes para el presente informe.

## IV.2.3. Resultados de la RS de evaluaciones económicas previa

La revisión sistemática de Nshimyumukiza *et al.* (37) tuvo como objetivo evaluar el coste-efectividad y la calidad metodológica de las EE completas que comparan la NIPT, aplicada de forma universal o contingente, con las prácticas de cribado convencional sin NIPT (marcadores bioquímicos con o sin TN y/o edad materna). Se incluyeron aneuploidías tanto de cromosomas 21, 18 y 13, como de cromosomas sexuales y otras anomalías. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos de MEDLINE, Embase, CEA Registry, HTA database y NHS EED, y se limitó a estudios publicados entre el 1 de enero de 2009 y el 1 de enero de 2016. La calidad de esta RS de EE fue evaluada con la escala AMSTAR 2 y fue valorada como suficiente para cubrir la evidencia de coste-efectividad anterior al año 2016 (Anexo 9).

La revisión incluyó 16 estudios: ocho de Estados Unidos, dos de Canadá, dos de Australia y uno de Bélgica, Países Bajos, Suecia y Reino Unido. Todos los estudios se publicaron entre 2012 y 2015 y su calidad fue valorada como aceptable. Las estrategias de NIPT se evaluaron principalmente como prueba universal en 12 estudios, o como prueba contingente en 13 estudios. De los 16 estudios, 10 se centraron únicamente en el cribado prenatal de la trisomía 21 (no cumplirían con los criterios de la RS de este informe); cuatro incluyeron las trisomías 21, 18 y 13; uno incluyó las trisomías 21, 18 y 13, y la monosomía X; y uno incluyó todas las anomalías cromosómicas detectables, incluidas las de cromosomas sexuales.

Los autores concluyeron que la evidencia publicada hasta 2016 sobre el coste-efectividad de la NIPT en comparación con las estrategias de cribado convencionales (sin NIPT) es heterogénea, y esta disparidad se atribuye principalmente a problemas metodológicos y de contexto, lo que requiere que los resultados se interpreten con cautela.

a) NIPT universal: Se considera no coste-efectivo desde una perspectiva de pagador/sistema sanitario público, a menos que exista una disminución sustancial en el coste de la NIPT. Puede ser potencialmente coste-efectivo si se adopta la perspectiva social y se incluyen los costes futuros del cuidado de por vida de los/las niños/as nacidos/as con discapacidades.
b) NIPT contingente: El enfoque contingente tras pruebas bioquímicas proporciona la mejor relación coste-efectividad.

Los factores importantes que afectaron la relación coste-efectividad incluyeron el precio de la prueba NIPT, el punto de corte de riesgo para los resultados positivos de las pruebas de detección prenatal tradicionales y la tasa de aceptación o participación del cribado prenatal.

## IV.2.4. Valoración de la calidad metodológica y transferibilidad

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas se recoge en el Anexo 10. Analizamos con detalle la calidad de los estudios incluidos.

Todos salvo uno realizan el análisis para un horizonte temporal de corto plazo (hasta la finalización del embarazo). Esto podría considerarse adecuado dado que el principal resultado de la tecnología, esto es, contribuir al diagnóstico prenatal, se obtiene en el corto plazo. La medida de resultado principal, casos detectados, es adecuada en todos los estudios, aunque algunos autores introducen otras medidas complementarias.

Los estudios con peor calidad metodológica que la media son de Bélgica y Francia. El estudio belga de Kostenko *et al.* (159), con un sesgo potencial debido al conflicto de interés, en su análisis de sensibilidad no varía el coste de la NIPT (fijado relativamente bajo en €260), que fue identificado como un parámetro crítico y con influencia sobre la ratio de coste-efectividad de las estrategias que incluyan la NIPT. Además, la ausencia de un análisis de sensibilidad probabilístico limita la evaluación de la robustez global del modelo ante la incertidumbre conjunta de los parámetros. En la discusión no se incluyen los aspectos éticos de la posible implementación del programa universal. El modelo francés de Le Bras *et al.* (160) asume en su caso base que la NIPT solo detecta trisomías y no otras anomalías cromosómicas no equilibradas, mientras que las pruebas invasivas sí detectan todo el espectro mediante cariotipo y microarray. Además, incluye el coste del cribado combinado también en la estrategia del cribado con NIPT universal, no siendo los resultados del cribado combinado parte de esta estrategia. Esto penaliza la estrategia con NIPT, favoreciendo artificialmente a la estrategia invasiva en términos de detección global de anomalías y de costes incrementales.

Los estudios incluidos son realizados en Canadá, Francia y Bélgica, por lo que sus resultados no son directamente generalizables a nuestro país. Además, es necesario tener presente que en todos los estudios habría que incorporar costes unitarios españoles y datos contextualizados como, por ejemplo, el grado de aceptación o

participación de las mujeres en los programas de cribado prenatal o las tasas de terminación del embarazo tras un diagnóstico.

Por lo tanto, una vez analizada la transferibilidad y concluido que ningún estudio es directamente transferible, es necesario proceder a realizar una evaluación económica desde la perspectiva del SNS.

# IV.3. Análisis económico

## IV.3.1. Evaluación económica

### IV.3.1.1. Valores de los parámetros del modelo

Los parámetros utilizados en el modelo se pueden consultar en la Tabla 19 y en la Tabla 20.

| Tabla 19. Probabilidades de ocurrencia y rendimiento diagnóstico de las pruebas | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | Alpha | Beta | Fuente |
| **Probabilidades de ocurrencia** | | | | | | |
| Probabilidad de acierto de la prueba invasiva | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | Supuesto |
| Proporción de mujeres que acepta realizarse la prueba invasiva | 0.9154 | 0.0243 | Beta | 119 | 11 | Pedrola Vidal *et al.* (48) |
| Proporción de mujeres que se realiza la amniocentesis *(pAmnio)* | 0.4627 | 0.0165 | Beta | 422 | 490 | Registro de hospital público de Canarias, 2022 (comunicación personal) y Sánchez-González *et al.* (50) |
| Proporción de mujeres que se realiza la BVC *(pBVC)* | 0.5373 | NA | NA | NA | NA | Estimado *(= 1 - pAmnio)* |
| Probabilidad de aborto debido a amniocentesis *(pAborto_Amnio)* | 0.0030 | 0.0010 | Beta | 9.5 | 3172.3 | Salomon *et al.* (49) |
| Probabilidad de aborto debido a BVC *(pAborto_BVC)* | 0.0020 | 0.0017 | Beta | 1.45 | 723.50 | Salomon *et al.* (49) |
| Probabilidad de aborto tras prueba invasiva | 0.0025 | NA | NA | NA | NA | Estimado *(= (pAmnio*pBVC) + (pAborto_Amnio*pAborto_BVC))* |
| Proporción de mujeres que aceptan realizarse la NIPT | 0.9115 | 0.0147 | Beta | 340 | 33 | Sainz *et al.* (45) |
| **Rendimiento diagnóstico CCPT** | | | | | | |
| Probabilidad de resultado positivo con riesgo aumentado (1/50-1/270) (aneuploidías autosómicas) | 0.0349 | 0.0018 | Beta | 373 | 10 304 | Sainz *et al.* (45) |
| VPP (aneuploidías autosómicas) | 0.0402 | 0.0102 | Beta | 15 | 358 | |
| VPN (aneuploidías autosómicas) | 0.9991 | 0.0003 | Beta | 10 147 | 9 | |

| Tabla 19. Probabilidades de ocurrencia y rendimiento diagnóstico de las pruebas | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | Alpha | Beta | Fuente |
| Probabilidad de resultado positivo con riesgo muy aumentado (≥1/50) (aneuploidías autosómicas) | 0.0139 | 0.0011 | Beta | 148 | 10 529 | |
| **Rendimiento diagnóstico ecografía** | | | | | | |
| Probabilidad de mujeres que presentan TN muy aumentada | 0.0072 | 0.0016 | Beta | 19 | 2620 | Sánchez-Durán *et al.* (47) |
| **Rendimiento diagnóstico NIPT contingente** | | | | | | |
| Probabilidad de resultado positivo (aneuploidías autosómicas) | 0.0303 | 0.0046 | Beta | 42 | 1344 | Oepkes *et al.* (46) |
| VPP (aneuploidías autosómicas) | 0.8810 | 0.0494 | Beta | 37 | 5 | |
| VPN (aneuploidías autosómicas) | 0.9993 | 0.0007 | Beta | 1343 | 1 | |
| Probabilidad de resultado positivo (aneuploidías sexuales) | 0.0078 | 0.0003 | Beta | 634 | 80 438 | Estimado a partir del metaanálisis de este informe |
| VPP (aneuploidías sexuales) | 0.5442 | 0.0198 | Beta | 345 | 289 | |
| VPN (aneuploidías sexuales) | 0.9999 | 0.00004 | Beta | 80 430 | 8 | |
| Prevalencia de aneuploidías sexuales (en mujeres con alto riesgo) | 0.0044 | 0.0002 | Beta | 353 | 80 719 | |
| **Rendimiento diagnóstico NIPT universal** | | | | | | |
| Probabilidad de resultado positivo (aneuploidías autosómicas – cromosoma 21) | 0.0032 | 0.00004 | Beta | 5692 | 1 756 395 | Estimado a partir del metaanálisis de este informe |
| VPP (aneuploidías autosómicas – cromosoma 21) | 0.8883 | 0.0042 | Beta | 5056 | 636 | |
| VPN (aneuploidías autosómicas – cromosoma 21) | 0.99996 | 0.0000 | Beta | 1 756 327 | 68 | |

| Tabla 19. Probabilidades de ocurrencia y rendimiento diagnóstico de las pruebas | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | Alpha | Beta | Fuente |
| Probabilidad de resultado positivo de aneuploidía en cromosoma 21 cuando NIPT negativo | 0.00004 | 0.000005 | Beta | 68 | 1 756 327 | |
| Prevalencia de aneuploidías autosómicas – cromosoma 21 (en mujeres en general) | 0.0029 | 0.00004 | Beta | 5124 | 1 756 963 | |
| Probabilidad de resultado positivo (aneuploidías autosómicas – cromosoma 18) | 0.0011 | 0.00003 | Beta | 1646 | 1 556 820 | |
| VPP (aneuploidías autosómicas – cromosoma 18) | 0.6525 | 0.0117 | Beta | 1074 | 572 | |
| VPN (aneuploidías autosómicas – cromosoma 18) | 0.99998 | 0.000003 | Beta | 1 556 794 | 26 | |
| Probabilidad de resultado positivo de aneuploidía en cromosoma 18 cuando NIPT negativo | 0.00002 | 0.000003 | Beta | 26 | 1 556 794 | |
| Prevalencia de aneuploidías autosómicas – cromosoma 18 (en mujeres en general) | 0.0007 | 0.00002 | Beta | 1100 | 1 557 366 | |
| Probabilidad de resultado positivo (aneuploidías autosómicas – cromosoma 13) | 0.0006 | 0.00002 | Beta | 993 | 1 538 867 | |
| VPP (aneuploidías autosómicas – cromosoma 13) | 0.3565 | 0.0152 | Beta | 354 | 639 | |
| VPN (aneuploidías autosómicas – cromosoma 13) | 0.999995 | 0.000002 | Beta | 1 538 860 | 7 | |
| Probabilidad de resultado positivo de aneuploidía en cromosoma 13 cuando NIPT negativo | 0.000005 | 0.000002 | Beta | 7 | 1 538 860 | |
| Prevalencia de aneuploidías autosómicas – cromosoma 13 (en mujeres en general) | 0.0002 | 0.00001 | Beta | 361 | 1 539 499 | |
| Probabilidad de resultado positivo (aneuploidías sexuales) | 0.0043 | 0.0001 | Beta | 3426 | 789 890 | |

**Tabla 19. Probabilidades de ocurrencia y rendimiento diagnóstico de las pruebas**

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | Alpha | Beta | Fuente |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VPP (aneuploidías sexuales) | 0.4445 | 0.0085 | Beta | 1523 | 1903 | |
| VPN (aneuploidías sexuales) | 0.99998 | 0.000005 | Beta | 789 877 | 13 | |
| Prevalencia de aneuploidías sexuales (en mujeres en general) | 0.0019 | 0.00005 | Beta | 1536 | 791 780 | |
| Prevalencia de aneuploidías sexuales (en mujeres con bajo riesgo) | 0.0038 | 0.0004 | Beta | 100 | 26 268 | |

BVC: biopsia de vellosidades coriales; CCPT: cribado combinado del primer trimestre; NA: no aplica; NIPT: prueba prenatal no invasiva (del inglés, *non-invasive prenatal test)*; TN: translucencia nucal; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.
Nota: NA implica que estos parámetros son endógenos en el modelo de modo que son función de otros parámetros (parámetros en filas inmediatamente anteriores en esta tabla) y por tanto varían cuando los otros varían en el análisis probabilístico.

| Tabla 20. Uso de recursos y costes unitarios | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | Alpha/Mín* | Beta/Máx* | Fuente |
| **Uso de recursos** | | | | | | |
| Probabilidad de ingreso hospitalario debido a pérdida fetal por prueba invasiva | 1 | NA | Uniforme | 0.8 | 1 | Supuesto a partir de expertos |
| Días de ingreso hospitalario debido a pérdida fetal por prueba invasiva | 2 | NA | Uniforme | 1 | 3 | Supuesto a partir de expertos |
| Consultas de seguimiento de embarazo sin diagnóstico de aneuploidías, con matrona | 8 | NA | Uniforme | 6 | 10 | Servicio Canario de la Salud (52) y expertos |
| Consultas de seguimiento de embarazo con diagnóstico de aneuploidías, con matrona | 0 | NA | Uniforme | 0 | 1 | Supuesto a partir de expertos |
| Consultas de seguimiento de embarazo sin diagnóstico de aneuploidías, con ginecólogo | 1 | NA | Uniforme | 1 | 2 | Servicio Canario de la Salud (52) y expertos |
| Consultas de seguimiento de embarazo con diagnóstico de aneuploidías, con ginecólogo | 8 | NA | Uniforme | 7 | 9 | Supuesto a partir de expertos |
| Probabilidad de IVE debido a diagnóstico de aneuploidía autosómica | 0.9168 | 0.0113 | Beta | 551 | 50 | Gobierno Vasco (51) |
| Probabilidad de IVE debido a diagnóstico de aneuploidía autosómica – cromosoma 21 | 0.9040 | 0.0139 | Beta | 405 | 43 | |

| Tabla 20. Uso de recursos y costes unitarios | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parámetro** | **Valor caso base** | **Desviación estándar** | **Distribución de probabilidad** | **Alpha/Mín*** | **Beta/Máx*** | **Fuente** |
| Probabilidad de IVE debido a diagnóstico de aneuploidía autosómica – cromosoma 18 | 0.9646 | 0.0173 | Beta | 109 | 4 | |
| Probabilidad de IVE debido a diagnóstico de aneuploidía autosómica – cromosoma 13 | 0.9250 | 0.0411 | Beta | 37 | 3 | |
| Probabilidad de IVE debido a diagnóstico de aneuploidía sexual | 0.8780 | 0.0505 | Beta | 36 | 5 | |
| Consultas con matrona tras IVE o tras pérdida fetal por prueba invasiva | 1 | NA | NA | NA | NA | Supuesto a partir de expertos |
| Consultas con ginecólogo tras IVE o tras pérdida fetal por prueba invasiva | 2 | NA | NA | NA | NA | Supuesto a partir de expertos |
| Consulta telefónica con ginecólogo para informar de resultado positivo o negativo de NIPT | 1 | NA | NA | NA | NA | Supuesto a partir de expertos |
| Consulta telefónica con ginecólogo para informar de resultado negativo de prueba invasiva | 1 | NA | NA | NA | NA | Supuesto a partir de expertos |
| Consulta con ginecólogo para informar de resultado positivo de prueba invasiva | 1 | NA | NA | NA | NA | Supuesto a partir de expertos |
| **Costes unitarios (€ de 2025)** | | | | | | |
| Coste de la extracción de sangre *(cExtracción)* | 0.81 | NA | Uniforme | 0.65 | 0.97 | Castilla *et al.* I (53) |

| Tabla 20. Uso de recursos y costes unitarios | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parámetro** | **Valor caso base** | **Desviación estándar** | **Distribución de probabilidad** | **Alpha/Mín*** | **Beta/Máx*** | **Fuente** |
| Coste de la prueba PAPP-A *(cPAPP-A)* | 25.49 | NA | Uniforme | 20.39 | 30.59 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la prueba B-HCG *(cB-HCG)* | 8.07 | NA | Uniforme | 6.46 | 9.68 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la ecografía *(cEcografía)* | 62.59 | NA | Uniforme | 22.00 | 76.80 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste del CCPT | 96.96 | NA | NA | NA | NA | Estimado** *(= cExtracción + cPAPP-A + cB-HCG + cEcografía)* |
| Coste de la NIPT (excepto extracción de sangre) | 300 | NA | Uniforme | 240.00 | 360.00 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la consulta con ginecólogo | 84.17 | NA | Uniforme | 40.86 | 133.17 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la consulta telefónica con ginecólogo | 55.01 | NA | Uniforme | 21.47 | 76.52 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la consulta con matrona | 40.37 | NA | Uniforme | 25.94 | 64.34 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la amniocentesis *(cAmnio)* | 333.48 | NA | Uniforme | 59.71 | 938.10 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la BVC *(cBVC)* | 82.58 | NA | Uniforme | 68.31 | 91.03 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste del análisis del cariotipo de líquido amniótico *(cCariotipo_Amnio)* | 336.38 | NA | Uniforme | 100.00 | 569.00 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste del análisis del cariotipo de muestras de BVC *(cCariotipo_BVC)* | 338.35 | NA | Uniforme | 144.06 | 1077.00 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste promedio de la prueba invasiva | 536.12 | NA | NA | NA | NA | Estimado** *(=(pAmnio*(cAmnio+cCariotipo_Amnio)) + (pBVC*(cBVC+cCariotipo_BVC)))* |

**Tabla 20. Uso de recursos y costes unitarios**

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | Alpha/Mín* | Beta/Máx* | Fuente |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Coste de la estancia hospitalaria en Obstetricia y Ginecología (coste/día) | 757.51 | NA | Uniforme | 528.95 | 1339.00 | Tarifas públicas de las CC.AA. |
| Coste de la IVE | 753.86 | NA | Uniforme | 375.61 | 1679.75 | Tarifas públicas de las CC.AA. |

B-HCG: subunidad beta cuantificada - hormona gonadotropina coriónica; BVC: biopsia de vellosidades coriales; CC.AA.: comunidades autónomas; CCPT: cribado combinado del primer trimestre; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; NA: no aplica; NIPT: prueba prenatal no invasiva (del inglés, *non-invasive prenatal test)*; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; RAE-CMBD: Registro de Atención Especializada-Conjunto Mínimo de Bases de Datos.
* Estas columnas muestran los valores alpha y beta para las distribuciones beta, y los valores mínimos y máximos para las distribuciones uniformes.

### IV.3.1.2. Resultados del caso base

La Tabla 21 presenta los resultados del caso base. Estos muestran que el coste medio del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas actual (CCB), para una cohorte de 274 979 mujeres embarazadas, asciende a 140 449 971.12 € (coste por paciente = 510.8 €). Respecto a las estrategias evaluadas, la alternativa CUE presenta el mayor coste (219 380 068.05 € [coste por paciente = 797.8 €]), seguida de la estrategia CUB, con un coste de 218 059 205.23 € (coste por paciente = 793.0 €), y, finalmente, de la alternativa CCE, con un coste que se sitúa en 140 537 558.05 € (coste por paciente = 511.1 €).

Por su parte, los casos totales correctamente detectados en la estrategia de cribado habitual se estimaron en 213.98, todos ellos aneuploidías autosómicas. En las estrategias alternativas, se estima que el número de diagnósticos totales se sitúa en 248.09 (213.98 aneuploidías autosómicas y 34.11 aneuploidías sexuales), 862.95 (todos corresponden a aneuploidías autosómicas) y 1300.26 (862.95 aneuploidías autosómicas y 437.31 aneuploidías sexuales) para las estrategias CCE, CUB y CUE, respectivamente (Tabla 21).

Por tanto, las estrategias evaluadas supondrían un mayor coste, pero también un mayor número de casos con aneuploidías correctamente detectados, respecto al programa de cribado actual. Para cada una de ellas, la RCEI se estimó en 2567.78 € (CCE), 119 588.10 € (CUB) y 72 660.87 € (CUE) por caso adicional de aneuploidía correctamente diagnosticada (Tabla 21).

**Tabla 21. Resultados del caso base (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | CCB | CCE | CUB | CUE |
|---|---|---|---|---|
| Costes | 140 449 971.12 € | 140 537 558.05 € | 218 059 205.23 € | 219 380 068.05 € |
| Diagnósticos correctos (T21, T18, T13) | 213.98 | 213.98 | 862.95 | 862.95 |
| Diagnósticos correctos (ACS) | 0.00 | 34.11 | 0.00 | 437.31 |
| Diagnósticos correctos (totales) | 213.98 | 248.09 | 862.95 | 1300.26 |
| Diferencias en costes (vs. CCB) | - | 87 586.92 € | 77 609 234.11 € | 78 930 096.93 € |

**Tabla 21. Resultados del caso base (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | CCB | CCE | CUB | CUE |
|---|---|---|---|---|
| Diferencias en diagnósticos (vs. CCB) | - | 34.11 | 648.97 | 1086.28 |
| RCEI (vs. CCB) | - | 2567.78 € / caso adicional detectado | 119 588.10 € / caso adicional detectado | 72 660.87 € / caso adicional detectado |
| Pruebas invasivas | 242.90 | 305.58 | 1123.30 | 2107.03 |
| Pruebas invasivas innecesarias (%*) | 28.9 (11.9%) | 57.5 (18.8%) | 260.3 (23.2%) | 520.7 (24.7%) |
| Pérdidas fetales por pruebas invasivas | 0.60 | 0.75 | 2.77 | 5.19 |

CCB: cribado contingente básico; CCE: cribado contingente extendido; CUB: cribado universal básico; CUE: cribado universal extendido; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = ΔCostes / ΔEfectividad). La RCEI muestra el coste por diagnóstico correcto adicional frente al CCB.
* El porcentaje se calcula sobre el total de pruebas invasivas realizadas.

Respecto a las medidas secundarias, el número de pruebas invasivas realizadas tras resultados positivos de la NIPT, así como el número de pérdidas fetales debidas a las pruebas invasivas, es mayor en todas las estrategias evaluadas que en el cribado actual (Tabla 21). Las pruebas invasivas innecesarias también aumentan en dichas estrategias, estimándose que entre un 11.9% y un 24.7% de las pruebas invasivas realizadas, en función de la estrategia de cribado, se debieron a resultados FP de la NIPT.

Un mayor detalle sobre los resultados diagnósticos desprendidos del caso base se recogen en la Tabla 22, donde se observa que la estrategia con la que se obtiene un mayor número de VP es con el CUE, que también se presenta como la segunda alternativa con menor FN. El CUB es la estrategia con menores casos de FN y la segunda en casos de VP. En cuanto a la estrategia que presenta un mayor número de casos no detectados incorrectamente (FN), esta es el CCE.

Cabe señalar, que las estrategias de cribado no ofrecen FP por dos motivos: 1) la prueba invasiva presenta una sensibilidad del 100%, por lo que descartaría todos los FP resultantes de la NIPT, 2) los FP de la NIPT o del CCPT que no continúan en el cribado por decisión propia de la madre, y para los que, por tanto, no se obtiene un diagnóstico definitivo, se consideran casos sin determinar (Tabla 22, ver Figura 1 y Figura 2 para más detalle).

También se muestran en la Tabla 22 los resultados diagnósticos únicamente para la NIPT (sin tener en cuenta pruebas adicionales). La prueba arroja resultados FP (esto es, detecta casos de aneuploidías erróneamente) que conllevan a la realización de pruebas invasivas innecesarias, tal y como se expuso anteriormente.

**Tabla 22. Resultados adicionales del caso base (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | CCB | CCE | CUB | CUE |
|---|---|---|---|---|
| **Resultados del cribado (cohorte completa, excepto mujeres con muy alto riesgo en el CCPT)** | | | | |
| Casos con aneuploidías correctamente detectados (VP) | 213.98 | 248.09 | 862.95 | 1 300.26 |
| Casos con aneuploidías erróneamente no detectados (FN) | 238.11 | 1 227.15 | 14.85 | 18.93 |
| Casos sin aneuploidías correctamente detectados (VN) | 269 842.92 | 267 964.08 | 247 864.84 | 223 179.78 |
| Casos sin aneuploidías erróneamente detectados (FP) | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Casos sin determinar (SD) | 872.35 | 1 728.03 | 24 256.58 | 48 500.26 |
| **Resultados de la NIPT (solo mujeres que aceptan hacerse la NIPT)** | | | | |
| Casos con aneuploidías correctamente detectados (VP) | 233.76 | 271.02 | 942.72 | 1 420.45 |
| Casos con aneuploidías erróneamente no detectados (FN) | 6.32 | 7.18 | 14.85 | 18.93 |
| Casos sin aneuploidías correctamente detectados (VN) | 8 484.81 | 8 415.47 | 247 604.49 | 246 525.75 |
| Casos sin aneuploidías erróneamente detectados (FP) | 31.59 | 62.80 | 284.42 | 881.35 |

CCB: cribado contingente básico; CCE: cribado contingente extendido; CCPT: cribado combinado del primer trimestre;CUB: cribado universal básico; CUE: cribado universal extendido; FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; SD: casos sin determinar (debido a que se decide no continuar con el cribado y no existe un diagnóstico final); VN: Verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

## IV.3.1.3. Resultados del análisis de sensibilidad

En el análisis determinístico se variaron variables clave o sobre cuyos valores existía incertidumbre. La Tabla 23 muestra cómo los resultados son poco sensibles a la mayoría de los valores probados. El coste incremental varía en mayor medida cuando se modifica 1) la probabilidad de aceptar la NIPT en todas las alternativas, 2) el coste de la NIPT en las estrategias universales, 3) el coste de la prueba invasiva (utilizando costes de otras técnicas de análisis de las muestras fetales [concretamente,

microarray y QF-PCR]) y 4) la probabilidad de resultados positivos del CCPT y de la NIPT contingente para aneuploidías sexuales, en el CCE.

El número de diagnósticos correctos adicionales varía substancialmente cuando se modifican los VPP asociados a las aneuploidías autosómicas, especialmente en el cromosoma 21, y la probabilidad de resultados positivos del CCPT y de la NIPT universal para aneuploidías autonómicas (este último evaluado a través de un análisis de sensibilidad a tres vías) en las estrategias universales, y los VPP de las aneuploidías sexuales en los cribados extendidos. Respecto a las RCEI, estas fluctúan especialmente con las variaciones del coste de la NIPT en las estrategias universales y las probabilidades de resultados positivos del CCPT y de la NIPT; de resto, se mantienen en torno a valores similares a los del caso base.

**Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | | | CCE | | | CUB | | | CUE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Nuevo valor | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI |
| Caso base | | | 87 587 | 34 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 930 097 | 1086 | 72 661 |
| Proporción de mujeres que se realiza la amniocentesis / BVC | 46.3%/ 53.7% | 37%/ 63% [-20%] | 86 137 | 34 | 2525 | 77 588 884 | 649 | 119 557 | 78 886 993 | 1086 | 72 621 |
| Proporción de mujeres que aceptan la NIPT | 91.2% | 100% [Supuesto] | 96 088 | 37 | 2568 | 85 986 831 | 712 | 120 775 | 87 435 895 | 1192 | 73 370 |
| Probabilidad de ingreso hospitalario debido a pérdida fetal por prueba invasiva | 100% | 80% [-20%] | 87 540 | 34 | 2566 | 77 608 577 | 649 | 119 587 | 78 928 706 | 1086 | 72 660 |
| Coste de la ecografía | 62.59€ | 22€ [Mín] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 930 097 | 1086 | 72 661 |
| | | 120€ [Máx] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 930 097 | 1086 | 72 661 |
| Coste del CCPT | 96.96 € | 77.57€ [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 82 941 492 | 649 | 127 805 | 84 262 355 | 1086 | 77 570 |
| | | 116.35€ [+20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 72 276 977 | 649 | 111 372 | 73 597 839 | 1086 | 67 752 |
| Coste de la NIPT (excepto extracción de sangre) | 300€ | 240€ [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 63 203 834 | 649 | 97 391 | 64 524 697 | 1086 | 59 400 |
| | | 360€ [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 92 014 634 | 649 | 141 785 | 93 335 497 | 1086 | 85 922 |
| | | 500€ [Supuesto] | 87 587 | 34 | 2568 | 125 627 235 | 649 | 193 579 | 126 948 098 | 1086 | 116 865 |

**Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | | | CCE | | | CUB | | | CUE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Nuevo valor | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI |
| Coste de la prueba invasiva | 536.12 € | 703.68€ [Coste microarray= 505€; tarifas públicas CC.AA.] | 98 090 | 34 | 2876 | 77 756 755 | 649 | 119 815 | 79 242 451 | 1086 | 72 948 |
| | | 496.01€ [Coste FISH = 297.33€; tarifas públicas CC.AA.] | 85 073 | 34 | 2494 | 77 573 922 | 649 | 119 534 | 78 855 329 | 1086 | 72 592 |
| | | 326.35€ [Coste QF-PCR = 127.67€; tarifas públicas CC.AA.] | 74 438 | 34 | 2182 | 77 424 555 | 649 | 119 304 | 78 539 064 | 1086 | 72 301 |
| Comunicación del resultado NIPT+ | Consulta telefónica | Consulta presencial | 89 584 | 34 | 2626 | 77 637 279 | 649 | 119 631 | 78 989 477 | 1086 | 72 716 |
| **Rendimiento del CCPT** | | | | | | | | | | | |
| Probabilidad de resultado positivo con riesgo aumentado (aneuploidías autosómicas) | 3.49% (riesgo 1/50-1/270) | 4.7% (riesgo ≥1/200)* (46) | 118 814 | 46 | 2568 | 76 404 279 | 573 | 133 415 | 77 725 141 | 1010 | 76 956 |

**Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | | | CCE | | | CUB | | | CUE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Nuevo valor | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI |
| **Rendimiento NIPT contingente** | | | | | | | | | | | |
| Probabilidad de resultado positivo | | | | | | | | | | | |
| Aneuploidías autosómicas T21, T18, T13 | 3.0% | 2.4% [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 662 030 | 692 | 112 266 | 78 982 892 | 1129 | 69 954 |
| | | 3.6% [+20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 556 439 | 606 | 127 944 | 78 877 302 | 1043 | 75 590 |
| ACS | 0.8% | 0,6% [-20%] | 70 070 | 27 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 930 097 | 1086 | 72 661 |
| | | 0,9% [+20%] | 105 104 | 41 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 930 097 | 1086 | 72 661 |
| VPP | | | | | | | | | | | |
| Aneuploidías autosómicas T21, T18, T13 | 88.1% | 70.5% [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 633 162 | 692 | 112 224 | 78 954 025 | 1129 | 69 928 |
| | | 100% [Supuesto] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 593 066 | 620 | 125 139 | 78 913 929 | 1057 | 74 633 |
| ACS | 54.4% | 43.5% [-20%] | 83 849 | 27 | 3073 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 930 097 | 1086 | 72 661 |
| | | 65.3% [+20%] | 91 325 | 41 | 2231 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 930 097 | 1086 | 72 661 |
| **Rendimiento NIPT universal** | | | | | | | | | | | |
| Probabilidad de resultado positivo | | | | | | | | | | | |
| Aneuploidías autosómicas: T21 T18 T13 (análisis de tres vías) | 0.32% 0.11% 0.06 | 0,164% 0,012% 0,003% (160) | 87 587 | 34 | 2568 | 76 897 553 | 138 | 556 716 | 78 218 416 | 575 | 135 929 |

**Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | | | CCE | | | CUB | | | CUE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor caso base | Nuevo valor | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI | Δ Costes (€) | Δ Diag. correctos | RCEI |
| ACS | 0.4% | 0,3% [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 665 924 | 999 | 78 759 |
| | | 0,5% [+20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 79 194 270 | 1174 | 67 472 |
| VPP | | | | | | | | | | | |
| Aneuploidías autosómicas – T21 | 88.8% | 71.1% [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 536 627 | 518 | 149 612 | 78 857 490 | 956 | 82 525 |
| | | 100% [Supuesto] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 654 901 | 731 | 106 204 | 78 975 764 | 1168 | 67 587 |
| Aneuploidías autosómicas – T18 | 65.2% | 52.2% [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 591 247 | 618 | 125 639 | 78 912 110 | 1055 | 74 806 |
| | | 78.3% [+20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 627 221 | 680 | 114 096 | 78 948 084 | 1118 | 70 636 |
| Aneuploidías autosómicas – T13 | 35.6% | 28.5% [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 603 353 | 638 | 121 541 | 78 924 216 | 1076 | 73 363 |
| | | 42.8% [+20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 615 115 | 659 | 117 698 | 78 935 978 | 1097 | 71 972 |
| ACS | 44.5% | 35.6% [-20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 882 173 | 999 | 78 975 |
| | | 53.3% [+20%] | 87 587 | 34 | 2568 | 77 609 234 | 649 | 119 588 | 78 978 021 | 1174 | 67 287 |

ACS: Aneuploidías de los cromosomas sexuales; BVC: biopsia de vellosidades coriales; CC.AA.: comunidades autónomas; CCB: cribado contingente básico; CCE: cribado contingente extendido; CCPT: cribado combinado del primer trimestre; CUB: cribado universal básico; CUE: cribado universal extendido; Diag: diagnósticos; FISH: hibridación in situ con fluorescencia; NIPT: prueba prenatal no invasiva (del inglés, *non-invasive prenatal test)*; QF-PCR: reacción en cadena de polimerasa cuantitativa fluorescente; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = ΔCostes / ΔDiagnósticos correctos); VPP: valor predictivo positivo. La RCEI muestra el coste por diagnóstico correcto adicional frente al CCB.
* Al valor original proporcionado en el estudio (6.1%) se le restaron las mujeres con riesgo muy aumentado (1.39%).

### Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 24 muestra las medianas y los intervalos de variación de las 1000 iteraciones de Monte Carlo para las distintas estrategias. Los resultados de este análisis probabilístico se asemejan a los hallados en el caso base, aunque los intervalos de confianza muestran cierta variabilidad en los resultados. No obstante, en todos los casos posibles en este análisis de sensibilidad, las alternativas evaluadas siempre son más costosas y más efectivas que la estrategia actual.

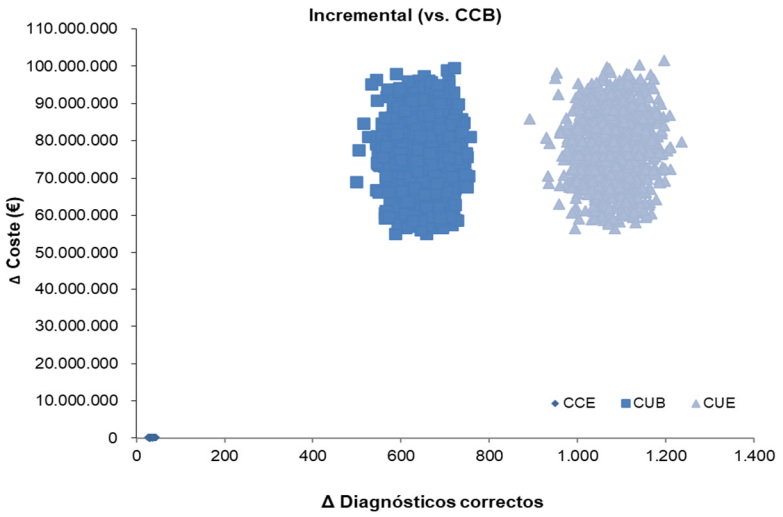
**Tabla 24. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (para una cohorte de 274 979 embarazos)**

| | CCB | CCE | CUB | CUE |
|---|---|---|---|---|
| Costes (€)<br>Mediana [p2.5; p97.5] | 155 848 456.8<br>[101 666 815;<br>230 172 220] | 155 969 880.3<br>[101 750 817;<br>230 318 072] | 233 050 519.1<br>[172 514 476;<br>312 610 829] | 234 792 383.1<br>[173 973 576;<br>314 661 051] |
| Diagnósticos correctos<br>Mediana [p2.5; p97.5] | 208<br>[146; 288] | 242<br>[178; 322] | 862<br>[803; 917] | 1300<br>[1209; 1377] |
| Diferencias en costes **(€)** (vs. CCB)<br>Mediana [p2.5; p97.5] | | 111 938,7<br>[78 823;<br>152 350] | 76 600 267,7<br>[59 033 671;<br>93 615 422] | 78 260 502,8<br>[60 691 489;<br>95 397 958] |
| Diferencias en diagnósticos (vs. CCB)<br>Mediana [p2.5; p97.5] | | 34<br>[29; 40] | 653<br>[563; 728] | 1089<br>[980; 1183] |
| RCEI (vs. CCB)<br>Mediana [p2.5; p97.5] | | 3324<br>[2357; 4347] | 117 272<br>[89 152; 150 845] | 71 700<br>[54 644; 89 494] |

CCB: cribado contingente básico; CCE: cribado contingente extendido; CUB: cribado universal básico; CUE: cribado universal extendido; DE: Desviación estándar; IC: intervalo de confianza; p2.5; p97.5: percentiles 2.5 y 97.5; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = ΔCostes / ΔEfectividad). La RCEI muestra el coste por diagnóstico correcto adicional frente al CCB.

Esto se confirma con el plano coste-efectividad (Figura 7), donde se representan los costes y la efectividad incrementales asociados a cada una de las simulaciones de Monte Carlo para cada estrategia, en comparación con el CCB. Como se ha venido observando, las estrategias universales (CUB, CUE) son más efectivas, pero también más costosas con relación al cribado actual, mientras que el CCE (la nube abajo a la izquierda) aporta algunos casos adicionales sin apenas aumentar los costes.

**Figura 7. Plano coste-efectividad incremental: estrategias evaluadas (CCE, CUB y CUE) vs. estrategia actual (CCB)**




CCB: cribado contingente básico; CCE: cribado contingente extendido; CUB: cribado universal básico; CUE: cribado universal extendido.

## IV.3.2. Análisis del impacto presupuestario

La Tabla 25 recoge la estimación del número de embarazos utilizada en el AIP, a nivel nacional y regional. Se ha estimado que 274 979 mujeres embarazadas, con embarazos sencillos o gemelares, participarían en el CCPT del sistema sanitario público, en España en un año.

**Tabla 25. Población diana (mujeres embarazadas que participan en el CCPT) del AIP**

| CC.AA. | Mujeres embarazadas que participan en el CCPT |
|---|---|
| Total Nacional | 274 979 |
| Andalucía | 52 445 |
| Aragón | 7361 |
| Asturias, Principado de | 4008 |
| Balears, Illes | 7403 |
| Canarias | 10 709 |
| Cantabria | 2509 |
| Castilla y León | 10 768 |

**Tabla 25. Población diana (mujeres embarazadas que participan en el CCPT) del AIP**

| CC.AA. | Mujeres embarazadas que participan en el CCPT |
|---|---|
| Castilla - La Mancha | 11 965 |
| Cataluña | 46 279 |
| Comunitat Valenciana | 29 809 |
| Extremadura | 5773 |
| Galicia | 11 698 |
| Madrid, Comunidad de | 43 934 |
| Murcia, Región de | 10 995 |
| Navarra, Comunidad Foral de | 3753 |
| País Vasco | 11 458 |
| Rioja, La | 1684 |
| Ceuta | 553 |
| Melilla | 656 |

AIP: análisis de impacto presupuestario; CC.AA.: comunidades autónomas; CCPT: cribado combinado del primer trimestre

En la Tabla 26 se incluyen los resultados del AIP, mostrando el impacto presupuestario neto los posibles escenarios hipotéticos dependiendo de las distintas estrategias diagnósticas en comparación con el escenario actual (CCB), para uno y cinco años y a nivel nacional y por regiones.

Teniendo en cuenta el coste actual de la NIPT (300 €) y asumiendo que el porcentaje de embarazos que se atienden en el SNS público es del 81.4% y que el 98.2% entran en el CCPT, el impacto presupuestario neto, para un año, es de 87 586.9 €, 77 609 234.1 € y 78 930 096.9 € adicionales para el SNS, con el CCE, CUB y CUE, respectivamente. Si ampliamos el horizonte a 5 años, este impacto se incrementaría a 437 934.6 €, 388 046 170.5 € y 394 650 484.6 € para cada uno de los escenarios hipotéticos anteriores.

El análisis de sensibilidad pone de manifiesto que el impacto anual puede incluso llegar a situarse en más de 100 mil euros, en el CCE, y en más de 90 millones de euros, en el CUB y en el CUE, si el número de embarazos que participan en el CCPT aumentara en un 20%. Esto puede darse, principalmente, porque aumente el número de embarazos o debido a un incremento del número de estos atendidos en el sistema sanitario público (Tabla 26).

| Tabla 26. Resultados del AIP | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Impacto presupuestario neto anual (€) (vs. CCB) | | | Impacto presupuestario neto a 5 años (€) (vs. CCB) | | |
| **Caso base** | | | | | | | |
| CC.AA. | | CCE | CUB | CUE | CCE | CUB | CUE |
| Total nacional | | 87 586.9 | 77 609 234.1 | 78 930 096.9 | 437 934.6 | 388 046 170.5 | 394 650 484.6 |
| Andalucía | | 16 704.8 | 14 801 852.8 | 15 053 771.5 | 83 524.1 | 74 009 264.1 | 75 268 857.6 |
| Aragón | | 2 344.6 | 2 077 465.0 | 2 112 822.2 | 11 722.8 | 10 387 325.0 | 10 564 111.0 |
| Asturias, Principado de | | 1 276.6 | 1 131 137.5 | 1 150 388.8 | 6 382.8 | 5 655 687.6 | 5 751 944.0 |
| Balears, Illes | | 2 358.2 | 2 089 538.0 | 2 125 100.7 | 11 790.9 | 10 447 690.1 | 10 625 503.6 |
| Canarias | | 3 411.0 | 3 022 428.6 | 3 073 868.5 | 17 055.0 | 15 112 142.8 | 15 369 342.4 |
| Cantabria | | 799.1 | 708 097.5 | 720 148.9 | 3 995.7 | 3 540 487.7 | 3 600 744.7 |
| Castilla y León | | 3 430.0 | 3 039 250.1 | 3 090 976.4 | 17 149.9 | 15 196 250.7 | 15 454 881.8 |
| Castilla - La Mancha | | 3 811.2 | 3 377 045.6 | 3 434 520.9 | 19 056.0 | 16 885 228.1 | 17 172 604.6 |
| Cataluña | | 14 741.0 | 13 061 728.7 | 13 284 031.5 | 73 704.9 | 65 308 643.4 | 66 420 157.5 |
| Comunitat Valenciana | | 9 494.7 | 8 413 062.6 | 8 556 247.9 | 47 473.4 | 42 065 313.1 | 42 781 239.7 |
| Extremadura | | 1 838.9 | 1 629 420.0 | 1 657 151.7 | 9 194.5 | 8 147 099.8 | 8 285 758.6 |
| Galicia | | 3 726.0 | 3 301 575.8 | 3 357 766.7 | 18 630.2 | 16 507 879.2 | 16 788 833.4 |
| Madrid, Comunidad de | | 13 993.9 | 12 399 776.8 | 12 610 813.6 | 69 969.7 | 61 998 884.1 | 63 054 068.1 |
| Murcia, Región de | | 3 502.1 | 3 103 126.7 | 3 155 940.0 | 17 510.4 | 15 515 633.3 | 15 779 700.1 |
| Navarra, Comunidad Foral de | | 1 195.5 | 1 059 304.8 | 1 077 333.6 | 5 977.5 | 5 296 524.2 | 5 386 667.8 |
| País Vasco | | 3 649.6 | 3 233 834.9 | 3 288 872.8 | 18 247.9 | 16 169 174.4 | 16 444 364.1 |
| Rioja, La | | 536.4 | 475 323.3 | 483 413.0 | 2 682.2 | 2 376 616.3 | 2 417 064.9 |
| Ceuta | | 176.0 | 155 940.6 | 158 594.6 | 879.9 | 779 702.9 | 792 973.0 |
| Melilla | | 209.1 | 185 264.7 | 188 417.8 | 1 045.4 | 926 323.4 | 942 088.9 |
| **Análisis de sensibilidad** | | | | | | | |
| | Nuevo valor | CCE | CUB | CUE | CCE | CUB | CUE |
| Coste de la NIPT [Caso base -> 300€] | 240 [-20%] | 87 586.9 | 63 203 833.9 | 64 524 696.7 | 437 934.6 | 316 019 169.4 | 322 623 483.5 |
| | 360 [+20%] | 87 586.9 | 92 014 634.3 | 93 335 497.2 | 437 934.6 | 460 073 171.7 | 466 677 485.8 |
| Mujeres que | 219 983 [-20%] | 70 069.5 | 62 087 333.6 | 63 144 022.9 | 350 347.4 | 310 436 667.9 | 315 720 114.6 |

| Tabla 26. Resultados del AIP | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Impacto presupuestario neto anual (€) (vs. CCB) | | | Impacto presupuestario neto a 5 años (€) (vs. CCB) | | |
| participan en el CCPT [Caso base = 274 979] | 329 975 [+20%] | **105 104.4** | **93 131 141.5** | **94 716 177.9** | **525 521.9** | **465 655 707.4** | **473 580 889.5** |

AIP: análisis de impacto presupuestario; CC.AA.: comunidades autónomas; CCB: cribado contingente básico; CCE: cribado contingente extendido; CCPT: cribado combinado del primer trimestre; CUB: cribado universal básico; CUE: cribado universal extendido; NIPT: prueba prenatal no invasiva (del inglés, *non-invasive prenatal test).*

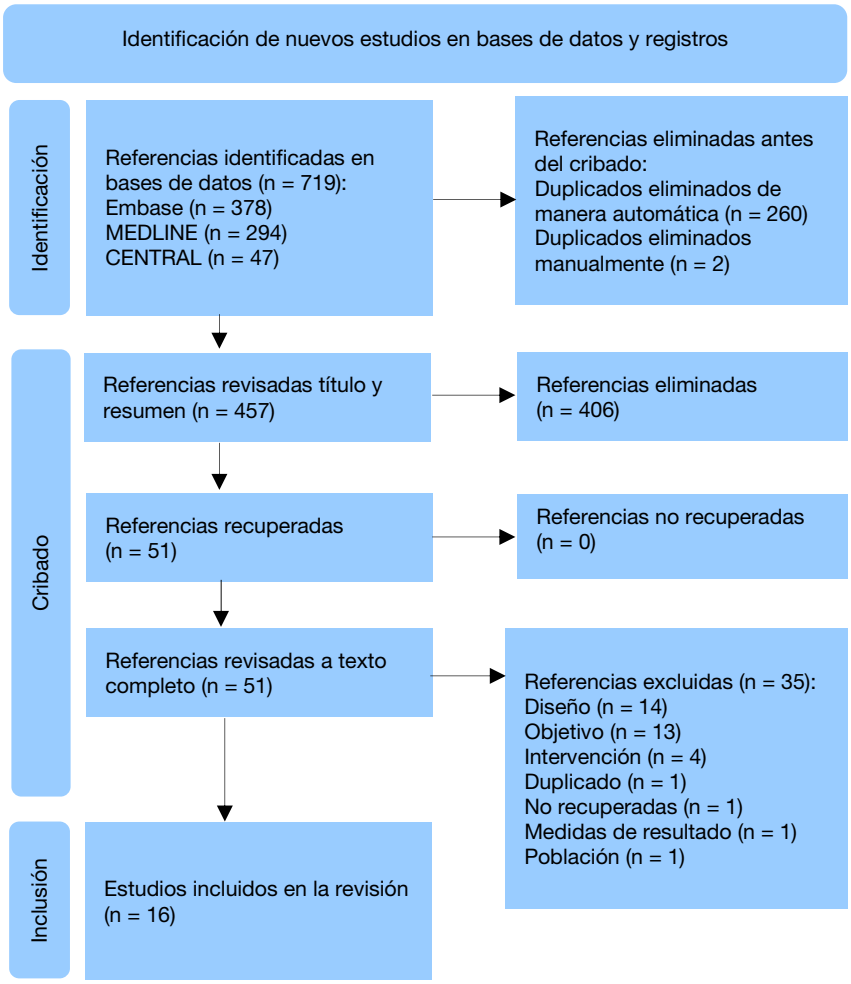
# IV.4. Aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se recuperaron 719 referencias bibliográficas (Tabla 27).

| Tabla 27. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas: aspectos éticos, legales, organizativos y sociales | |
|---|---|
| **Bases de datos** | **Número de resultados obtenidos** |
| MEDLINE | 294 |
| Embase | 378 |
| Cochrane Library (CENTRAL) | 47 |
| Total de referencias recuperadas | 719 |

Después de eliminar los registros duplicados, en la revisión de títulos y resúmenes se cribaron 457 referencias de las cuales 404 referencias no cumplieron los criterios de selección preestablecidos, quedando para revisar a texto completo 51 referencias. En la segunda criba a texto completo, no cumplían criterios 35 referencias (Figura 8) por lo que, finalmente, se incluyeron 16 estudios.

**Figura 8. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Aspectos éticos, legales, organizativos y sociales**



## IV.4.1. Características de los estudios incluidos

Las principales características de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 28.

Los 16 estudios incluidos en esta revisión se desarrollaron en Estados Unidos (165–170), Canadá (171,172), Australia (173–176), Inglaterra y Francia (177), Países Bajos (178) e Italia (179), así como en Líbano en combinación con Canadá (180).

En cuanto a objetivos, los estudios exploran principalmente:

- Percepciones y experiencias de mujeres embarazadas o recientes usuarias de NIPT, centradas tanto en la aceptabilidad general como en la interpretación de resultados complejos, especialmente de ACS (165,168,170,173–175).
- Perspectivas de profesionales sanitarios sobre la provisión de la prueba, la toma de decisiones, los desafíos éticos y la implementación práctica (166,171,176–180).
- Evaluaciones específicas sobre la comunicación de resultados complejos, incluidos hallazgos maternos y mosaicismos (167,169).
- Evaluaciones más amplias de rendimiento clínico, utilidad y coste-efectividad, incorporando también análisis cualitativos sobre valores y preferencias (172).

Respecto al tipo de estudio, predominaron los diseños cualitativos basados en entrevistas semiestructuradas o grupos focales (165,166,168,170,171,175–180). Además, varios estudios utilizaron métodos mixtos, combinando encuestas con análisis cualitativo de respuestas abiertas (167,169,173,174). Uno de ellos adoptó un enfoque de ETS con integración explícita de un subestudio cualitativo (172).

En relación con los perfiles poblacionales, los estudios incluyeron:

- Mujeres embarazadas o en posparto reciente, usuarias de la prueba, tanto con resultados de bajo riesgo como con resultados de alto riesgo, FP o indicativos de ACS (165,168,170,172–175). Así como mujeres que se realizaron la prueba y tuvieron hallazgos poco frecuentes, o mujeres con resultados de mosaicismo X de posible origen materno (169).
- Profesionales sanitarios/as como consejeros/as genéticos/as (169), incluidos aquellos con experiencia específica en la comunicación de resultados de ACS y en el abordaje de preguntas parentales relacionadas con sexo y género (167), obstetras, ginecólogos/as, matrones/as, médicos/as de

familia, genetistas clínicos/as, especialistas de laboratorio, responsables de políticas sanitarias y economistas de la salud (166,171,176–180).

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Agatisa (2018), Estados Unidos (166) | Describir las perspectivas y experiencias clínicas de consejo genético prenatal respecto a NIPT y aportar su visión sobre las mejores prácticas para proporcionar educación y asesoramiento a las pacientes | Estudio cualitativo transversal basado en entrevistas semiestructuradas | Entrevistas telefónicas semiestructuradas grabadas y transcritas de forma literal | Consejeras genéticas prenatales certificadas que trabajaban en instituciones o consultas que ofrecían cribado con NIPT en Estados Unidos; N = 25 | Las consejeras genéticas respaldan la NIPT para aneuploidías comunes, pero expresan reservas sobre su uso para sexo fetal y microdeleciones por falta de validación. Señalan barreras para la toma de decisiones informada y proponen colaboración con obstetras y educación continua. | Los autores señalan que la muestra se limita a consejeras genéticas de Estados Unidos miembros de una organización profesional, con sobrerrepresentación de centros académicos y urbanos, y que las participantes se auto-seleccionaron, por lo que sus opiniones pueden no ser representativas de todas las consejeras ni de otros entornos asistenciales. | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |
| Agatisa (2015), Estados Unidos (165) | Explorar las opiniones de las mujeres sobre el uso de la prueba NIPT para evaluar el riesgo de aneuploidías de cromosomas sexuales y síndromes por microdeleción, | Estudio cualitativo con análisis interpretativo (interpretive description) basado en grupos | Grupos focales grabados digitalmente, transcritos de forma literal y analizados cualitativamente. | Mujeres embarazadas o que habían dado a luz recientemente, de 18 a 45 años, reclutadas en la *Cleveland Clinic*; N = 31 | Las participantes apoyaron el uso de NIPT pese a su bajo conocimiento previo, destacaron la importancia de recibir información completa antes de la prueba y expresaron | La muestra procedía de mujeres que ya habían participado en investigaciones previas sobre NIPT y un tercio había utilizado NIPT en su embarazo actual/reciente, por lo que sus opiniones | Dr. Farrell es asesora de *EMMI Solutions*, empresa que desarrolla materiales |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | incluyendo su percepción de valor, utilidad y necesidades de información. | focales. | | participantes en tres grupos focales. | dudas sobre la utilidad de la detección de microdeleciones. Identificaron a los obstetras como principal fuente de información y señalaron nuevos retos para la asesoramiento prenatal. | pueden no representar a la población general de gestantes. Además, se exploraron percepciones sobre el uso de NIPT para microdeleciones, una aplicación aún no ampliamente disponible. | educativos para pacientes. |
| Bowman-Smart (2024), Inglaterra y Francia (177) | Explorar cómo los profesionales en Inglaterra y Francia apoyan la toma de decisiones de las pacientes en la provisión de NIPT y comparar críticamente sus valores y prácticas en torno a la información, el consentimiento y la comunicación. | Estudio cualitativo comparativo | Entrevistas semiestructuradas en línea (Microsoft Teams) | Profesionales implicados en la provisión o implementación de NIPT en Inglaterra y Francia; 17 profesionales en Francia (obstetras-ginecólogos, genetistas clínicos, matronas, biólogos médicos) y 27 en Inglaterra (genetistas, consejeros | Profesionales ingleses y franceses valoran la elección y el consentimiento en la NIPT, pero difieren en su enfoque: principios éticos de autonomía de la paciente en Inglaterra y procedimientos formales en Francia. En ambos contextos, la falta de recursos limita la implementación efectiva de estos valores. | Los hallazgos reflejan las percepciones y discursos de los entrevistados y pueden no corresponder exactamente con la práctica clínica real ni con las experiencias de las pacientes u otros grupos. Además, se reconocen desafíos propios de la investigación cualitativa multilingüe, incluidas decisiones de traducción, y se sugiere que serían | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |

| Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
| | | | | genéticos, obstetras-ginecólogos, matronas, enfermera, biólogos médicos, responsables de políticas/representantes de pacientes, coordinadora de cribado). Total N=44. | | valiosos estudios observacionales (por ejemplo, etnográficos) para complementar estos resultados. | |
| Bowman-Smart (2019), Australia (173) | Evaluar las motivaciones y experiencias de las mujeres que se han sometido a NIPT en un sistema de pago directo en Australia, incluyendo su satisfacción, percepción de información y actitudes hacia la financiación pública de la prueba. | Estudio de métodos mixtos (encuesta cuantitativa con preguntas cerradas y análisis cualitativo de respuestas abiertas). | Encuesta autoaplicada (en línea mediante REDCap o en formato papel) con preguntas cerradas tipo Likert y cuatro preguntas abiertas. | Mujeres mayores de 18 años que se habían sometido al NIPT percept™ a través de *Victorian Clinical Genetics Services* en 2016; se contactó a 1000 mujeres y se analizaron 235 respuestas elegibles. | Las mujeres informaron experiencias generalmente positivas con la NIPT; el 95% indicó que probable- o definitivamente se sometería de nuevo a la prueba en un futuro embarazo. La mayoría recibió resultados de bajo riesgo (97,8%) y valoró la NIPT por la tranquilidad, la precisión y la menor invasividad frente a | La muestra se limita a mujeres que accedieron al NIPT en un contexto de pago directo y presenta alto nivel socioeconómico, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a mujeres de menor nivel socioeconómico o atendidas en el sistema público. La tasa de respuesta fue relativamente baja y hubo muy pocas | MDP dirige el laboratorio sin ánimo de lucro VCGS NIPT, que obtiene ingresos del percept NIPT, y MBD es el director clínico de VCGS. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | pruebas diagnósticas. Un 93% apoyó que la NIPT sea financiado públicamente, aunque se identificaron áreas de mejora en el asesoramiento pre y post prueba, y una minoría reportó experiencias negativas, incluyendo sensación de presión y ansiedad ante resultados ambiguos. | participantes con resultados de alto riesgo, lo que restringe la representatividad de sus experiencias. | |
| Bowman-Smart (2019), Australia (174) | Evaluar las actitudes de mujeres que han utilizado NIPT en Victoria, Australia, hacia el uso de NIPT para una variedad de condiciones y rasgos, incluyendo usos actuales y posibles usos futuros, y su | Estudio cuantitativo transversal con componente cualitativo (análisis temático de respuestas abiertas). | Encuesta autoaplicada (en línea o en papel) con escalas Likert y preguntas de respuesta libre. | Mujeres que se habían sometido previamente al test percept NIPT en el Victorian Clinical Genetics Services en 2016; se enviaron 1000 invitaciones y se analizaron 235 encuestas elegibles. | Las mujeres apoyaron ampliamente el uso de NIPT para condiciones médicas graves de inicio temprano y valoraron su precisión, mostrando menor interés en trastornos psiquiátricos y condiciones que se inician en la vida adulta. | La muestra estaba compuesta mayoritariamente por mujeres con alto nivel educativo, ingresos elevados y posiciones políticas progresistas, en un contexto de prueba de pago, lo que limita la generalización a otras | MDP dirige el laboratorio sin fines de lucro de VCGS para pruebas NIPT, el cual obtiene ingresos del |

| Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
| | aceptabilidad para diferentes aplicaciones médicas y no médicas. | | | | Rechazaron su uso para rasgos no médicos y expresaron preocupaciones éticas, destacando el valor de la NIPT para la información y la preparación, más allá de la interrupción del embarazo. | poblaciones. Además, la descripción simplificada de algunas condiciones y la diferente familiaridad de las participantes con los trastornos podrían haber influido en sus respuestas, y el componente cualitativo fue limitado. | test percept NIPT. MBD es el director clínico de VCGS. |
| Burgess (2020), Canadá (171) | Explorar las perspectivas de profesionales sobre la implementación y evolución de la NIPT en el sistema sanitario de Ontario, Canadá, y analizar las implicaciones de estos hallazgos para el sistema de salud y la sociedad en general. | Estudio cualitativo descriptivo, transversal en tres cortes temporales (2014, 2016, 2018). | Entrevistas semiestructuradas en profundidad y un grupo focal, realizadas en persona o por teléfono. | Profesionales clínicos de Ontario expuestos al NIPT (médicos de familia, matronas, consejeros genéticos, especialistas en medicina materno-fetal, obstetras, residentes y una enfermera); N = 37. | Aunque la implementación de la NIPT es más eficiente y familiar para los profesionales, persisten problemas de coordinación, variabilidad en la oferta, inequidades de acceso y desafíos éticos. Se destaca la necesidad de políticas que apoyen una implementación responsable y equitativa. | El estudio se realizó en un contexto específico (sistema sanitario de Ontario, Canadá) con estructuras administrativas y de financiación particulares, lo que limita la generalización a otros entornos. Como en otros estudios cualitativos, pueden existir sesgos de muestreo o deseabilidad social, y es posible que no se hayan captado | Los autores declaran no tener conflictos de interés |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | experiencias de pequeños grupos de adoptadores tempranos que ya integran NIPT de forma más estable. | |
| Burzynski (2025), Estados Unidos (167) | Evaluar las experiencias de consejeros genéticos prenatales al comunicar resultados positivos de cribado o diagnóstico de aneuploidías de cromosomas sexuales (ACS) y describir las preguntas de las familias sobre sexo, género y orientación sexual tras dichos resultados. | Estudio transversal descriptivo (cuantitativo descriptivo y análisis cualitativo de contenido/temático de las preguntas abiertas). | Encuesta en línea autoaplicada (*Qualtrics*) distribuida por lista de correo de la National Society of Genetic Counselors, con preguntas cerradas (incluyendo escalas Likert) y abiertas. | Consejeros genéticos prenatales en ejercicio en Estados Unidos y Canadá; N = 48 encuestas completas analizadas. | El 97,9% de los consejeros había comunicado al menos un resultado NIPT positivo para ACS en el último año y el 81,3% un diagnóstico positivo. Más de la mitad (52,8%) reportó recibir siempre o a menudo preguntas sobre sexo, el 33% sobre género y el 25% sobre orientación sexual tras resultados de ACS. El análisis cualitativo de las preguntas parentales mostró frecuentes malentendidos que vinculan las ACSs con | Tamaño muestral pequeño y baja tasa de respuesta, lo que limita la generalización y el análisis estadístico comparativo entre cariotipos. La encuesta no fue formalmente validada, se basó en recuerdo de los participantes y las citas cualitativas pueden reflejar más el lenguaje o sesgos de los consejeros que las palabras exactas de los padres; además, no se evaluó el propio entendimiento de los consejeros sobre sexo, género y orientación sexual. | Los autores declaran que no tienen conflictos de interés. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | variaciones en sexo asignado, anatomía genital, intersexualidad, fertilidad, expresión de género, identidad trans y orientación sexual, a menudo usando lenguaje calificativo o negativo. La mayoría de los consejeros (83,3%) expresó deseo de más formación para responder a estas preguntas y mejorar las estrategias de consejo genético en este ámbito. | | |
| Gammon (2020), Estados Unidos (168) | Examinar las experiencias de mujeres que recibieron resultados de alto riesgo, falsos o inconclusos en NIPT, con especial atención | Estudio cualitativo basado en entrevistas semiestructuradas | Entrevistas telefónicas semiestructuradas | Mujeres que estaban o habían estado recientemente embarazadas y habían recibido resultados de alto riesgo (n = 15), | Un tercio de las participantes no volvería a elegir el cribado NIPT en un futuro embarazo y otro tercio sólo lo haría bajo circunstancias particulares o con un | El reclutamiento a través de foros en línea puede haber sesgado la muestra hacia mujeres con opiniones fuertes, típicamente negativas, y hacia quienes se sienten cómodas | No especificado. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a la satisfacción y el arrepentimiento decisional. | | | FP/FN (n = 20) o inconclusos (n = 5) en el cribado NIPT; N total = 40. | panel limitado. Muchas mujeres se sintieron engañadas o insuficientemente informadas sobre la exactitud, el alcance del test y la posibilidad de falsos positivos, lo que contribuyó a un importante arrepentimiento decisional, ansiedad y estrés tras recibir resultados de alto riesgo, falsos o inconclusos. Los autores concluyen que las conversaciones pretest son inadecuadas y que debe reconsiderarse el modo de ofrecer la NIPT, especialmente los paneles ampliados. | compartiendo su experiencia, limitando la generalización. La mayoría de las participantes eran blancas y con alto nivel educativo, lo que reduce la aplicabilidad de los hallazgos a poblaciones más diversas o con menor educación. | |

| Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
| Haidar (2020), Canadá y Líbano (180) | Explorar las percepciones y opiniones de profesionales de la salud en Líbano y Quebec sobre los desafíos y barreras para una implementación ética de la NIPT, y mostrar cómo la introducción de la misma tecnología en dos contextos culturales y legales distintos genera retos comunes y específicos. | Estudio cualitativo descriptivo (qualitative description) con entrevistas semiestructuradas comparativas entre contextos. | Entrevistas semiestructuradas cara a cara, grabadas en audio, transcritas verbatim y anonimizadas. | Profesionales de la salud implicados en cribado prenatal y pruebas diagnósticas de seguimiento (obstetras/ginecólogos, enfermeras, genetistas médicos y consejeros genéticos); N = 20 (10 en Quebec, 10 en Líbano). | Se identifican desafíos comunes en la implementación de la NIPT (costes, rutinización, preocupaciones sociales y limitaciones organizativas), junto con retos específicos según el contexto. Las inequidades de acceso son transversales, y se concluye que una implementación ética requiere marcos sensibles al contexto y mejor formación profesional para apoyar decisiones informadas. | La muestra libanesa carece de genetistas médicos y consejeros genéticos debido a su escasez o ausencia en el país, lo que puede haber afectado los hallazgos de ese contexto. Además, los participantes se reclutaron en unidades específicas de Quebec y Líbano, por lo que el contexto de práctica puede limitar la transferibilidad de los resultados a otros entornos. | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |
| Health Quality Ontario (2019), | Evaluar la precisión diagnóstica, utilidad clínica y coste-efectividad e impacto presupuestario de la | Evaluación de tecnologías sanitarias con revisión sistemática de | Búsqueda y extracción de datos de estudios publicados | Para el componente cualitativo: 39 participantes (mujeres que usaron NIPT, que tuvieron | Alta aceptabilidad, aunque con preocupaciones éticas y sobre la calidad de la | La evidencia clínica para aneuploidías de cromosomas sexuales y microdeleciones en población de riesgo | No especificado. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Canadá (181) | NIPT para trisomías 21, 18 y 13, aneuploidías de cromosomas sexuales y microdeleciones en población gestante de riesgo promedio, así como explorar sus experiencias, valores y preferencias y los de sus familias (pareja). | estudios cuantitativos, modelización económica y estudio cualitativo mediante entrevistas. | (ensayos, cohortes, estudios de precisión diagnóstica y económicos), encuestas a profesionales de la salud y entrevistas semiestructuradas a personas con experiencia vivida con NIPT o con las condiciones cribadas. | embarazos afectados o que viven con las condiciones cribadas, y padres/madres de niños afectados). | información y la toma de decisiones informada. | promedio es muy limitada, y varios estudios de exactitud presentan riesgo de sesgo por selección de pacientes y flujo/tiempo incompletos. Los datos de rendimiento de NIPT en la práctica real de Ontario son preliminares, y los modelos económicos dependen de supuestos sobre prevalencias, tasas de aceptación de pruebas y costes que pueden variar. | |
| Kater-Kuipers (2018), Países Bajos (182) | Analizar los principales elementos de un marco ético internacional para el cribado prenatal y comparar este marco | Estudio cualitativo con análisis documental comparativo y entrevistas | Análisis comparativo de documentos/posicionamientos éticos y 15 entrevistas | Profesionales en el ámbito del cribado prenatal y pruebas diagnósticas de seis centros académicos de los Países Bajos; | El marco ético de la NIPT se basa en autonomía, proporcionalidad, justicia e impacto social. Aunque los profesionales apoyan su ampliación, reconocen | El estudio cualitativo se basa en una muestra relativamente pequeña de 15 profesionales de seis centros académicos en un único país, lo que puede | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | con la práctica del cribado prenatal mediante entrevistas con profesionales neerlandeses, así como examinar si y cómo dicho marco puede guiar la expansión del alcance de la NIPT. | semiestructuradas | individuales en profundidad semiestructuradas con profesionales | N = 15 (2 matronas, 7 especialistas médicos —3 ginecólogos, 4 genetistas clínicos prenatales—, 2 especialistas de laboratorio, 2 desarrolladores de pruebas y 2 responsables de políticas) | déficits en la toma de decisiones informada y barreras de equidad, y proponen límites morales ligados a la relevancia de la información, el asesoramiento, los derechos del futuro niño y el acceso equitativo. | limitar la generalización a otros contextos sanitarios y culturales; además, el foco en opiniones de profesionales no incorpora directamente las perspectivas de mujeres embarazadas. | |
| Lewit-Mendes (2023), Australia (175) | Explorar las experiencias de personas que recibieron un resultado de NIPT indicando un aumento de probabilidad de aneuploidía de cromosomas sexuales y sus perspectivas sobre la información, | Estudio cualitativo con marco fenomenológico y análisis temático inductivo. | Entrevistas semiestructuradas telefónicas. | Personas que habían recibido al menos un año antes un resultado de NIPT con aumento de probabilidad de ACS y continuaron el embarazo; 20 participantes (18 mujeres, 2 parejas masculinas). | Las embarazadas tendieron a vivir la NIPT como una prueba rutinaria, con escasa comprensión previa, lo que generó ansiedad ante resultados complejosconsejo genético posterior fue clave para apoyar la toma de decisiones, y se | No se incluyeron personas que optaron por interrupción del embarazo, por lo que los hallazgos pueden no ser transferibles a este grupo; la muestra se reclutó a través de servicios de genética, con posible sesgo hacia quienes recibieron consejo genético, y presenta poca diversidad | Algunos autores empleados por *Victorian Clinical Genetics Services, Monash IVF/ Monash Ultrasound for Women* |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | la atención y el apoyo recibidos por parte de los profesionales sanitarios. | | | | señala que la rutinización de la NIPT puede afectar la elección informada, requiriendo mejor educación y circuitos de cribado estandarizados. | étnica, de género y probablemente socioeconómica. Además, las entrevistas se realizaron al menos un año después del resultado, con posible sesgo de recuerdo o confirmación. | |
| McBride (2025), Estados Unidos (169) | Investigar las prácticas actuales de asesoramiento genético ante un resultado de NIPT que indica mosaicismo de monosomía X de probable origen materno y comprender mejor las perspectivas y experiencias de las pacientes que han recibido este resultado. | Estudio mixto (cuantitativo transversal mediante encuesta y cualitativo mediante entrevistas semiestructuradas). | Encuestas en línea a consejeros genéticos prenatales y entrevistas cualitativas semiestructuradas virtuales (Zoom) con pacientes. | 60 consejeros genéticos prenatales (encuesta) y 5 mujeres adultas que recibieron un resultado de NIPT indicando monosomía X de probable origen materno (entrevistas). | Aunque la mayoría de los consejeros genéticos se sienten preparados para asesorar, existen variaciones en el asesoramiento preprueba y el manejo de hallazgos maternos, que rara vez se discuten sistemáticamente. Las pacientes desconocían estos hallazgos y experimentaron sorpresa y preocupación, con barreras para el | No se recogieron todos los datos demográficos de los participantes, lo que limita el análisis de factores que podrían influir en las prácticas de los consejeros y en las decisiones de las pacientes. El número de pacientes entrevistadas fue pequeño y pertenecen a una población muy específica, lo que reduce la generalizabilidad de los hallazgos. | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |

| Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
| | | | | | seguimiento como el coste, el seguro y la ausencia de síntomas. | | |
| McKinn (2022), Australia (183) | Explorar las experiencias de los clínicos con la NIPT para aneuploidías, sus perspectivas sobre los beneficios y daños de la NIPT, las necesidades de información de los clínicos y sus percepciones sobre las necesidades de las personas gestantes. | Estudio cualitativo con análisis temático (framework analysis). | Entrevistas semiestructuradas telefónicas. | Profesionales sanitarios que solicitan y asesoran sobre NIPS en Australia (genetistas clínicos, obstetras especialistas en medicina materno-fetal, consejeros genéticos y médicos de familia); N = 17. | Expresan preocupaciones sobre daños clínicos y psicosociales, especialmente relacionados con el cribado de aneuploidías de cromosomas sexuales y síndromes de microdeleción/ microduplicación, falsos positivos y malentendidos sobre la naturaleza de cribado de la prueba. Señalan problemas de equidad debido a la falta de financiación pública, deficiencias en el asesoramiento pre y postest, necesidades formativas importantes | Los autores señalan que los datos son autoinformados y pueden diferir de la práctica real; todos los participantes trabajaban en áreas metropolitanas con poblaciones mayoritariamente de ingresos medios-altos, y no se incluyeron matronas ni obstetras generales. Además, la muestra estaba compuesta principalmente por clínicos con alto nivel de conocimiento en NIPS, por lo que es poco probable que se haya alcanzado saturación temática respecto a las experiencias y necesidades de médicos | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | (sobre todo en médicos sin formación genética) y la influencia de una implementación impulsada por la industria. Recomiendan formación dirigida, enfoques de toma de decisiones compartidas y políticas que limiten el uso rutinario. | de familia sin formación especializada. | |
| Owen (2024), Estados Unidos (184) | Explorar cómo las usuarias de NIPT con resultados de bajo riesgo ('test-negative') perciben la función de la prueba durante el embarazo y cuáles son sus motivaciones para realizarla, con especial atención al papel de la determinación del sexo fetal y el cribado | Estudio cualitativo con teoría fundamentada constructivista (constructivist grounded theory). | Entrevistas en profundidad semiestructuradas, realizadas por teléfono y en persona. | 37 madres que habían utilizado NIPT durante el embarazo (principalmente con resultados de bajo riesgo); adicionalmente, en el proyecto más amplio se entrevistaron 20 proveedores de atención prenatal, 7 consejeros/as | Las participantes usaron la NIPT principalmente para conocer el sexo fetal y obtener tranquilidad, valorando especialmente la información sobre el sexo. El estudio señala tensiones éticas, incluyendo el refuerzo de binarismos de sexo/género y la exclusión de la | Muestreo por bola de nieve con una muestra homogénea, sobrerrepresentada por mujeres blancas con alto nivel educativo e ingresos, lo que limita la generalización a la población general y no incluye perspectivas de hombres trans o personas no binarias embarazadas. | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | de anomalías cromosómicas/discapacidad. | | | genéticos y genetistas, y 4 expertos en aspectos éticos, sociales y legales. | discapacidad, además de déficits en el consentimiento informado. | La recogida de datos (2016–2018) precede a cambios legales relevantes como la decisión Dobbs de 2022 en EE. UU., por lo que los hallazgos no reflejan el impacto de las restricciones recientes al aborto en las motivaciones para usar NIPT. | |
| Sesa (2024), Italia (179) | Explorar, desde una perspectiva de estudios de transición, cómo podría integrarse y generalizarse la prueba prenatal no invasiva (NIPT) en el Sistema Nacional de Salud italiano, identificando estrategias de implementación, | Estudio cualitativo basado en entrevistas semiestructuradas con informantes clave. | Entrevistas semiestructuradas (11 en línea por MS Teams y 1 por correo electrónico). | Profesionales con experiencia en el sistema sanitario italiano: 6 ginecólogos, 5 genetistas y 1 economista de la salud (algunos con experiencia adicional en política sanitaria y bioética); N = 12. | Los participantes apoyan una implementación pública de la NIPT uniforme y contingente en Italia para trisomías comunes, destacando su aceptación y potencial para mejorar la equidad. Identifican como principales barreras los costes, la falta de apoyo político, la regionalización y la oferta privada, que | El tamaño muestral es reducido y la mayoría de los participantes trabajan en el norte y centro de Italia y en centros pertenecientes o acreditados al SNS, lo que limita la generalización de los hallazgos. Además, una de las entrevistas se realizó por escrito, lo que puede haber reducido la riqueza de los datos de ese caso. | Los autores declaran no tener conflictos de interés. |

**Tabla 28. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos y sociales)**

| 1er autor (año), país | Objetivo | Diseño | Método de recogida de datos (entrevista, grupo focal, etc.) | Población, N: (Tamaño muestral) | Principales resultados | Limitaciones | Conflictos de interés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | alcance de la prueba, población diana y fuerzas facilitadoras y barreras en su transición del sector privado al público. | | | | generan desigualdades de acceso. | | |

ACS: aneuploidías de los cromosoams sexuales; FN: falso negativo; FP: falso positivo; NIPT: prueba prenatal no invasiva (del inglés, *non-invasive prenatal test);*SNS: sistema nacional de salud.

## IV.4.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos

Los 12 estudios cualitativos incluidos (165,166,168,170–172,175–180) fueron evaluados mediante la CASP *Qualitative Studies Checklist*. En términos generales, todos los estudios obtuvieron una valoración adecuada o alta en los dominios relativos a la claridad del objetivo, adecuación del diseño, calidad del muestreo, rigor en la recogida de datos, coherencia del análisis y valor de los hallazgos para la práctica clínica. Sin embargo, presentaron deficiencias recurrentes en el dominio de reflexividad, específicamente en la pregunta relativa a si los/as autores/as reflexionan explícitamente sobre la relación entre el/la investigador/a y el fenómeno estudiado. Este aspecto no se describe o se menciona de forma insuficiente en la mayoría de los artículos, lo que constituye la principal limitación metodológica. Aun así, dada la solidez general de los demás criterios, la calidad de estos estudios se evaluó como alta-moderada.

El estudio mixto de McBride *et al.* (169) se evaluó mediante el MMAT, aplicando específicamente los criterios correspondientes a la parte cualitativa. El estudio cumplió adecuadamente todos los ítems relacionados con todos los criterios: 1) el enfoque cualitativo era apropiado para responder a la pregunta de investigación; 2) la estrategia de muestreo fue pertinente para captar la variedad de experiencias relevantes; 3) los métodos de recogida de datos —entrevistas semiestructuradas — fueron adecuados para generar información rica y significativa; 4) el análisis de los datos se describió con rigor y coherencia; y 5) las interpretaciones se fundamentaron claramente en los datos. Dado que el estudio satisface los cinco ítems del componente cualitativo de la MMAT, se consideró que esta parte del estudio tiene alta calidad metodológica. Sin embargo, el enfoque mixto no se pudo evaluar porque no se encontró información al respecto en el estudio.

Por último, los tres estudios basados en encuestas con preguntas abiertas: Bowman-Smart *et al.* (173), Bowman-Smart *et al.* (174) y Burzynski *et al.* (167) se valoraron mediante la *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data*. En los tres casos se juzgó que los objetivos estaban claramente definidos, que la población diana estaba bien descrita y que los instrumentos de medida eran apropiados para captar opiniones, experiencias y prácticas. No obstante, como es habitual en estudios de encuesta, se identificaron algunas limitaciones relacionadas con la representatividad de las muestras y la

información disponible sobre la tasa de respuesta, por lo que su calidad global se calificó como moderada.

## IV.4.3. Aceptabilidad de la NIPT para ACS

### IV.4.3.1. Perspectiva de mujeres embarazadas o que dieron a luz recientemente

En los estudios incluidos, la NIPT es generalmente percibida por las mujeres como una prueba altamente aceptable, segura y valiosa dentro del cuidado prenatal. Las mujeres embarazadas entendieron la NIPT como "lo normal" o "un análisis de sangre más", comparable a una ecografía, y lo aceptaron sin un proceso deliberativo profundo, a menudo basándose casi exclusivamente en la recomendación del/de la profesional no genetista (obstetra o médico/a de cabecera). Esta presentación como prueba estándar redujo la percepción de que fuera una decisión compleja o cargada de implicaciones éticas. Sin embargo, cuando el foco se sitúa específicamente en la detección de ACS, emergen percepciones más ambivalentes, inciertas y emocionalmente complejas que en el caso de las trisomías autosómicas comunes (165,168,175).

Un hallazgo consistente es el escaso conocimiento previo de las mujeres sobre las ACS. En el estudio de Agatisa *et al.* (165), la mayoría de las participantes reconocía no haber oído hablar previamente de condiciones como el síndrome de Turner, Klinefelter o 47,XYY, o bien tener ideas muy vagas o erróneas sobre sus implicaciones. Aun así, algunas mujeres valoran positivamente el acceso a la máxima información posible, bajo la idea de que "el conocimiento es poder" y a la posibilidad de la preparación anticipada. Para algunas, disponer de más información se interpretaba como un derecho y una forma de ejercer responsabilidad parental.

No obstante, esta aceptación inicial se ve tensionada por la naturaleza incierta de las ACS. Las mujeres describieron dificultades para comprender qué significa realmente un resultado de alto riesgo para una ACS, especialmente cuando se les explica que la expresión fenotípica puede ser leve, variable o incluso inexistente. Algunas participantes expresan que, a diferencia de la trisomía 21, las ACS no encajan fácilmente en categorías claras de "grave" o "leve", lo que dificulta integrar la información en el marco de toma de decisiones reproductivas. Como señala una participante: *"Es difícil saber qué se supone que debes hacer con esa información".* (165).

Esta ambigüedad se intensifica en mujeres que reciben resultados de alto riesgo o inciertos, quienes describen experiencias de shock, ansiedad persistente y sensación de haber sido poco preparadas para afrontar ese escenario. Estas participantes describen el test como generador de ansiedad y "estrés innecesario" (168,175). En estos casos, varias mujeres expresan que aceptaron la NIPT sin haber reflexionado suficientemente sobre la posibilidad de obtener resultados complejos y que, retrospectivamente, habrían deseado más información antes de realizar la prueba. Varias participantes expresan arrepentimiento por haber aceptado la prueba sin comprender su alcance, las posibles consecuencias emocionales y la posibilidad de resultados falsos positivos o hallazgos incidentales maternos. Algunos de los testimonios expresaron que: "*Mi obstetra me recomendó que me hiciera la NIPT; en realidad no fue una recomendación, prácticamente me hizo hacer la prueba.*" (Claire — probabilidad aumentada de 47,XXX, confirmada posnatalmente) *"Sentí que entré en esta experiencia sin comprender del todo las consecuencias de lo que podía resultar de ella… simplemente seguí adelante con la prueba basándome únicamente en el consejo de mi obstetra y no hice ninguna búsqueda independiente de información sobre la prueba, algo de lo que luego me arrepentí… siento que entré con los ojos cerrados a todo esto."* (Bianca — probabilidad aumentada de 45,X, amniocentesis, resultado falso positivo) (175).

La aceptabilidad de la detección de ACS también está mediada por la rutinización de la NIPT. En varios estudios, las mujeres relatan haber vivido el test como una parte "normal" del seguimiento del embarazo, comparable a otras analíticas, lo que redujo la percepción de que implicaba decisiones complejas éticamente (171,172,175). Esta percepción rutinaria contrasta con la intensidad emocional descrita tras recibir resultados sobre ACS, lo que sugiere una brecha entre expectativas previas y consecuencias reales.

Un subtema relevante es la coexistencia de motivaciones. Aunque muchas mujeres justifican la NIPT por la búsqueda de tranquilidad respecto a anomalías cromosómicas, varios estudios muestran que el conocimiento temprano del sexo fetal es un motivo importante, en algunos casos, el más importante, para realizar la prueba (170,173). Esto contribuye a que la NIPT sea conceptualizada más como una herramienta informativa general que como un cribado con implicaciones éticas específicas sobre discapacidad o diversidad sexual, diluyendo la necesidad de reflexión previa sobre ACS.

Finalmente, algunos estudios coinciden en que la experiencia de las mujeres mejora notablemente cuando existe acceso oportuno a consejo

genético tras un resultado de ACS, especialmente cuando la información se presenta de manera equilibrada, contextualizada y no exclusivamente en términos de déficit o patología (172,175). *"Fue bastante horrible porque [mi obstetra] no sabía nada y no podía darme ninguna información; de repente entré en pánico… todo lo que veía por delante era como un mundo de especialistas, terapeutas y discapacidad… [la consejera genética] simplemente alivió todos mis miedos… estaba aterrorizada por este diagnóstico porque era algo desconocido, hasta que hablé con la consejera genética, que me explicó mejor las cosas y entonces dejó de ser desconocido… y ya no tenía tanto miedo."* (Claire — probabilidad aumentada de 47,XXX, confirmada*)* (175)*.*

### IV.4.3.2. Perspectiva de los profesionales sanitarios

Desde la perspectiva de los profesionales sanitarios, las aneuploidías de cromosomas sexuales representan uno de los aspectos más controvertidos y problemáticos de la expansión de la NIPT (166,171,171,176,177). Algunos profesionales consideran que la expansión de la NIPT a microdeleciones y otras anomalías sexuales, les plantea dudas sobre su aceptabilidad ética, ya que consideran que la cantidad y naturaleza de la información puede ser "demasiada" para las mujeres, con implicaciones para su bienestar emocional y para el bienestar futuro del niño. Esto hace que algunos clínicos no se sientan cómodos ofreciendo estas opciones ampliadas, cuestionando su adecuación y utilidad real en la práctica cotidiana (171).

Las consejeras genéticas entrevistadas por Agatisa *et al.* (166) expresan un apoyo claro al uso de la NIPT para trisomías comunes, pero muestran reservas sustanciales respecto al cribado de ACS en población general. Estas reservas se basan en la combinación de VPP más bajos, limitada utilidad clínica y riesgo de generar ansiedad significativa sin beneficios claros para la salud fetal o neonatal. Varias consejeras describen una sensación de estar "creando preocupación" en lugar de aportar un beneficio tangible.

Los profesionales coinciden en que las ACS son particularmente difíciles de explicar durante el asesoramiento pretest. Las explicaciones sobre penetrancia incompleta, mosaicos, variabilidad fenotípica y posibilidad de diagnósticos incidentales requieren tiempo y habilidades comunicativas avanzadas, recursos que no siempre están disponibles en la práctica clínica habitual. En consecuencia, algunos profesionales perciben que la información transmitida antes de la prueba es

necesariamente superficial, lo que compromete la calidad del consentimiento informado.

Los estudios que incluyen obstetras y otros/as clínicos/as no especializados/as en genética muestran que muchos se sienten inseguros/as o insuficientemente formados/as para comunicar resultados de ACS, especialmente cuando estos son inciertos o potencialmente falsos positivos (176). Esta inseguridad se acentúa cuando el/la profesional debe abordar preguntas relacionadas con fertilidad futura, desarrollo cognitivo, identidad de género o sexualidad del bebe, temas que emergen con frecuencia tras los resultados de ACS (167). Al mismo tiempo, expresan incomodidad ética con el uso de la prueba principalmente para conocer el sexo fetal, pero reconocen que, por respeto a la autonomía, siguen ofreciéndola incluso cuando la motivación principal de la paciente no es la detección de aneuploidías (166,176,179): *"La mayoría de mis pacientes que solicitan la prueba no saben cómo se llama. Solo saben que es la 'prueba del sexo'. Eso es lo que piden."* (Participante 14 (166). En otros estudios, algunos profesionales consideran poco aceptable, desde el punto de vista ético y clínico, ofrecer las extensiones de la prueba a cromosomas sexuales, con alto riesgo de FP o escasa utilidad clínica, especialmente si se financian con fondos públicos (179).

En estudios comparativos internacionales, los/as profesionales coinciden en la importancia de la elección informada, pero difieren en cómo llevarla a la práctica. En Inglaterra, se enfatiza un enfoque ético basado en la no directividad y donde el profesional se percibe como facilitador en la toma de decisiones, apoyando a las mujeres para que tomen decisiones alineadas con sus valores y preferencias, mientras que en Francia se prioriza un enfoque procedimental centrado en el consentimiento formal y la estandarización de la información (177).

## IV.4.3.3. Factibilidad

**Integración organizativa y modelos de implementación**

El informe del estudio cualitativo de *Health Quality Ontario* (172) y el estudio cualitativo asociado de Burgess *et al.* (171) describen la implementación de la NIPT en Ontario como una prueba de segunda línea financiada públicamente para gestantes con alto riesgo tras cribado convencional. Desde el punto de vista organizativo, los autores señalan que la prueba se ha integrado con éxito en la infraestructura existente mediante criterios claros de elegibilidad, formularios estandarizados y

contratos con laboratorios específicos. Los tiempos de respuesta (9–10 días) y las tasas bajas de fallo técnico respaldan la factibilidad operativa, siempre que el uso se limite a subpoblaciones definidas (171,172).

En Italia, el estudio cualitativo de Sesa *et al.* (179) muestra un consenso amplio entre profesionales y decisores a favor de una implementación uniforme, centralizada y principalmente contingente dentro del sistema público. Los autores señalan que el sistema actual de cribado podría incorporar la NIPT con "algunos ajustes", lo que indica buena factibilidad técnica. Entre los facilitadores identificados destacan la compatibilidad de la NIPT con la cultura italiana de cribado prenatal y su potencial para mejorar la calidad del cuidado.

No obstante, los mismos autores señalan barreras estructurales importantes: regionalización sanitaria, ausencia de una tarifa en los LEA (Livelli Essenziali di Assistenza, en español: *Niveles Esenciales de Asistencia*) y una oferta privada dominante que responde a lógicas comerciales, factores que dificultan una implementación pública equitativa (179).

En contextos fuera de Europa, Haidar *et al.* (180) analizan la implementación de la NIPT en Líbano y Quebec. Aunque los profesionales consideran la prueba técnicamente viable y clínicamente relevante, los autores identifican barreras organizativas relacionadas con la falta de financiación pública, la desigual disponibilidad de cribado previo y la capacidad limitada de los servicios de genética para absorber la demanda, especialmente cuando se incluyen ACS y microdeleciones.

En Australia, McKinn *et al.* (176) describen un modelo altamente fragmentado y privatizado, con múltiples proveedores ofreciendo paneles ampliados. Los/as profesionales entrevistados/as destacan la ausencia de circuitos estandarizados y la dificultad de coordinar NIPT, cribado bioquímico y seguimiento genético. Un médico de familia señalaba: *"Los médicos de atención primaria necesitan formación y orientaciones claras, así como guías definidas… está fuertemente promocionada entre los médicos de familia, lo que conduce a malentendidos"* (176).

Este contexto se asocia a una mayor complejidad en el manejo de resultados de ACS, debido a la falta de vías claras de derivación y al peso de la información promovida por proveedores del sector privado.

El trabajo cualitativo de Lewit-Mendes *et al.* (175) añade que, en este entorno australiano, muchas mujeres llegan a consejo genético tras recibir un resultado de "*increased chance*" para ACS sin haber sido preparadas previamente, lo que pone de manifiesto limitaciones importantes en la factibilidad organizativa del modelo actual. Las autoras concluyen que la rutinización del proceso compromete la toma de decisiones informadas.

En Estados Unidos, los estudios de Agatisa *et al.* (165,166) y Owen & Allen Ratliff (170) muestran que la NIPT se ofrece de forma muy rutinaria en la atención prenatal. Las participantes relatan que los resultados suelen comunicarse por teléfono con mensajes simplificados. Una mujer entrevistada por Agatisa *et al.* (165) explicaba: *"Me llamaron por teléfono y simplemente dijeron: 'todo está bien'… lo único que entendí, en esencia, fue que el resultado era negativo".*

**Formación profesional, tiempo y cargas asistenciales**

La falta de formación específica y de tiempo clínico se repite como una barrera clave para la factibilidad en múltiples contextos. En su estudio con consejeras genéticas, Agatisa *et al.* (166) describen que muchas mujeres presentan baja alfabetización genética y que explicar adecuadamente la naturaleza del cribado con la NIPT, especialmente para ACS y microdeleciones, requiere más tiempo del disponible.

En Australia, McKinn *et al.* (176) documentan que obstetras y médicos/as de familia se sienten poco preparados para manejar resultados complejos. Un médico de familia señalaba: *"Toda la formación que he recibido ha sido sobre las trisomías… todo lo demás lo han metido en el saco del consejo genético, cuando no es así. Ahora está en nuestro saco."*

Burzynski *et al.* (167) muestran que el consejo genético se ha convertido en práctica rutinaria cuando se refiere a ACS, pero los consejeros se sienten poco preparados para abordar preguntas sobre sexo, género y orientación sexua: el 83% expresa deseo de más formación específica para responder a estas cuestiones "para minimizar sesgos y apoyar la toma de decisiones informada.

## IV.4.3.4. Equidad en el acceso

**Desigualdad socioeconómica**

La equidad emerge de forma consistente como una cuestión crítica. En Ontario, *Health Quality Ontario* (172) y Burgess *et al.* (171) señalan que la financiación pública restringida a gestantes de alto riesgo constituye una barrera clara para mujeres de riesgo promedio: "*El coste es una de las principales barreras para acceder a la prueba en personas con riesgo promedio.*" (172).

En los Países Bajos, el estudio ético de Kater-Kuipers *et al.* (178) identifica el copago como una barrera que afecta a mujeres con menor nivel socioeconómico. Un profesional afirmaba: *"Hay muchas personas*

*para las que 165 € es mucho dinero, dinero con el que se podría comprar mucha ropa de bebé."* (178). Se argumenta que, si solo las mujeres de alto riesgo o con capacidad de pago acceden a un NIPT de mayor alcance, se generan diferencias injustas en la información disponible y en las opciones reproductivas. Además, se menciona que la baja alfabetización en salud y menor nivel educativo también pueden limitar la capacidad de algunas mujeres para beneficiarse plenamente de la NIPT, lo que se considera un problema de desigualdad. Este estudio concluye que, desde la perspectiva ética de la justicia, la NIPT debería ofrecerse idealmente a todas las gestantes, preferentemente sin coste o con un coste muy reducido, y acompañado de estrategias educativas que reduzcan las desigualdades en comprensión y uso de la prueba.

En Líbano y Quebec, Haidar *et al.* (180) describen que el coste obliga a algunas mujeres a optar por pruebas invasivas financiadas en lugar de la NIPT: *"Tienen que poner en riesgo su embarazo haciéndose una prueba invasiva… es lo más difícil a lo que nos enfrentamos"* (profesional, Quebec).

En Australia, los estudios de Bowman-Smart *et al.* (173–175) muestran que la NIPT es mayoritariamente utilizada por mujeres de alto nivel educativo e ingresos elevados, lo que sugiere una exclusión de grupos más desfavorecidos, especialmente relevante cuando el alcance de la NIPT incluye ACS y requiere seguimiento especializado.

**Desigualdades territoriales y de alfabetización sanitaria**

En Italia, Sesa *et al.* (179) describen marcadas diferencias interregionales en el acceso a la NIPT pública. Un entrevistado señalaba: *"Un problema fundamental es el del acceso desigual… solo quienes pueden permitírselo tienen acceso".*

En Reino Unido y Francia, el estudio comparativo de Bowman-Smart *et al.* (177) muestra que, aunque el acceso básico al cribado es amplio, existen desigualdades en la calidad de la información, especialmente para mujeres con barreras lingüísticas o baja alfabetización en salud. Inglaterra dispone de materiales adaptados y traducciones; Francia depende más de la comunicación oral, lo que introduce variabilidad según las competencias que pueda tener el/la profesional.

## IV.4.3.5. Cuestiones éticas relevantes para la evaluación de la NIPT

### Autonomía, consentimiento informado y rutinización

Varios estudios coinciden en que la expansión de la NIPT ha favorecido su rutinización, poniendo en riesgo la autonomía informada. En su estudio, Lewit-Mendes *et al.* (175) recogen testimonios claros de arrepentimiento decisional tras resultados de ACS: *"En realidad no entendí bien las consecuencias… simplemente seguí adelante con la prueba basándome en el consejo de mi obstetra, algo de lo que luego me arrepentí".*

De forma similar, Burgess *et al.* (171) y Health Quality Ontario (172) advierten que la rutinización puede generar ansiedad innecesaria cuando surgen resultados complejos.

El marco ético desarrollado por Kater-Kuipers *et al.* (182) enfatiza que muchas decisiones no son plenamente informadas y propone cuatro pilares normativos: autonomía, proporcionalidad, justicia y consideraciones sociales. En el plano ético, se destaca que el objetivo legítimo del cribado prenatal es promover la autonomía reproductiva mediante elecciones informadas, no reducir la incidencia de discapacidad ni maximizar interrupciones del embarazo. Los/as profesionales comparten esta visión, pero expresan preocupación porque muchas mujeres no alcanzan una elección plenamente informada, lo que pone en riesgo la autonomía, lo cual requiere mejorar el asesoramiento previo a la prueba.

### Alcance de la prueba y límites morales

Respecto al alcance del cribado, Bowman-Smart *et al.* (173) muestran que las mujeres apoyan NIPT para condiciones médicas graves, pero expresan reservas ante la expansión excesiva. Una participante señalaba: *"Demasiadas pruebas pueden ser peligrosas. ¿Cuánta información genética deberíamos tener sobre un niño o una niña por nacer?".*

En Italia, Sesa *et al.* (179) recogen preocupaciones explícitas sobre la inclusión rutinaria de ACS en el sistema público: *"En el caso de las aneuploidías de los cromosomas sexuales… no son condiciones incompatibles con la vida y generan muchos falsos positivos".*

**Discapacidad, estigma y normas de sexo/género**

Se mencionan también temores de presión social o clínica para realizar la prueba y para interrumpir embarazos afectados, lo que se vincula con actitudes eugenésicas (prácticas, discursos o efectos sociales que favorecen la selección de determinados rasgos o condiciones humanas y la exclusión de otras) y posible estigmatización y discriminación hacia personas con discapacidad y sus familias (172). En concreto los estudios de Haidar *et al.* (180), Gammon *et al.* (168) y Owen & Allen Ratliff (184) señalan preocupaciones sobre la presión social hacia la evitación de la discapacidad y la medicalización de la diversidad. Una mujer describía en Gammon *et al.* (168): *"Empecé a desconectarme del bebé… sufrí mucho, aunque después todo salió bien."*

En relación con ACS, Burzynski *et al.* (167) documentan preguntas parentales cargadas de estigma *("¿Será una niña normal?"*), y destacan la necesidad de consejo que aborde explícitamente pautas de género y sexualidad para evitar reforzar discursos estigmatizantes y patologizantes.

# IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

A continuación, se enumeran las diferentes necesidades de investigación y conjuntos de medidas de resultado estándares identificadas a través de las diferentes fuentes de información consultadas. Las necesidades están clasificadas según su temática y fuente de información.

## IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación

En la base de datos de la JLA no se identificó ningún estudio específico que priorice directamente las necesidades de investigación en relación con el cribado prenatal de aneuploidías.

Tampoco se han identificado áresas de incertidumbre en el proceso de evaluación de efectividad, seguridad, coste-efectividad y lde los aspectos éticos, sociales y organizativos.

## IV.5.2. Medidas de resultados estándares

En la base de datos COMET no se identificaron conjuntos de medidas de resultado específicas para el cribado prenatal no invasivo mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías, aunque sí se localizó un estudio centrado en el cribado genético reproductivo (185). Este tipo de cribado está orientado principalmente a la detección de portadores de enfermedades genéticas recesivas o ligadas al cromosoma X antes o durante las primeras fases del embarazo, siendo algunos de utilidad algunos de los dominios de resultado identificados para abordar aspectos psicológicos, clínicos y de toma de decisiones relevantes en el contexto del cribado prenatal de aneuploidías. En este trabajo se desarrolló un conjunto de 19 dominios:

- resultados psicológicos;
- conocimiento y comprensión;
- decisiones reproductivas;
- aceptabilidad y satisfacción;
- autonomía y empoderamiento reproductivo;
- resultados clínicos;
- utilidad percibida del cribado;
- consecuencias sociales y éticas;
- resultados del asesoramiento genético;
- coste-efectividad y uso de recursos sanitarios;
- comunicación de resultados;
- equidad en el acceso;
- impacto en la dinámica de pareja;
- calidad de vida;
- apoyo familiar y social;
- experiencias con los servicios de salud;
- percepción de estigmatización;
- confianza en los profesionales y en el sistema;
- impacto a largo plazo en la planificación reproductiva.

No se encontraron estudios de medidas de resultado en la base de datos ICHOM.

# V. Discusión

El objetivo del presente informe era revisar la literatura científica sobre los efectos de la incorporación de la prueba prenatal no invasiva mediante análisis de ADN fetal en sangre materna (NIPT) como prueba universal en la detección de las trisomías comunes (21, 18 y 13) y además de las aneuploidías de cromosomas sexuales (ACS).

Un informe anterior, elaborado dentro de RedETS por el SESCS en 2016, evaluó la validez y coste-efectividad de la prueba NIPT contingente frente a cribado prenatal habitual (cribado combinado de primer trimestre) solamente de las trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13 (18). A partir de la RS de la evidencia sobre la validez de la NIPT, se estableció la sensibilidad para la detección de T21, T18 y T13 en 94,5%, 89,77% y 61,47%, respectivamente, y especificidad en más de 99%, destacando que en mujeres de riesgo alto se obtienen mejores estimaciones. La evaluación económica de novo determinó que la NIPT contingente en comparación con el cribado combinado tiene un menor coste para el SNS pero también una menor efectividad en términos de casos detectados, aunque se consiguió una reducción del número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas. La recomendación fue introducir la NIPT como prueba contingente en mujeres de alto riesgo de trisomía fetal. Hoy en día, este escenario es la práctica habitual en España.

El presente informe amplía la posible aplicación de la NIPT a todas las mujeres independientemente del nivel de riesgo de aneuploidías (NIPT universal), y a nuevas aneuploidías cribadas (cromosomas sexuales).

## V.1. Efectividad y seguridad

Se realizó una RS de estudios primarios cuyos resultados aportan evidencia específica y actualizada tanto sobre el cribado universal de las aneuploidías de los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, como sobre el cribado contingente de las ACS.

Nuestros hallazgos muestran que el cribado prenatal con NIPT presenta una elevada precisión diagnóstica para la detección de las trisomías 21, 18, 13, así como para las ACS, en consonancia con lo descrito en RS previas realizadas en poblaciones no seleccionadas o de riesgo medio (181,186–192). No obstante, a diferencia de la literatura previa (181,186–188,190), en la que la precisión diagnóstica suele ser mayor para la trisomía 21, seguida de la trisomía 18, y algo inferior para

la T13 y las ACS, nuestros resultados muestran un rendimiento diagnóstico similar entre los distintos tipos de aneuploidías evaluadas.

Aunque la especificidad del cribado de las aneuploidías mediante NIPT fue alta en todos los escenarios evaluados, el VPP mostró una variabilidad considerable, especialmente para las aneuploidías menos frecuentes, como la T13y las ACS, en línea con la literatura previa (181). Este hallazgo es coherente con el hecho de que el VPP depende en gran medida de la prevalencia de la condición, que es baja en la población general. En este contexto, pequeñas variaciones en el número de VP o FP pueden tener un impacto relevante en las estimaciones del VPP.

La evidencia disponible sobre el rendimiento de la NIPT para las ACS es más limitada que para las trisomías autosómicas. Estudios previos en poblaciones de alto riesgo ya habían señalado una menor precisión para estas anomalías en comparación con las trisomías 21, 18, 13 (181,189,192). Nuestros resultados confirman esta tendencia, mostrando una mayor tasa de falsos positivos en el cribado universal de ACS, lo que refuerza la necesidad de un adecuado asesoramiento genético previo y posterior a la prueba.

En cuanto a los métodos analíticos, en línea con la literatura previa (190), no se identificaron diferencias sustanciales en el rendimiento diagnóstico entre las principales estrategias de análisis del ADN libre circulante (MPS, Shallow WGS u otras estrategias). Este hallazgo es coherente con nuestros resultados, ya que la mayoría de los estudios incluidos emplearon técnicas de MPS, lo que aporta una cierta homogeneidad metodológica al conjunto de la evidencia. Aun así, los resultados obtenidos con plataformas o pruebas específicas pueden no ser completamente generalizables a todos los contextos sanitarios, especialmente cuando la disponibilidad de determinadas pruebas es limitada a nivel local. Del mismo modo, tampoco se observaron cambios relevantes en el rendimiento diagnóstico al comparar gestación única frente a gestación única y múltiple, ni según la definición del riesgo de la población incluida en el cribado universal (población general, mixta o de bajo riesgo). En consecuencia, aunque los resultados sugieren un rendimiento consistente del cribado de las aneuploidías mediante análisis del ADN libre circulante en sangre materna en distintos contextos clínicos, la evidencia disponible no permite descartar diferencias relevantes en subgrupos específicos, lo que refuerza la necesidad de mantener una interpretación cautelosa de la prueba y de contextualizar sus resultados en la práctica clínica.

En esta revisión se aceptaron distintos estándares de referencia para la confirmación diagnóstica, incluyendo pruebas invasivas prenatales

(amniocentesis o BVC, con técnicas de análisis de muestras fetales como el análisis del cariotipo, microarray, QF-PCR o FISH), análisis citogenéticos posnatales y seguimiento clínico neonatal. Si bien el seguimiento posnatal puede ser menos preciso que el cariotipo fetal, su inclusión resulta adecuada en el contexto de cribado poblacional, donde no sería ético ni factible realizar pruebas invasivas a todas las gestantes. Como consecuencia, los estudios incluidos emplearon diferentes métodos de verificación diagnóstica y, en algunos casos, se utilizaron varios métodos dentro de la misma cohorte. Además, la información sobre el método utilizado no siempre se informó de forma desagregada para cada caso o resultado, lo que limita la posibilidad de evaluar el impacto del método de verificación en las estimaciones de precisión diagnóstica.

Asimismo, es probable que el número real de gestaciones afectadas esté infraestimado, dado que algunas aneuploidías se asocian a un mayor riesgo de pérdida gestacional espontánea (20), un desenlace que no siempre fue recogido de forma sistemática en los estudios incluidos. Además, algunos trabajos excluyeron del análisis los casos con resultados fallidos de la NIPT o no informaron adecuadamente sobre el estado cromosómico final de estos fetos.

En conjunto, aunque la NIPT muestra un rendimiento diagnóstico elevado para la detección de aneuploidías comunes, la certeza global de la evidencia es baja o muy baja en varios escenarios. Esta valoración se debe principalmente al riesgo de sesgo, a la heterogeneidad metodológica entre los estudios y a que la evidencia disponible se basa exclusivamente en estudios de rendimiento diagnóstico, utilizando medidas subrogadas de beneficio y riesgo (sensibilidad, especificidad, resultados FP y FN), sin aportar información directa sobre desenlaces clínicamente relevantes para las gestantes o los recién nacidos. Asimismo, como se comentó previamente, se aceptaron distintos estándares de referencia para la confirmación diagnóstica. Esta variabilidad en los métodos de verificación introduce incertidumbre adicional y contribuye a la heterogeneidad. Adicionalmente, a pesar de haber excluido estudios con tamaños muestrales muy reducidos, el test de asimetría de Deeks mostró indicios de posible sesgo de publicación o efectos de pequeño estudio en el cribado de la T13y en la NIPT contingente de ACS. Este hallazgo, probablemente influido en parte por la extrema rareza de estas condiciones y la consiguiente escasez de casos, justificó una degradación adicional de la certeza de la evidencia por posible sesgo de publicación.

En este contexto, los resultados refuerzan la necesidad de interpretar la NIPT como una prueba de cribado y no diagnóstica, así como de mantener protocolos claros de confirmación invasiva y de asesoramiento genético, especialmente en el marco del cribado universal. En consonancia con la evidencia previa, los estudios coinciden en que la NIPT maximiza su utilidad cuando se emplea como herramienta de cribado y no como prueba diagnóstica aislada, de modo que todo resultado positivo debe ser confirmado mediante una prueba diagnóstica invasiva, como la amniocentesis o la BVC.

# V.2. Coste-efectividad

**Revisión sistemática de la evidencia sobre evaluaciones económicas**

La evidencia proveniente de las evaluaciones económicas publicadas desde 2016, que abarcan Canadá, Francia y Bélgica, sugiere consistentemente que la implementación de la NIPT como prueba universal, aunque detecta el mayor número de casos de trisomías, se asocia con un aumento considerable en el coste total del programa de cribado. Esto resulta en una alta RCEI (en estos casos el coste por caso adicional detectado) y hace que la opción universal sea, en general, ineficiente en el rango de precios reportado. Además, la aplicación universal de la NIPT a todas las mujeres embarazadas conlleva más casos de pérdidas fetales relacionadas con los procedimientos invasivos que la estrategia de NIPT contingente al cribado combinado.

La conclusión económica depende críticamente del precio de la prueba. Diferentes evaluaciones económicas de Canadá y Francia demostraron cómo mejora la RCEI al disminuir el precio de la prueba (19,160,164), aunque nunca se igualaba con la estrategia de NIPT contingente.

En cuanto a la inclusión de otras aneuploidías cribadas, como las ACS o microdeleciones, los análisis canadienses (19,162) destacaron que expandir el cribado con NIPT universal a estas condiciones aumentaría el coste total del programa, pero al mismo tiempo mejoraría la RCEI de la estrategia universal al detectar un mayor número de anomalías por un coste marginal en la prueba. Los resultados que incluyen otras aneuploidías se consideran menos robustos y deben interpretarse con cautela, ya que la evidencia de la prevalencia y la precisión de la NIPT para estas condiciones en la población de riesgo promedio es escasa. Además, la expansión de la NIPT universal a otras condiciones conlleva la preocupación ética de que un resultado positivo pueda llevar a la

interrupción de embarazos para condiciones que tienen un impacto menor sobre la persona afectada (162).

En noviembre de 2025 fue publicada una nueva evaluación económica realizada para el contexto de Países Bajos (193), que por su fecha de publicación no pudo ser incluida en la RS del presente informe. Este estudio confirma que la NIPT universal en comparación con el cribado combinado de primer trimestre detecta más casos de aneuploidías y evita pruebas invasivas innecesarias, pero a un coste elevado. Además los autores observaron una mejora en la RCEI si se amplía el número de aneuploidías cribadas, aunque el estudio no incluyó ACS.

La evidencia económica tiene sus limitaciones. La medida de resultados en la mayoría de los estudios es el coste por caso adicional detectado y no un coste incremental por AVAC. Se considera que los AVAC no son una medida de efectividad factible ni apropiada para evaluar el cribado prenatal, debido a la dificultad de comparar éticamente los resultados de salud de un recién nacido afectado versus la terminación del embarazo (19,164). Además, los análisis económicos a menudo se limitan al horizonte temporal del embarazo (desde la semana 12 de gestación hasta el término del embarazo), sin incluir los costes de manejo a largo plazo de los/las niños/as afectados. Esta limitación se adopta debido a consideraciones éticas sobre la valoración de la vida de las personas con anomalías cromosómicas.

Es importante señalar que estos modelos utilizan estructuras de costes, tarifas de reembolso y prácticas clínicas específicas de los países estudiados (Canadá, Francia, Bélgica). Por lo tanto, las conclusiones económicas de los resultados de coste-efectividad no son directamente aplicables a España sin una adaptación detallada a los costes locales y a la organización de su sistema sanitario.

### Evaluación económica *de novo*

Por estas razones se desarrolló una evaluación económica *de novo* para España. Dado que se plantean distintas estrategias en relación con el uso de la NIPT para la detección de anomalías cromosómicas, específicamente aneuploidías autosómicas (cromosomas 21, 18 y 13) y sexuales (cromosomas sexuales), se diseñaron cuatro árboles de decisión que permitieron comparar los costes y resultados del cribado prenatal actual (NIPT contingente a cribado combinado de primer trimestre) y de tres alternativas de cribado con NIPT, desde la perspectiva del SNS.

Nuestra evaluación encontró que todas las estrategias evaluadas detectarían correctamente más aneuploidías que el cribado prenatal actual (cribado contingente básico – CCB), aunque a un mayor coste, situándose la RCEI, es decir, el coste por caso adicional correctamente diagnósticado, en 2568 € (cribado contingente extendido - CCE), 119 588 € (cribado universal básico - CUB) y 72 661 € (cribado universal extendido - CUE). En términos de número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas, todas las alternativas evaluadas presentan cifras mayores respecto al cribado actual - CCB. Esto se debe a que el resto de estrategias, en comparación con el CCB, conlleva un mayor número de mujeres embarazadas a las que se les recomienda la prueba invasiva, ya sea porque se amplía el número de mujeres cribadas (cribados *universales)*, o porque se amplía el número de anomalías a detectar. Estas dos situaciones dan lugar a un mayor número de pruebas invasivas realizadas y, por tanto, a un mayor número de pérdidas fetales asociadas. Nuestros resultados están en línea con la evidencia identificada en la RS de evaluaciones económicas.

A pesar de que el modelo económico siguió las recomendaciones metodológicas establecidas (39,194), el análisis cuenta con algunas limitaciones. La primera de ellas, y común a todos los modelos matemáticos, es que se trata de una simplificación de la realidad que no hace posible representar toda la variabilidad de la práctica clínica en España. No obstante, se ha tratado de representar las circunstancias más habituales. Por ejemplo, respecto a las técnicas de análisis de las muestras fetales obtenidas en las pruebas invasivas, aunque en la práctica clínica se utilizan de forma variada tanto el análisis del cariotipo como el microarray, el FISH o la QF-PCR, en el caso base se decidió considerar únicamente el análisis del cariotipo, al asumirla como la más comúnmente utilizada, y variar el coste en el análisis de sensibilidad, utilizando el coste de las otras tres técnicas.

En segundo lugar, existen ciertas limitaciones en torno a algunos parámetros como: 1) la probabilidad de aceptar realizarse la prueba invasiva, que procede de Pedrola Vidal *et al.* (48) donde la muestra estudiada no solo incluye a mujeres con alto riesgo en el primer trimestre, aunque estas representan el 78%; 2) la proporción de mujeres que presentan translucencia nucal muy aumentada, que fue estimada a partir de Sánchez-Durán *et al.* (47), donde se incluyen a mujeres en cribado de primer y segundo trimestre, aunque las primeras representan la mayoría (91.8%); 3) la probabilidad de IVE tras recibir un diagnóstico de ACS, ya que el Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV) (51) solo proporciona datos para el síndrome de

Turner (aneuploidía X0), por lo que este valor se asume igual para el resto de ACS; 4) el rendimiento diagnóstico de las pruebas, pues los valores utilizados para la detección de aneuploidías autosómicas (T21, T18, T13) con el cribado combinado y con la NIPT, como prueba contingente, provienen de un único estudio; y 5) los costes unitarios, que pueden no siempre corresponderse con la realidad dado que en la mayoría de los casos se trata de tarifas establecidas por las CC.AA. No obstante, se debe señalar que los valores utilizados en el modelo fueron variados en los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico con el fin de conocer la robustez de los resultados del análisis, y, en general, las variaciones analizadas no afectaron a las conclusiones, confirmando su robustez y consistencia.

Por último, cabe destacar que las estimaciones realizadas se limitaron a un horizonte temporal de corto plazo. Previsiblemente, los costes sanitarios y sociales en el largo plazo, relacionados con alguna de las aneuploidías objeto de diagnóstico en el programa de cribado prenatal en estudio, serían mayores con las estrategias con las que menos aneuploidías se detectaran en la fase prenatal, especialmente si las aneuploidías no diagnosticadas tuvieran grandes perjuicios sobre la salud e independencia de las personas afectadas. No obstante, no se han tenido en cuenta estos costes ya que el objetivo principal de la prueba es funcionar como cribado para contribuir al diagnóstico de las aneuploidías y al consejo genético de los padres, y no determinar necesariamente acciones subsecuentes que escapan al objetivo de la prueba. Esto es, no es objetivo de la prueba evitar nacimientos ni costes futuros de personas nacidas con alguna anomalía cromosómica.

Complementariamente se realizó una estimación del impacto presupuestario que supondría la introducción de las distintas estrategias en la cartera de servicios del SNS. Con cualquiera de las alternativas evaluadas, el coste podría ser superior al que ya se hace frente con el actual programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas, variando entre 87 mil y 79 millones de euros adicionales, dependiendo de la estrategia a adoptar.

## V.3. Consideraciones éticas

La síntesis cualitativa de 16 estudios pone de manifiesto que la NIPT es ampliamente aceptada y percibida como una tecnología valiosa dentro del cribado prenatal actual, tanto por mujeres gestantes como por profesionales sanitarios. Sin embargo, los resultados muestran que la incorporación de las ACS transforma sustancialmente las implicaciones

éticas, legales, organizativas y sociales de la prueba, generando desafíos que no son equivalentes a los observados en el cribado de trisomías más comunes (T21, T18 y T13) (165,175,183).

**Aceptabilidad**

Desde la perspectiva de las mujeres embarazadas y quienes han dado a luz recientemente, la NIPT se percibe como una prueba segura, precisa y tranquilizadora (172,173,184). No obstante, cuando se analizan específicamente las ACS, la aceptabilidad se vuelve más ambigua. Las mujeres suelen tener escaso conocimiento previo sobre estas condiciones y dificultades para interpretar el significado clínico y vital de un resultado positivo, especialmente debido a la variabilidad fenotípica o de expresividad incierta (165,168,175). Esta ambivalencia se ve exacerbada por la rutinización de la NIPT, que conduce a que muchas mujeres acepten la prueba sin anticipar la posibilidad de resultados complejos o inciertos, particularmente para ACS. La coexistencia de diferente tipo de motivaciones, con el conocimiento temprano del sexo fetal, contribuyen a diluir la reflexión previa sobre las implicaciones éticas y emocionales del cribado ampliado (166,184). Los resultados muestran que una parte del malestar, ansiedad y arrepentimiento decisional documentados se concentra en mujeres que reciben resultados de alto riesgo o falsos positivos para ACS (168,175).

Desde la perspectiva de los/las profesionales sanitarios/as, la aceptabilidad de la NIPT para ACS es más crítica que para las trisomías más comunes. Consejeras genéticas, obstetras y otros clínicos destacan la baja validez predictiva para algunas ACS y el riesgo de falsos positivos, así como el riesgo de generar daños psicosociales desproporcionados. Esta tensión coloca a los profesionales en una posición ética compleja, entre el respeto a la autonomía de las mujeres y la preocupación por ofrecer información que puede ser difícil de contextualizar y asimilar (166,167).

**Factibilidad**

Los resultados muestran que la NIPT es técnicamente factible y se integra con relativa facilidad en sistemas sanitarios diversos, especialmente cuando se utiliza como prueba contingente (171,172,179). No obstante, la factibilidad organizativa se ve comprometida de manera significativa cuando se incluyen ACS en el alcance del cribado.

La detección de ACS incrementa la complejidad de los circuitos asistenciales, al generar una mayor proporción de resultados inciertos, la

necesidad de consejo pre y post-test más intensiva, y más derivaciones a genética clínica y otras especialidades (166,175,183). Los estudios coinciden en que los sistemas sanitarios analizados no cuentan con recursos suficientes, especialmente en términos de tiempo clínico, personal especializado y formación genética de profesionales no expertos (166,171,177).

Esta debilidad organizativa se acentúa en contextos donde la implementación de la NIPT está fuertemente impulsada por el sector privado y la industria, con múltiples proveedores, paneles (alcance) ampliados poco regulados y materiales de información heterogéneos (179,180,183). La ausencia de circuitos estandarizados y de criterios claros sobre el alcance de la prueba dificulta la gestión adecuada de los resultados de ACS y traslada una carga significativa, clínica, emocional y ética a las mujeres y a profesionales sanitarios quienes deben acompañarlas en este proceso (166,171).

### Equidad

La equidad emerge como un eje crítico en todos los contextos analizados. Los modelos basados en copago, financiación restringida por nivel de riesgo o provisión privada generan desigualdades en el acceso a la NIPT y, de forma aún más marcada, al manejo adecuado de resultados de ACS (172,180,183). Las mujeres con mayor nivel socioeconómico, educativo o con mejor cobertura sanitaria tienen más probabilidades de acceder a paneles ampliados, a consejo genético especializado y a pruebas confirmatorias (173,182).

Asimismo, las desigualdades territoriales, la regionalización de los servicios, las barreras lingüísticas y la baja alfabetización en salud amplifican estas brechas. Cuando el cribado de ACS se ofrece sin garantizar una información comprensible y apoyos adecuados, existe el riesgo de que solo determinadas mujeres puedan ejercer de forma efectiva su autonomía reproductiva, mientras que otras queden excluidas o expuestas a daños evitables (172,182).

### Cuestiones éticas

Los estudios analizados coinciden en que la expansión de la NIPT hacia las ACS plantea cuestiones éticas específicas que van más allá de las ya debatidas para el cribado de trisomías 21, 18 y 13 (165,183,184). En particular, se cuestiona el equilibrio beneficio–daño del cribado de condiciones que no son incompatibles con la vida, que presentan fenotipos variables y cuya detección prenatal no conduce necesariamente

a decisiones reproductivas claras ni a intervenciones clínicas precoces (172,182).

La rutinización de la prueba compromete el consentimiento informado, al reducir la percepción de elección y aumentar la presión implícita a realizar la prueba (168,175). Además, la detección prenatal de las ACS se entrecruza con normas sociales sobre sexo, género, fertilidad y discapacidad, que conllevan el riesgo de reforzar estigmas y visiones patologizantes de la diversidad física y cognitiva (167,172,184).

Los marcos éticos propuestos en los estudios incluidos enfatizan la necesidad de fijar límites claros al alcance del cribado, la garantía de una autonomía reproductiva real (no solo formal), el respeto a los derechos del futuro/a niño/a y la justicia distributiva en el acceso a este tipo de cribados (177,180,182).

## V.4. Consideraciones finales

La evaluación realizada en el presente informe permite contextualizar la posible expansión del cribado prenatal en el SNS de España, donde la práctica vigente es la NIPT contingente para trisomías 21, 18 y 13. Si bien la estrategia de NIPT universal maximiza la tasa de detección de aneuploidías, su implementación en el SNS bajo las condiciones de costes actuales resulta costosa. Además, el modelo universal conlleva un aumento en el número de pérdidas fetales asociadas a procedimientos invasivos, dado que al cribar a toda la población gestante (incluyendo las de bajo riesgo a priori), aumenta el volumen absoluto de falsos positivos que requieren confirmación.

La inclusión de las ACS en el cribado plantea un escenario complejo. Desde el punto de vista económico, la estrategia de cribado contingente extendido (añadir ACS al modelo actual) presenta la RCEI más favorable entre las nuevas alternativas. Sin embargo, la validez clínica para estas condiciones es inferior a la de las trisomías autosómicas, con un VPP variable y dependiente de la baja prevalencia, lo que incrementa la tasa de falsos positivos.

Desde una perspectiva ética y organizativa, las ACS introducen otros desafíos. La variabilidad fenotípica de estas condiciones y su menor impacto clínico comparado con las T21, T18 y T13 dificultan el asesoramiento genético y la toma de decisiones reproductivas informadas. Existe una preocupación sobre la "rutinización" del consentimiento, donde las gestantes podrían aceptar el cribado ampliado sin comprender plenamente las implicaciones de un resultado de alto riesgo para una condición de expresividad incierta.

# V.5. Criterios para la toma de decisiones

Para formular la recomendación sobre la incorporación de la tecnología en la Cartera de Servicios Básicos y Comunes del SNS se cumplimentaron los Criterios para la Toma de Decisiones Estratégicas sobre Implantación de Programas de Cribado Poblacional (195).

Las respuestas formuladas a cada uno de los criterios se basan, fundamentalmente, en los resultados obtenidos en este informe de ETS, derivados de las revisiones sistemáticas de la literatura y del modelo económico desarrollado. Asimismo, para completar la evaluación, se ha recurrido a fuentes secundarias de información que no han sido sistemáticamente recogidas o analizadas, y se ha contado con la información clínica experta proporcionada por la colaboradora de este informe.

Dar respuesta completa a algunos de estos criterios podría exigir una revisión exhaustiva de evidencia adicional o un consenso de expertos; ambos procesos exceden el alcance y los objetivos de este informe de ETS.

**1.¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud?**

Sí. La T21 (síndrome de Down) tiene una prevalencia de 1 de cada 700 nacimientos y asocia trastornos del desarrollo. Las T18 (síndrome de Edwards) y T13 (síndrome de Patau) presentan una prevalencia combinada de 1 por cada 1.800 nacimientos y asocian múltiples malformaciones mayores y alta mortalidad temprana. Las ACS generalmente no suponen un importante problema de salud. Tienen una incidencia de 1 por cada 500 nacimientos, pero muchos casos se quedan sin diagnosticar.

**2.a) ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? b) ¿Se conoce bien la historia natural?**

a) Sí. Las anomalías están bien definidas como la alteración en el número de cromosomas (trisomías o monosomías) por errores en la división celular, y su diagnóstico definitivo se realiza mediante técnicas invasivas para estudio genético.

b) Sí. Se conoce la historia natural y las tasas de supervivencia para las trisomías autosómicas. No obstante, en el caso de las ACS, se subraya

que presentan una expresividad incierta y fenotipos muy variables, lo que dificulta predecir su impacto.

**3.¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para alcanzar el beneficio esperado?**

Sí. El periodo de latencia corresponde al periodo de gestación. El marcador es el ADN libre circulante en la sangre materna, detectable de manera fiable a partir de la semana 10 de gestación, cuyo análisis permite estimar el riesgo de aneuploidías fetales.

La relación entre el marcador y la enfermedad se puede considerar directa, ya que el ADN analizado procedente de la placenta está relacionado con la constitución cromosómica fetal en las aneuploidías estudiadas. La alteración en el número de estos cromosomas es la causa genética directa que provoca las aneuploidías cribadas.

**4.¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas?**

Se desconocen medidas de prevención primaria, dado que las aneuploidías son originadas por errores aleatorios durante la división celular. Sin embargo, existen medidas de prevención secundaria ampliamente implantadas, las cuales consisten en los programas de cribado prenatal (como el cribado combinado del primer trimestre y la NIPT) destinados a la detección precoz de estas anomalías.

**5.¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?**

Sí. La NIPT es una prueba no invasiva, segura y sencilla, ya que requiere únicamente de una extracción de sangre materna. Existen evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios de calidad que ratifican su seguridad. Además, evita el riesgo de pérdida fetal asociado a pruebas diagnósticas invasivas (amniocentesis o biopsia corial) innecesarias. Las medidas para minimizar los riesgos (fundamentalmente psicosociales) incluyen garantizar un consentimiento verdaderamente informado y proveer asesoramiento genético adecuado antes y después de la prueba.

**6.¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?**

Sí, posee alta validez y fiabilidad, aunque su valor predictivo varía. Para el cribado universal, la NIPT muestra una sensibilidad del 98.70% (T21),

98.03% (T18), 99.54% (T13) y 99.78% (ACS), con una especificidad superior al 99,7% en todos los casos. Para la NIPT contingente de ACS, la sensibilidad es del 97,89% y especificidad del 99.52%.

Debido a la baja prevalencia poblacional de estas anomalías, los valores predictivos positivos (VPP) varían considerablemente. En el cribado universal se espera un VPP del 88.68% para T21, 63.85% para T18, 38.07% para T13 y 42,45% para las ACS. En el cribado contingente para las ACS, el VPP estimado es del 28,92%. Por el contrario, los valores predictivos negativos (VPN) alcanzan prácticamente el 100% en todas las condiciones, lo que permite descartar la enfermedad con muy alta fiabilidad ante un resultado negativo.

No se recogió información sobre curvas ROC para determinar puntos de corte de la NIPT con mejor rendimiento, dado que los estudios incluidos evalúan el rendimiento con puntos de corte preestablecidos por los propios laboratorios y fabricantes. Tampoco se recogieron datos sobre el índice kappa de la NIPT.

**7.¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba en la población diana?**

Sí. Los estudios cualitativos muestran que la NIPT para las T21, T18 y T13 es ampliamente aceptada y percibida como segura y tranquilizadora por las gestantes y los profesionales. Sin embargo, la aceptabilidad es más ambivalente y compleja respecto a las ACS, debido al desconocimiento de las mujeres sobre estas condiciones y la dificultad de interpretar resultados positivos, lo que implica necesidad de asesoramiento genético especializado.

**8.¿Son los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar explícitos?**

No aplicable. La NIPT evalúa aneuploidías cromosómicas, no mutaciones.

**9.¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento?**

Sí. Existe el consenso de que la NIPT es exclusivamente una prueba de cribado, no de diagnóstico. Todo resultado positivo debe ser verificado a través de un proceso diagnóstico confirmatorio invasivo (amniocentesis o biopsia corial para estudio genético).

**10.¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico?**

El informe no recoge información sobre tratamientos posnatales curativos. El beneficio clínico principal de la detección precoz durante el periodo de latencia (embarazo) es dotar de información valiosa para realizar un adecuado consejo genético, lo que permite a los progenitores la toma de decisiones reproductivas informadas y la preparación para intervenciones clínicas precoces.

**11.¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?**

La atención sanitaria habitual abarca el proceso de cribado, la confirmación diagnóstica y el manejo especializado posterior, presentando diferencias según el tipo de anomalía:

- Trisomías comunes (21, 18 y 13): La atención sanitaria está implantada en el SNS y dispone de circuitos establecidos. Actualmente se ofrece el CCPT seguido de una NIPT contingente para gestantes con un nivel de riesgo aumentado. Ante un resultado positivo, se ofrece confirmación diagnóstica mediante pruebas invasivas como la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriales, para la realización del estudio genético.
- ACS: Aunque el cribado de ACS se realiza en al menos 9 CC. AA., no existen circuitos asistenciales estandarizados ni vías de derivación claramente definidas.
- Atención sanitaria especializada post-diagnóstico: El sistema sanitario ofrece seguimiento especializado multidisciplinar, incluyendo atención obstétrica especializada, asesoramiento genético y apoyo a la toma de decisiones reproductivas, junto con otros apoyos asistenciales según las necesidades.

¿Existe una valoración sobre sus posibilidades de optimización?

Sí. El presente informe de ETS surge para valorar las posibilidades de optimización del programa de cribado actual mediante la incorporación de la NIPT de forma universal (es decir, como prueba de primera línea para todas las mujeres embarazadas, sin limitarla a la población de alto riesgo) y su extensión para detectar las ACS.

**12.¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?**

Sí. La eficacia se ha medido como el aumento de casos correctamente detectados y la consiguiente reducción de la morbilidad materna y la mortalidad prenatal asociadas, gracias a la disminución de pruebas diagnósticas invasivas innecesarias (amniocentesis o biopsias coriales para estudio genético).

**13.¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?**

Depende de la estrategia de cribado.

Los beneficios se cuantifican exclusivamente mediante medidas intermedias: incremento de casos correctamente detectados y reducción absoluta de pruebas diagnósticas invasivas. Se descartan métricas de carga de enfermedad o AVAC, debido a las controversias éticas que implica valorar la calidad de vida de las personas con anomalías cromosómicas y equiparar éticamente el nacimiento de un niño con discapacidad frente a la interrupción voluntaria del embarazo. Por la misma razón no es posible calcular el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte.

La NIPT universal básica o extendida detectaría más casos (863 y 1086 casos más al año que la estrategia actual, respectivamente), pero al aplicarse a toda la población (incluida la de bajo riesgo) aumenta el volumen absoluto de falsos positivos, lo que derivaría en un mayor número de pruebas invasivas innecesarias (260 y 520 al año, respectivamente, frente a 29 con la estrategia actual) y de pérdidas fetales relacionadas (2.8 y 5.2 al año, respectivamente, frente a 0.6 con la estrategia actual).

La NIPT contingente extendida detectaría 34 casos de ACS al año y conllevaría 58 pruebas invasivas innecesarias (frente a 29 con la estrategia actual), sin prácticamente aumentar pérdidas fetales relacionadas.

Los falsos positivos representan un 13.5% respecto a los verdaderos positivos si se aplica el cribado contingente básico (estrategia actual), pero la proporción asciende a un 23% con el cribado contingente extendido, a un 30% con el cribado universal básico, y a un 62% si se implementa el cribado universal extendido.

**14.¿Cuál es la población diana definida?**

La población diana son las mujeres embarazadas.

**15.¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?**

Sí. Se ha realizado una evaluación económica completa *de novo* para el SNS. Concluye que el cribado universal tiene una alta RCEI (entre 73 000 € (T21, 18, 13 y ACS) y 120 000 € (solo trisomías) por caso adicional detectado en comparación con cribado contingente de trisomías comunes) y supondría un elevado impacto presupuestario anual (77-79 millones de euros adicionales). Por el contrario, la opción más eficiente es el cribado contingente extendido (que incluye T21, 18, 13 y ACS), con una RCEI de 2568 € por caso adicional detectado y un impacto anual neto de 87 000 €.

No se han evaluado en este informe otras intervenciones de salud pública ajenas al ámbito del cribado prenatal.

**16.¿El programa completo es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?**

Desde la perspectiva de los profesionales de la salud, la NIPT para las trisomías comunes cuenta con un apoyo claro y alta aceptabilidad por su mayor precisión y por ser un método no invasivo que reduce riesgos fetales. Los profesionales muestran reservas acerca de la ampliación a ACS debido a menor valor predictivo positivo, la variabilidad fenotípica y riesgo de generar falsos positivos.

El cribado es éticamente aceptable para T21, T18 y T13. Sin embargo, la expansión a ACS plantea algunos conflictos éticos y sociales: genera ansiedad por fenotipos variables o poco impactantes, riesgo de estigmatización de la diversidad genética, dilemas en el proceso de consentimiento informado (riesgo de rutinización de la prueba) y problemas de equidad y desigualdades territoriales.

**17.¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?**

Los resultados principales contemplados para evaluar la tecnología están definidos (número de casos correctamente detectados y número de pruebas invasivas / pérdidas fetales evitadas).

**18.¿Es el programa factible dentro del SNS?**

La factibilidad organizativa y económica varía si se incluye el cribado de las ACS o si se hace universal. El cribado universal tendría gran impacto

presupuestario. Aplicar el cribado contingente incluyendo las ACS es económicamente viable, pero organizativamente exigente, ya que aumenta la necesidad de personal experto en consejo genético pre y post-prueba.

# VI. Conclusiones

**Efectividad y seguridad**

La mejor evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la NIPT procede de 82 estudios de rendimiento diagnóstico, que incluyen un total de 2 254 986 gestantes. Estos estudios evalúan el uso de la NIPT tanto como prueba universal para la detección de aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y sexuales, como prueba contingente para la detección de ACS. A partir de esta evidencia se derivan las siguientes conclusiones:

Cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 21 (Síndrome de Down) (56 estudios)

- La NIPT universal de T21 podría presentar una sensibilidad del 98.70%, lo que implica que 4 de cada 100 000 gestantes con aneuploidía del cromosoma 21 serían clasificadas incorrectamente como no afectadas, y una especificidad del 99.96%, equivalente a 40 de cada 100 000 gestantes sin aneuploidía del cromosoma 21 que serían clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente sometidas a pruebas invasivas de verificación.
- La certeza de la evidencia es baja (calidad de la evidencia: ⨁⨁⨀⨀).

Cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 18 (Síndrome de Edwards) (47 estudios)

- La NIPT universal de T18 podría alcanzar una sensibilidad del 98.03%, lo que supone que 2 de cada 100 000 gestantes con aneuploidía del cromosoma 18 serían clasificadas incorrectamente como no afectadas, y una especificidad del 99.96%, correspondiente a 40 de cada 100 000 gestantes sin aneuploidía del cromosoma 18 que serían clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente sometidas a pruebas invasivas de confirmación.
- La certeza de la evidencia es baja (⨁⨁⨀⨀).

Cribado universal de las aneuploidías en el cromosoma 13 (Síndrome de Patau) (45 estudios)

- La NIPT universal de T13 podría presentar una sensibilidad del 99.54%, lo que implica que 0 de cada 100 000 gestantes con aneuploidía del cromosoma 13 serían clasificadas incorrectamente como no afectadas, y una especificidad del 99.96%, equivalente a 40 de cada 100 000 gestantes sin aneuploidía del cromosoma 13 que serían clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente sometidas a una prueba invasiva de confirmación.
- No obstante, la evidencia es muy incierta (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).

Cribado universal de las ACS (30 estudios)

- La NIPT universal de las ACS podría presentar una sensibilidad del 99.78%, lo que supone que 1 de cada 100 000 gestantes con ACS sería clasificada incorrectamente como no afectada, y una especificidad del 99.73%, correspondiente a 269 de cada 100 000 gestantes sin ACS que serían clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente sometidas a pruebas invasivas de confirmación.
- La certeza de la evidencia es baja (⊕⊕⊖⊖).

Cribado contingente de las ACS (14 estudios)

- La NIPT contingente de las ACS podría alcanzar una sensibilidad del 97.89%, lo que implica que 17 de cada 100 000 gestantes con ACS serían clasificadas incorrectamente como no afectadas, y una especificidad del 97.89%, equivalente a 476 de cada 100 000 gestantes sin ACS que serían clasificadas incorrectamente como afectadas y potencialmente sometidas a pruebas invasivas de confirmación.
- No obstante, la evidencia es muy incierta (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).

**Coste-efectividad**

La evidencia sobre el coste-efectividad de la NIPT procede de 7 evaluaciones económicas. A partir de esta evidencia se derivan las siguientes conclusiones:

- NIPT universal de las aneuploidías en cromosomas 21, 18 y 13, en comparación con NIPT contingente, detecta más casos, pero a un coste elevado, por lo que la estrategia universal no resulta coste-efectiva en la mayoría de los estudios publicados. Además,

la estrategia universal conlleva más pérdidas fetales relacionadas con los procedimientos invasivos que la NIPT contingente.

- La ampliación de las aneuploidías cribadas a las ACS, dentro de la estrategia de la NIPT universal, resulta en una mejora de la ratio de coste-efectividad incremental sin llegar a ser la estrategia óptima en comparación con la NIPT contingente. No hay evidencia sobre la ampliación a las ACS dentro de la estrategia de la NIPT contingente.
- Los resultados de coste-efectividad del cribado universal dependen en gran medida del coste de la NIPT, el grado de participación de las mujeres embarazadas en el programa del cribado y del rendimiento de las pruebas de cribado.

La nueva evaluación económica realizada para este informe evaluó tres alternativas de cribado mediante NIPT (contingente extendido, universal básico y universal extendido) en comparación con el programa de cribado prenatal actual (NIPT contingente básico) en España (estrategias extendidas incluyen ACS):

- Las tres estrategias detectan un mayor número de aneuploidías que el cribado actual: en un año, el cribado contingente extendido detectaría 34 casos más, el cribado universal básico 649 casos más y el cribado universal extendido 1086 casos más que el cribado contingente básico.
- Las tres estrategias tienen un mayor coste que el cribado actual. El cribado contingente extendido tiene la mejor ratio de coste-efectividad (2568 € por caso adicional correctamente detectado). Las ratios de las estrategias universales ascienden a 120 000 € (básica) y 73 000 € (extendida) por caso detectado.
- En término de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas, las tres estrategias evaluadas producen un mayor número de pérdidas que la estrategia de cribado actual.
- Los resultados de coste-efectividad son sensibles al coste de la NIPT y a su rendimiento diagnóstico.

El impacto presupuestario neto anual puede variar entre 87 mil (NIPT contingente extendido) y 78-79 millones (NIPT universal básico o extendido) de euros adicionales para el SNS. Estos valores son sensibles a las variaciones en el coste de la NIPT y en la población diana.

**Consideraciones éticas**

- La NIPT es una tecnología ampliamente aceptada y técnicamente viable, pero la inclusión de ACS introduce desafíos que la diferencian cualitativamente del cribado de las trisomías más comunes. En el caso de las ACS, la aceptabilidad es más ambivalente y el potencial de daño psicosocial en las mujeres que se someten a la prueba con esa finalidad es mayor.
- La implementación organizativa de la NIPT con detección de ACS requiere recursos, formación y circuitos asistenciales que actualmente no están garantizados. Sin una inversión explícita en el consejo genético y en la estandarización de la oferta, la ampliación de la prueba puede ser organizativamente cuestionable y éticamente problemática.
- Desde una perspectiva ética y de justicia social, la expansión del cribado prenatal a las ACS exige una reflexión explícita sobre los límites de la tecnología, la protección de la autonomía informada y la equidad en el acceso. La evaluación de la NIPT no puede centrarse únicamente en la precisión de detección y coste-efectividad, sino que debe incorporar de forma central los impactos sociales y éticos asociados a su uso.

# Contribución de los/as autores/as, colaboradores/as expertos/as, representantes de pacientes y revisores/as externos/as

## Autores/as

- *Renata Linertová*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación, y revisión de la literatura de coste-efectividad, redacción del protocolo y coordinación del informe.

- *Tasmania del Pino Sedeño.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación y revisión de la literatura de efectividad y seguridad, redacción del protocolo y del informe.

- *Aránzazu Hernández Yumar.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación y realización del modelo económico, redacción del protocolo y del informe.

- *Alezandra Torres Castaño.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación y análisis de aspectos éticos, redacción del protocolo y del informe.

- *Estefanía Herrera Ramos.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Diseño de estrategias de búsqueda, consulta en las bases de datos bibliográficas, redacción y revisión crítica del protocolo y de la versión preliminar del informe.

- *Alejandra Abrante Luis*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura de efectividad y seguridad, redacción parcial del informe y revisión crítica del protocolo y del primer borrador completo del informe.

- *Lena Arnal Artiaga.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Apoyo para la planificación y análisis de aspectos éticos, y en la redacción del protocolo y del informe.

- *Violeta Cazaña Pérez.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura de coste-efectividad, redacción del protocolo y del informe.

- *Juan Ignacio Capafons Sosa.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura de necesidades de investigación, redacción del informe.

- *Ximena López Mújica*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura de efectividad y seguridad y revisión crítica del primer borrador completo del informe.

- *Beatriz González de León*. Gerencia de Atención Primaria de Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura de efectividad y seguridad y revisión crítica del primer borrador completo del informe.

- *Alba Pérez Celis*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Apoyo en el análisis de aspectos éticos, revisión crítica del informe.

- *Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez.* Médico Adjunto. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Canarias (HUC) – Revisión crítica del protocolo y del informe, asesoramiento del modelo económico.

- *Yolanda Ramallo Fariña*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Revisión de la literatura de necesidades de investigación, redacción del protocolo y del informe.

- *Lidia García Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Diseño, revisión de la literatura de coste-efectividad, coordinación del informe.

## Responsable de Agencia

- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Supervisión del estudio, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

## Personal de Apoyo

- *Carlos González Rodríguez.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Apoyo en las tareas de documentación y edición.

- *Carlos Díaz-González.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Apoyo en las tareas de documentación.

# Revisores/as externos/as

- *Inma Mercadé.* Servicio Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico de Barcelona

# Representantes de asociaciones de pacientes y de sociedades científicas

## Representantes de asociaciones de pacientes

- *José María Borrel Martínez*, Down España

## Expertos propuestos por sociedades científicas

- *Francisco Javier Fernández Martínez*, Asociación Española de Diagnóstico Prenatal
- *Irene Madrigal*, Asociación Española de Genética Humana
- *José Antonio Sainz Bueno*, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- *Eugenia Antolín Alvarado*, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- *David Epstein*, Asociación de Economía de la Salud

# Industria

*Luigia Bufi*, representante de Illumina Productos de España, S.L.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del SESCS y no las de sus revisores/as.

# Declaración de intereses

Los/las autores/as del presente informe y sus revisores/as externos/as completaron un formulario de declaración de intereses. Todos/todas declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

# Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

En la elaboración de este informe se utilizó inteligencia artificial generativa (Gemini y NotebookLM) como herramienta de apoyo para la redacción y edición del texto, incluyendo la mejora de la claridad, coherencia y estilo lingüístico.

La inteligencia artificial no se utilizó para generar datos, realizar análisis estadísticos, interpretar resultados de manera independiente ni tomar decisiones metodológicas. Todos los datos, análisis, interpretaciones y conclusiones presentados en el informe fueron realizados, verificados y aprobados por los autores, quienes asumen la responsabilidad íntegra del contenido final.

# Referencias


1. Gruhn JR, Hoffmann ER. Errors of the Egg: The Establishment and Progression of Human Aneuploidy Research in the Maternal Germline. Annu Rev Genet. 2022 Nov 30;56:369–90. doi:10.1146/annurev-genet-072820-033609 PubMed PMID: 36055648.
2. Krivega M, Stiefel CM, Storchova Z. Consequences of chromosome gain: A new view on trisomy syndromes. Am J Hum Genet. 2022 Dec 1;109(12):2126–40. doi:10.1016/j.ajhg.2022.10.014 PubMed PMID: 36459979; PubMed Central PMCID: PMC9808507.
3. Goldwaser T, Klugman S. Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy. Fertil Steril. 2018 Feb;109(2):195–200. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.12.019 PubMed PMID: 29447662.
4. Carey JC. Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13: striving for balance. Curr Opin Pediatr. 2012 Dec;24(6):672–8. doi:10.1097/MOP.0b013e3283595031 PubMed PMID: 23044555.
5. Rogol AD. Sex chromosome aneuploidies and fertility: 47,XXY, 47,XYY, 47,XXX and 45,X/47,XXX. Endocr Connect. 2023 Aug 1;12(9):e220440. doi:10.1530/EC-22-0440 PubMed PMID: 37399523; PubMed Central PMCID: PMC10448573.
6. Steiner M, Saenger P. Turner Syndrome: An Update. Adv Pediatr. 2022 Aug;69(1):177–202. doi:10.1016/j.yapd.2022.03.004 PubMed PMID: 35985709.
7. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. N Engl J Med. 2012 Dec 6;367(23):2185–93. doi:10.1056/NEJMoa1201569 PubMed PMID: 23215556; PubMed Central PMCID: PMC4295117.
8. Carvill GL, Mefford HC. Microdeletion syndromes. Curr Opin Genet Dev. 2013 Jun;23(3):232–9. doi:10.1016/j.gde.2013.03.004 PubMed PMID: 23664828.
9. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diagnóstico Prenatal. 2013 Apr 1;24(2):57–72. doi:10.1016/j.diapre.2012.06.013
10. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. (Guías

de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10). Report no.: 2011/10.

11. Adiego Burgos B, Antolín Alvarado E, Arenas Ramírez JJ, Carreras Moratonas E, Comas C, Delgado JL, et al. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas titulo inglés. Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2018;61(6):605–29.
12. Metcalfe A, Hippman C, Pastuck M, Johnson JA. Beyond Trisomy 21: Additional Chromosomal Anomalies Detected through Routine Aneuploidy Screening. J Clin Med. 2014 Apr 8;3(2):388–415. doi:10.3390/jcm3020388 PubMed PMID: 26237381; PubMed Central PMCID: PMC4449689.
13. Liu L, Li K, Fu X, Chung C, Zhang K. A Forward Look At Noninvasive Prenatal Testing. Trends Mol Med. 2016;22(11):958–68. Located at: Embase. doi:10.1016/j.molmed.2016.09.008
14. Ministerio de Sanidad. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización [Internet]. Sect. 1, Orden SND/606/2024. 2024 Jun 18. p. 70588–609. Available from: https://www.boe.es/eli/es/o/2024/06/13/snd606
15. Cherry AM, Akkari YM, Barr KM, Kearney HM, Rose NC, South ST, et al. Diagnostic cytogenetic testing following positive noninvasive prenatal screening results: A clinical laboratory practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Gen Med. 2017;19(8):845–50. Located at: Embase. doi:10.1038/gim.2017.91
16. Gregg AR SB Benkendorf JL,Monaghan KG,Bajaj K,Best RG,Klugman S,Watson MS. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base. 2016;18:1056–65. doi:10.1038/gim.2016.97
17. Dondorp W, de Wert G, Becking EC, Scheffer PG, Bekker M, Henneman L. Autonomy and prevention: From conflicting to complementary aims of prenatal screening. Bioethics. 2025;39(3):259–66. Located at: Medline. doi:10.1111/bioe.13380
18. García Pérez L, Ferrer Rodríguez J, Pino Sedeño T, Álvarez de la Rosa Rodríguez M, Imaz Iglesia I, Toledo Chávarri A, et al. Análisis

de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13 [Internet]. Spain: Canary Health Service; 2016. Located at: 32018013024. Available from: https://sescs.es/analisis-de-adn-fetal-en-sangre-materna-para-la-deteccion-de-trisomias-21-18-y-13/

19. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series. 2019;1–166.
20. Skrzypek H, Hui L. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;42((Skrzypek H.; Hui L., lisa.hui@unimelb.edu.au) Department of Perinatal Medicine, Mercy Hospital for Women, 163 Studley Rd, Heidelberg, VIC, Australia):26–38. Located at: Embase. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.02.007
21. Kotsopoulou I, Tsoplou P, Mavrommatis K, Kroupis C. Non-invasive prenatal testing (NIPT): limitations on the way to become diagnosis. Diagnosis (Berl). 2015 Sep 1;2(3):141–58. doi:10.1515/dx-2015-0002 PubMed PMID: 29540035.
22. Chiu RWK, Lo YMD. Non-invasive prenatal diagnosis by fetal nucleic acid analysis in maternal plasma: The coming of age. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16(2):88–93. Located at: Embase. doi:10.1016/j.siny.2010.10.003
23. Pérez MB, García RSD, Camiño EG, Claramonte MT, Rangel LS, Gutiérrez SV, et al. Informe de situación de los procesos del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas en España Año 2025. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública Ministerio de Sanidad; 2025.
24. Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J. Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna [Internet]. Spain: Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA); 2016. Located at: 32018000507. Available from: https://www.ogasun.ejgv.euskadi.eus/r51-catpub/es/k75aWebPublicacionesWar/k75aObtenerPublicacionDigitalServlet?R01HNoPortal=true&N_LIBR=051918&N_EDIC=0001&C_IDIOM=es&FORMATO=.pdf
25. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016. Available from: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
26. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R. Guía para la elaboración y

adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico avalia t, Ministerio de Sanidad; 2016.

27. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5, 2024 [Internet]. Cochrane; 2024. Available from: www.training.cochrane.org/handbook

28. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2.0. Cochrane. [Internet]. 2023. Available from: https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current

29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Syst Rev. 2021 Dec;10(1):89. doi:10.1186/s13643-021-01626-4

30. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898

31. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919 PubMed PMID: 27733354; PubMed Central PMCID: PMC5062054.

32. F. Whiting P, W.S. Rutjes A, E. Westwood M, Mallett S, J. Deeks J, B. Reitsma J, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Annals of Internal Medicine. 2011 Oct 18. Located at: world. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009

33. Macaskill P, Takwoingi Y, Deeks JJ, Gatsonis C. Chapter 9: Understanding meta-analysis. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy (Version 2.0). Cochrane. [Internet]. 2023. Available from: https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current

34. Leeflang MariskaMG, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PMM. Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Ann Intern Med. 2008 Dec 16;149(12):889–97. doi:10.7326/0003-4819-149-12-200812160-00008 PubMed PMID: 19075208; PubMed Central

PMCID: PMC2956514.

35. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557–60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557 PubMed PMID: 12958120; PubMed Central PMCID: PMC192859.

36. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. Journal of Clinical Epidemiology. 2005 Sep 1;58(9):882–93. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.01.016 PubMed PMID: 16085191.

37. Nshimyumukiza L, Menon S, Hina H, Rousseau F, Reinharz D. Cell-free DNA noninvasive prenatal screening for aneuploidy versus conventional screening: A systematic review of economic evaluations. Clin Genet. 2018;94(1):3–21. Located at: Embase. doi:10.1111/cge.13155

38. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database [Internet]. [cited 2026 Feb 4]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/#nhseed

39. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third Edition. 3rd edn. Oxford University Press; 2005.

40. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Online). 2017;358:j4008–j4008. doi:10.1136/bmj.j4008

41. Shemilt I, James T, Marcello M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. Evidence & Policy. 2010 Jan;6(1):51–9. doi:10.1332/174426410X482999

42. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gaceta Sanitaria. 2010;24(2):154–70. doi:10.1016/j.gaceta.2009.07.011

43. Augustovski F, García Martí S, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. Value in Health Regional Issues. 2022 Jan 1;27:110–4. doi:10.1016/j.vhri.2021.11.001

44. Madrigal Bajo I, Jodar Bifet M, Badenas Orquin C. Implementación del ADN libre circulante para la detección de aneuploidías fetales. Adv Lab Med. 6(2):144–53. doi:10.1515/almed-2024-0110

PubMed PMID: 40438556; PubMed Central PMCID: PMC12107419.

45. Sainz JA, Torres MR, Peral I, Granell R, Vargas M, Carrasco P, et al. Clinical and Economic Evaluation after Adopting Contingent Cell-Free DNA Screening for Fetal Trisomies in South Spain. Fetal Diagn Ther. 2020 Jul 13;47(10):749–56. doi:10.1159/000508306

46. Oepkes D, Page-Christiaens GCL, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. Prenat Diagn. 2016 Dec;36(12):1083–90. doi:10.1002/pd.4945 PubMed PMID: 27750376; PubMed Central PMCID: PMC5214231.

47. Sánchez-Durán MÁ, Bernabeu García A, Calero I, Ramis Fossas J, Illescas T, Avilés MT, et al. Clinical application of a contingent screening strategy for trisomies with cell-free DNA: a pilot study. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Aug 1;19(1):274. doi:10.1186/s12884-019-2434-0

48. Pedrola Vidal L, Roselló Piera M, Martín-Grau C, Moll JSR, Portero RG, Puig BM, et al. Prenatal Genome-Wide Cell-Free DNA Screening: Three Years of Clinical Experience in a Hospital Prenatal Diagnostic Unit in Spain. Genes. 2024 Apr 27;15(5). doi:10.3390/genes15050568

49. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2019;54(4):442–51. doi:10.1002/uog.20353

50. Sánchez González MJ, Núñez Arcas P, Sánchez Sánchez PJ. Resultados perinatales tras prueba diagnóstica invasiva en el embarazo. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2023 Jan 1;50(1):100823. doi:10.1016/j.gine.2022.100823

51. Gobierno Vasco. Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV). Memoria 2010 - 2015 [Internet]. País Vasco; 2019 May. Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registro_anomalias_congenitas/es_def/adjuntos/Memoria-RACAV-2010-2015.pdf

52. Servicio Canario de la Salud (SCS). Embarazo. Programa de Atención a la Salud Afectivo-Sexual y Reproductiva (PASAR). Las Palmas de Gran Canaria; 2018 Dec.

53. Castilla I, Vallejo-Torres L, Linertová R, Ferrer J, Rivas Wagner E, DulínÍñiguez E, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) [Internet]. Spain: Canary Health Service; 2015. Located at: 32018013035. Available from:

https://sescs.es/coste-efectividad-del-cribado-neonatal-de-la-aciduria-3-hidroxi-3-metilglutarica-hmg/

54. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. Value in Health. 2012 Sep;15(6):843–50. doi:10.1016/j.jval.2012.04.012

55. Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. PharmacoEconomics. 2019;37(11):1391–408. doi:10.1007/s40273-019-00844-y

56. INE. Partos por residencia de la madre, multiplicidad y mes del parto [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 6]. Available from: https://www.ine.es

57. Ministerio de Sanidad. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2023 [Internet]. Madrid; 2025. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/embarazo/docs/IVEs_anteriores/IVE_2023.pdf

58. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023 [Internet]. Madrid; 2025. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2023/INFORME_ANUAL_2023.pdf

59. Facey K, Ørtenblad L, Lo Scalzo A. EUnetHTA HTA Core Model: Patient and Social Aspects. 2016.

60. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008 May 17;336(7653):1106–10. doi:10.1136/bmj.39500.677199.AE PubMed PMID: 18483053; PubMed Central PMCID: PMC2386626.

61. Oortwijn W, Sampietro-Colom L. The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies. Radboud University Press [Internet]. Radboud University Press; 2022 [cited 2025 Dec 11]. Available from: https://books.radbouduniversitypress.nl/index.php/rup/catalog/book/The_validate_handbook doi:10.54195/CKHB1659

62. Covidence [Internet]. [cited 2025 Dec 11]. Covidence - Better systematic review management. Available from: https://www.covidence.org/

63. Gonzalez-Gil T. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la

Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2010. Cuaderno III. p.3-8. 2019.

64. Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. Education for Information. 2018 Nov 1;34(4):285–91. doi:10.3233/EFI-180221

65. JBI. Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. 2017.

66. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490

67. Grupo de trabajo de la guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuadorios. Guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias. 2017;0–83.

68. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. Journal of Clinical Epidemiology. 2016 Aug 1;76:89–98. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.01.032

69. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. Journal of Clinical Epidemiology. 2020 Jun 1;122:142–52. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.12.021 PubMed PMID: 32058069.

70. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. Journal of Clinical Epidemiology. 2020 Jun 1;122:129–41. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.12.020 PubMed PMID: 32060007.

71. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. 2011 Dec 1;64(12):1311–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.06.004 PubMed PMID: 21802902.

72. The GRADE Working Group. The GRADE approach for diagnostic tests and strategies. In: Neumann I, Schünemann H, editors. The

GRADE book (Version 1.0). The GRADE Working Group. [Internet]. 2024. Available from: https://book.gradepro.org

73. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. 2011 Apr 1;64(4):401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015 PubMed PMID: 21208779.

74. Health Quality Ontario. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2019;19(4):1–166. PubMed PMID: 30847010; PubMed Central PMCID: PMC6395059.

75. Chen Y, Yang F, Shang X, Liu S, Li M, Zhong M. A study on non-invasive prenatal screening for the detection of aneuploidy. Ginekol Pol. 2022 Sep 30;93(9):716–20. doi:10.5603/GP.a2021.0254

76. Dar P, Jacobsson B, MacPherson C, Egbert M, Malone F, Wapner RJ, et al. Cell-free DNA screening for trisomies 21, 18, and 13 in pregnancies at low and high risk for aneuploidy with genetic confirmation. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022 Aug;227(2):259.e1-259.e14. doi:10.1016/j.ajog.2022.01.019

77. Faieta M, Falcone R, Duca S, Corsetti E, Giannico R, Gigante L, et al. Test performance and clinical utility of expanded non-invasive prenatal test: Experience on 71,883 unselected routine cases from one single center. Prenat Diagn. 2024;44(8):936–45. Located at: Embase. doi:10.1002/pd.6580

78. He Q, Wu X, He Q, Xiang J, Zhang C, Lu L, et al. A method for improving the accuracy of non-invasive prenatal screening by cell-free foetal DNA size selection. British Journal of Biomedical Science. 2018 Jul 3;75(3):133–8. doi:10.1080/09674845.2018.1468152

79. Hu L, Wen L, Liu Y, Chen X, Zhong J, Liu W, et al. Improving the Performance of Prenatal Cell-Free DNA Screening Through Size-Selective Fetal DNA Enrichment in a Cohort of 71,986 General and High-Risk Pregnancies. Prenatal Diagnosis. 2025 Apr;45(4):510–20. doi:10.1002/pd.6775

80. Liang D, Lin Y, Qiao F, Li H, Wang Y, Zhang J, et al. Perinatal outcomes following cell-free DNA screening in >32 000 women: Clinical follow-up data from a single tertiary center. Prenatal Diagnosis. 2018 Sep;38(10):755–64. doi:10.1002/pd.5328

81. Motevasselian M, Omrani MA, Saleh Gargari S, Younesi S, Taheri Amin MM, Saadati P, et al. Performance of cell free DNA as a screening tool based on the results of first trimester screening. Mol

Cytogenet. 2024;17(1). Located at: Embase. doi:10.1186/s13039-024-00702-3

82. Palomaki GE, Eklund EE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM. Assessment of a Simplified Cell-Free DNA Method for Prenatal Down Syndrome Screening. Clinical Chemistry. 2022 Nov 3;68(11):1449–58. doi:10.1093/clinchem/hvac131

83. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-Nucleotide Polymorphism–Based Noninvasive Prenatal Screening in a High-Risk and Low-Risk Cohort. Obstetrics & Gynecology. 2014 Aug;124(2):210–8. doi:10.1097/AOG.0000000000000363

84. Pertile MD, Flowers N, Vavrek D, Andrews D, Kalista T, Craig A, et al. Performance of a Paired-End Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Screening Test in the Detection of Genome-Wide Fetal Chromosomal Anomalies. Clinical Chemistry. 2021 Sep 1;67(9):1210–9. doi:10.1093/clinchem/hvab067

85. Qu L, Wu Q, Yang X, Wang W, Xu B, Shan G, et al. Adaptive parameter of standard deviation enhances the power of noninvasive prenatal screens. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2022 Dec 12;35(25):6356–62. doi:10.1080/14767058.2021.1912001

86. Xu Y, Lou J, Qian Y, Jin P, Qian Y, Hong J, et al. Performance of noninvasive prenatal screening for fetal sex chromosome aneuploidies in a cohort of 116,862 pregnancies. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2024 May 3;24(5):467–72. doi:10.1080/14737159.2024.2333951

87. Togneri FS, Kilby MD, Young E, Court S, Williams D, Griffiths MJ, et al. Implementation of cell-free DNA-based non-invasive prenatal testing in a National Health Service Regional Genetics Laboratory. Genet Res. 2019;101:e11. doi:10.1017/S0016672319000119

88. Scarff KL, Flowers N, Love CJ, Archibald AD, Hunt CE, Giouzeppos O, et al. Performance of a cell-free DNA prenatal screening test, choice of prenatal procedure, and chromosome conditions identified during pregnancy after low-risk cell-free DNA screening. Prenatal Diagnosis. 2023 Feb;43(2):213–25. doi:10.1002/pd.6307

89. Martin K, Dar P, MacPherson C, Egbert M, Demko Z, Parmar S, et al. Performance of prenatal cfDNA screening for sex chromosomes. Genetics in Medicine. 2023 Aug;25(8):100879. doi:10.1016/j.gim.2023.100879

90. Chen YS, Wu YQ, Zhang Y, Ying CM. Clinical Performance of Cell-Free Fetal DNA Testing for Fetal Aneuploidies and

Subchromosomal Deletions/Duplications in a Cohort of 19,531 Pregnancies. Reproductive and Developmental Medicine. 2020 Jul;4(3):163–8. doi:10.4103/2096-2924.292951

91. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10–11 weeks' gestation and the combined test at 11–13 weeks. Ultrasound in Obstet & Gyne. 2015 Jan;45(1):36–41. doi:10.1002/uog.14664

92. Sekelska M, Izsakova A, Kubosova K, Tilandyova P, Csekes E, Kuchova Z, et al. Result of Prospective Validation of the Trisomy Test® for the Detection of Chromosomal Trisomies. Diagnostics. 2019 Oct 2;9(4):138. doi:10.3390/diagnostics9040138

93. Li X, Wang L, Yao Z, Ruan F, Hu Z, Song W. Clinical evaluation of non-invasive prenatal screening in 32,394 pregnancies from Changzhi maternal and child health care hospital of Shanxi China. J Med Biochemistry. 2022;41(3):341–6. doi:10.5937/jomb0-33513

94. Hou Y, Yang J, Deng F, Wang F, Peng H, Guo F, et al. Association between cell-free DNA fetal fraction and pregnant character: a retrospective cohort study of 27,793 maternal plasmas. Sci Rep. 2023 Jul 14;13(1):11420. doi:10.1038/s41598-023-38151-4

95. Liu C, Zhou Y, Liu P, Geng Y, Zhang H, Dun Y, et al. Application of ultrasound combined with noninvasive prenatal testing in prenatal testing. Transl Pediatr. 2022 Jan;11(1):85–98. doi:10.21037/tp-21-617

96. van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. The American Journal of Human Genetics. 2019 Dec;105(6):1091–101. doi:10.1016/j.ajhg.2019.10.005

97. Yuan X, Yong W, Dai L, Wang W, Wu L. The role of non-invasive prenatal testing and ultrasound in prenatal screening of fetal chromosomal abnormalities in singleton: a retrospective study. Ann Transl Med. 2023 Jan;11(2):111–111. doi:10.21037/atm-22-6343

98. Wei L, Zhang J, Shi N, Luo C, Bo L, Lu X, et al. Association of maternal risk factors with fetal aneuploidy and the accuracy of prenatal aneuploidy screening: a correlation analysis based on 12,186 karyotype reports. BMC Pregnancy Childbirth. 2023 Mar 2;23(1):136. doi:10.1186/s12884-023-05461-4

99. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination

of Trisomy. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589–97. doi:10.1056/NEJMoa1407349

100. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2012 Nov 1;207(5):374.e1-374.e6. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.033 PubMed PMID: 23107079.

101. Motevasselian M, Omrani MA, Saleh Gargari S, Younesi S, Taheri Amin MM, Saadati P, et al. Performance of cell free DNA as a screening tool based on the results of first trimester screening. Mol Cytogenet. 2024 Dec 20;17(1):33. doi:10.1186/s13039-024-00702-3

102. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, Achilleos A, Mina P, Neofytou M, et al. Cell-Free DNA Analysis of Targeted Genomic Regions in Maternal Plasma for Non-Invasive Prenatal Testing of Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, and Fetal Sex. Clinical Chemistry. 2016 Jun 1;62(6):848–55. doi:10.1373/clinchem.2015.252502

103. Battese Ellis K, Sathasivam N, Bonifacio M, Benzie R. Comparison of noninvasive prenatal screening with combined first-trimester screening as a frontline screening approach for common trisomies in a public hospital in Australia. Aust NZ J Obst Gynaeco. 2023 Oct;63(5):666–72. doi:10.1111/ajo.13605

104. Langlois S, Johnson J, Audibert F, Gekas J, Forest J, Caron A, et al. Comparison of first-tier cell-free DNA screening for common aneuploidies with conventional publically funded screening. Prenatal Diagnosis. 2017 Dec;37(12):1238–44. doi:10.1002/pd.5174

105. Manotaya S, Xu H, Uerpairojkit B, Chen F, Charoenvidhya D, Liu H, et al. Clinical experience from Thailand: noninvasive prenatal testing as screening tests for trisomies 21, 18 and 13 in 4736 pregnancies: Clinical application of noninvasive prenatal testing. Prenat Diagn. 2016 Mar;36(3):224–31. doi:10.1002/pd.4775

106. Liu J, Wang S, Zhou S, Ma D, Hu L, Huang H, et al. Cost-effectiveness of different screening strategies for Down syndrome: a real-world analysis in 140,472 women. Front Public Health. 2025 May 9;13:1535381. doi:10.3389/fpubh.2025.1535381

107. Palomaki GE, Kloza EM, O'Brien BM, Eklund EE, Lambert-Messerlian GM. The clinical utility of DNA-based screening for fetal aneuploidy by primary obstetrical care providers in the general pregnancy population. Genetics in Medicine. 2017 Jul;19(7):778–86. doi:10.1038/gim.2016.194

108. Soster E, Boomer T, Hicks S, Caldwell S, Dyr B, Chibuk J, et al.

Three years of clinical experience with a genome-wide cfDNA screening test for aneuploidies and copy-number variants. Genetics in Medicine. 2021 Jul;23(7):1349–55. doi:10.1038/s41436-021-01135-8

109. Wongkrajang P, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Talungchit P, Ruangvutilert P, Panchalee T, et al. Prenatal screening tests and prevalence of fetal aneuploidies in a tertiary hospital in Thailand. Daud NAA, editor. PLoS ONE. 2023 Apr 20;18(4):e0284829. doi:10.1371/journal.pone.0284829

110. Lai Y, Zhu X, He S, Dong Z, Tang Y, Xu F, et al. Performance of Cell-Free DNA Screening for Fetal Common Aneuploidies and Sex Chromosomal Abnormalities: A Prospective Study from a Less Developed Autonomous Region in Mainland China. Genes. 2021 Mar 25;12(4):478. doi:10.3390/genes12040478

111. Garshasbi M, Wang Y, Hantoosh Zadeh S, Giti S, Piri S, Reza Hekmat M. Clinical Application of Cell-Free DNA Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, 13 and Sex Chromosome Aneuploidy in a Mixed-Risk Population in Iran. Fetal Diagn Ther. 2020;47(3):220–7. doi:10.1159/000501014

112. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016 Aug;215(2):227.e1-227.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030

113. Mazloom AR, Džakula Ž, Oeth P, Wang H, Jensen T, Tynan J, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. Prenatal Diagnosis. 2013 Jun;33(6):591–7. doi:10.1002/pd.4127

114. Mesoraca A, Margiotti K, Dello Russo C, Cesta A, Cima A, Longo SA, et al. Cell-free DNA screening for aneuploidies in 7113 pregnancies: single Italian centre study. Genet Res. 2020;102:e5. doi:10.1017/S001667232000004X

115. Pang Y, Wang C, Tang J, Zhu J. Clinical application of noninvasive prenatal testing in the detection of fetal chromosomal diseases. Mol Cytogenet. 2021 Dec;14(1):31. doi:10.1186/s13039-021-00550-5

116. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, Van Den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of

DNA. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2014 Oct;211(4):365.e1-365.e12. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.042

117. Yu B, Lu BY, Zhang B, Zhang XQ, Chen YP, Zhou Q, et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood. Medicine. 2017 Jul;96(27):e7114. doi:10.1097/MD.0000000000007114

118. Wei R, Li J, Xia Y, Wang C, Lu X, Fang Y, et al. Application of non-invasive prenatal testing to 91,280 spontaneous pregnancies and 3477 pregnancies conceived by in vitro fertilization. Mol Cytogenet. 2023 Sep 19;16(1):25. doi:10.1186/s13039-023-00656-y

119. Li C, Xiong M, Zhan Y, Zhang J, Qiao G, Li J, et al. Clinical Potential of Expanded Noninvasive Prenatal Testing for Detection of Aneuploidies and Microdeletion/Microduplication Syndromes. Mol Diagn Ther. 2023 Nov;27(6):769–79. doi:10.1007/s40291-023-00674-x

120. Baranova EE, Sagaydak OV, Galaktionova AM, Kuznetsova ES, Kaplanova MT, Makarova MV, et al. Whole genome non-invasive prenatal testing in prenatal screening algorithm: clinical experience from 12,700 pregnancies. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Aug 9;22(1):633. doi:10.1186/s12884-022-04966-8

121. Lund ICB, Petersen OB, Becher NH, Lildballe DL, Jørgensen FS, Ambye L, et al. National data on the early clinical use of non-invasive prenatal testing in public and private healthcare in Denmark 2013–2017. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021 May;100(5):884–92. doi:10.1111/aogs.14052

122. Li H, Lei Y, Zhu H, Luo Y, Qian Y, Chen M, et al. The application of NIPT using combinatorial probe-anchor synthesis to identify sex chromosomal aneuploidies (SCAs) in a cohort of 570 pregnancies. Mol Cytogenet. 2018 Dec;11(1):59. doi:10.1186/s13039-018-0407-z

123. Borth H, Teubert A, Glaubitz R, Knippenberg S, Kutur N, Winkler T, et al. Analysis of cell-free DNA in a consecutive series of 13,607 routine cases for the detection of fetal chromosomal aneuploidies in a single center in Germany. Arch Gynecol Obstet. 2021 Jun;303(6):1407–14. doi:10.1007/s00404-020-05856-0

124. Verma IC, Puri R, Venkataswamy E, Tayal T, Nampoorthiri S, Andrew C, et al. Single Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Testing: Experience in India. J Obstet Gynecol India. 2018 Dec;68(6):462–70. doi:10.1007/s13224-017-1061-9

125. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C,

Das AF, et al. DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):799–808. doi:10.1056/NEJMoa1311037

126. Faieta M, Falcone R, Duca S, Corsetti E, Giannico R, Gigante L, et al. Test performance and clinical utility of expanded non-invasive prenatal test: Experience on 71,883 unselected routine cases from one single center. Prenatal Diagnosis. 2024 Jul;44(8):936–45. doi:10.1002/pd.6580

127. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, Duca S, Polverari A, Faieta M, et al. The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening: The clinical utility of genome-wide cfDNA screening. Prenat Diagn. 2017 Jun;37(6):593–601. doi:10.1002/pd.5053

128. Hancock S, Ben-Shachar R, Adusei C, Oyolu CB, Evans EA, Kang HP, et al. Clinical experience across the fetal-fraction spectrum of a non-invasive prenatal screening approach with low test-failure rate. Ultrasound in Obstet & Gyne. 2020 Sep;56(3):422–30. doi:10.1002/uog.21904

129. Huang Q, Xu Q, Chen M, Fan W, Huang H. Application of non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal disorders in low-risk pregnancies: a follow-up study in central China. Front Genet. 2025 Jun 18;16:1574775. doi:10.3389/fgene.2025.1574775

130. La Verde M, De Falco L, Torella A, Savarese G, Savarese P, Ruggiero R, et al. Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies. BMC Med Genomics. 2021 Mar 30;14(1):93. doi:10.1186/s12920-021-00941-y

131. Lindquist A, Hui L, Poulton A, Kluckow E, Hutchinson B, Pertile MD, et al. State-wide utilization and performance of traditional and cell-free DNA-based prenatal testing pathways: the Victorian Perinatal Record Linkage (PeRL) study. Ultrasound in Obstet & Gyne. 2020 Aug;56(2):215–24. doi:10.1002/uog.21899

132. Liu S, Chang Q, Yang F, Xu Y, Jia B, Wu R, et al. Non-invasive prenatal test findings in 41,819 pregnant women: results from a clinical laboratory in southern China. Arch Gynecol Obstet. 2023 Jan 5;308(3):787–95. doi:10.1007/s00404-022-06908-3

133. Liu Y, Jing X, Xing L, Liu S, Liu J, Cheng J, et al. Noninvasive Prenatal Screening Based on Second-Trimester Ultrasonographic Soft Markers in Low-Risk Pregnant Women. Front Genet. 2021 Dec 23;12:793894. doi:10.3389/fgene.2021.793894

134. Lu Y shan, Chen Y ying, Ding S yi, Zeng L, Shi L cheng, Li Y jiao, et al. Performance analysis of non-invasive prenatal testing for trisomy 13, 18, and 21: A large-scale retrospective study (2018–

2021). Heliyon. 2024 Jul;10(13):e33437. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e33437

135. McLennan A, Palma-Dias R, Da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice – An audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. Aust NZ J Obst Gynaeco. 2016 Feb;56(1):22–8. doi:10.1111/ajo.12432

136. Panchalee T, Poungvarin N, Amornrit W, Yaiyiam C, Wataganara T. The first 2-year prospective audit of prenatal cell-free deoxyribonucleic screening using single nucleotide polymorphisms approach in a single academic laboratory. Journal of Perinatal Medicine. 2025 Jan 29;53(1):73–9. doi:10.1515/jpm-2024-0339

137. Qin S, Zhao Y, Deng F, Yan M, Xi N, Chen C, et al. Performance evaluation of noninvasive prenatal testing on 24 chromosomes in a cohort of 118,969 pregnant women in Sichuan, China. J Int Med Res. 2024 Sep;52(9):03000605241274584. doi:10.1177/03000605241274584

138. Rousseau F, Langlois S, Johnson JA, Gekas J, Bujold E, Audibert F, et al. Prospective head-to-head comparison of accuracy of two sequencing platforms for screening for fetal aneuploidy by cell-free DNA: the PEGASUS study. Eur J Hum Genet. 2019 Nov;27(11):1701–15. doi:10.1038/s41431-019-0443-0

139. Saidel ML, Ananth U, Rose D, Farrell C. Non-Invasive prenatal testing with rolling circle amplification: Real-world clinical experience in a non-molecular laboratory. Clinical Laboratory Analysis. 2023 Mar;37(6):e24870. doi:10.1002/jcla.24870

140. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. Prenatal Diagnosis. 2013 Jul;33(7):700–6. doi:10.1002/pd.4160

141. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, Gatinois V, Baetens M, Blaumeiser B, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. Genetics in Medicine. 2021 Jun;23(6):1137–42. doi:10.1038/s41436-021-01101-4

142. van Riel M, Brison N, Baetens M, Blaumeiser B, Boemer F, Bourlard L, et al. Performance and Diagnostic Value of Genome-Wide Noninvasive Prenatal Testing in Multiple Gestations. Obstetrics & Gynecology. 2021 Jun;137(6):1102–8. doi:10.1097/AOG.0000000000004385

143. Wang Y, Shao Y, Yu J. The Clinical Application and Accuracy Evaluation of Noninvasive Prenatal Testing for Common Trisomy

and Sex Chromosome Aneuploidy. Discovery Medicine. 2023;35(176):353. doi:10.24976/Discov.Med.202335176.36

144. Wen L, Gao J, Huang L, Li D, Zhong G. Noninvasive prenatal screening in southeast China: clinical application and accuracy evaluation. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2022 Aug 3;22(8):841–8. doi:10.1080/14737159.2022.2125803

145. Xu L, Huang H, Lin N, Wang Y, He D, Zhang M, et al. Non-invasive cell-free fetal DNA testing for aneuploidy: multicenter study of 31 515 singleton pregnancies in southeastern China. Ultrasound in Obstet & Gyne. 2020 Feb;55(2):242–7. doi:10.1002/uog.20416

146. Xue Y, Zhao G, Li H, Zhang Q, Lu J, Yu B, et al. Non-invasive prenatal testing to detect chromosome aneuploidies in 57,204 pregnancies. Mol Cytogenet. 2019 Dec;12(1):29. doi:10.1186/s13039-019-0441-5

147. Yang S, He Y, Lv J, Li R, Fu X. The evolution of cell-free fetal DNA testing: expanded non-invasive prenatal testing and its effect on target populations. Front Med. 2025 Jan 21;12:1522680. doi:10.3389/fmed.2025.1522680

148. Ye Q, Huang G, Hu Q, Man Q, Hao X, Liu L, et al. Performance Evaluation of Noninvasive Prenatal Testing in Screening Chromosome Disorders: A Single-Center Observational Study of 15,304 Consecutive Cases in China. IJWH. 2024 Mar;Volume 16:563–73. doi:10.2147/IJWH.S455778

149. Zhang Q, Guo Y, Liang B, Chen M, Wu X, Lin N, et al. Clinical Application of Noninvasive Prenatal Testing in Singleton Pregnancy with and without in vitro Fertilization: A 6-year Observational Study at a Single Tertiary Center. IJWH. 2025 Sep;Volume 17:3067–76. doi:10.2147/IJWH.S547427

150. Zhen J, Zhang L, Wang H, Chen X, Wang W, Li L, et al. Clinical experience of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in a cohort of 59,771 pregnancies. Novelli G, editor. PLoS One. 2025 Aug 18;20(8):e0329463. doi:10.1371/journal.pone.0329463

151. Zheng J, Lu H, Li M, Guan Y, Yang F, Xu M, et al. The Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Pregnant Women With Different Diagnostic Indications. Front Genet. 2020 Jun 30;11:624. doi:10.3389/fgene.2020.00624

152. Zheng Y, Li J, Zhang J, Yang H. The accuracy and feasibility of noninvasive prenatal testing in a consecutive series of 20,626 pregnancies with different clinical characteristics. Clinical Laboratory Analysis. 2022 Oct;36(10):e24660. doi:10.1002/jcla.24660

153. Zhou L, Zhang B, Liu J, Shi Y, Wang J, Yu B. The Optimal Cutoff Value of Z-scores Enhances the Judgment Accuracy of Noninvasive Prenatal Screening. Front Genet. 2021 Jul 21;12:690063. doi:10.3389/fgene.2021.690063

154. Xu C, Wang T, Liu C, Li H, Chen X, Zhu H, et al. Noninvasive Prenatal Screening of Fetal Aneuploidy without Massively Parallel Sequencing. Clinical Chemistry. 2017 Apr 1;63(4):861–9. doi:10.1373/clinchem.2016.266247

155. Zheng L, Yin N, Wang M, Huang H, Zhang S, Su L, et al. Comparative performance and health economic analysis of prenatal screening for down syndrome in Fujian province, China. Sci Rep. 2025 Jul 4;15(1):23940. doi:10.1038/s41598-025-08592-0

156. Reiss RE, Discenza M, Foster J, Dobson L, Wilkins-Haug L. Sex chromosome aneuploidy detection by noninvasive prenatal testing: helpful or hazardous?: Sex chromosome aneuploidy prenatal detection. Prenat Diagn. 2017 May;37(5):515–20. doi:10.1002/pd.5039

157. Xue Y, Li H, Zhang Q, Zhao G, Ding J, Shen C, et al. Noninvasive Prenatal Screening for Fetal Sex Chromosome Aneuploidies at Two Next-Generation Sequencing Platforms. Vol. 48. 2018;48(4).

158. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-Wide Fetal Aneuploidy Detection by Maternal Plasma DNA Sequencing: Obstetrics & Gynecology. 2012 May;119(5):890–901. doi:10.1097/AOG.0b013e31824fb482

159. Kostenko E, Chantraine F, Vandeweyer K, Schmid M, Lefevre A, Hertz D, et al. Clinical and Economic Impact of Adopting Noninvasive Prenatal Testing as a Primary Screening Method for Fetal Aneuploidies in the General Pregnancy Population. Fetal Diagn Ther. 2019;45(6):413–23. Located at: Embase. doi:10.1159/000491750

160. Le Bras A, Salomon LJ, Bussières L, Malan V, Elie C, Mahallati H, et al. Cost-effectiveness of five prenatal screening strategies for trisomies and other unbalanced chromosomal abnormalities: model-based analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(5):596–603. Located at: Medline. doi:10.1002/uog.20301

161. Nshimyumukiza L, Beaumont JA, Duplantie J, Langlois S, Little J, Audibert F, et al. Cell-Free DNA–Based Non-invasive Prenatal Screening for Common Aneuploidies in a Canadian Province: A Cost-Effectiveness Analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2018;40(1):48–60. Located at: Embase. doi:10.1016/j.jogc.2017.05.015

162. Soukkhaphone B, Baradaran M, Nguyen BD, Nshimyumukiza L, Little J, Rousseau F, et al. Expansion of non-invasive prenatal screening to the screening of 10 types of chromosomal anomalies: A cost-effectiveness analysis. BMJ Open. 2023;13(8). Located at: Embase. doi:10.1136/bmjopen-2022-069485

163. Wongkrajang P, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Talungchit P, Ruangvutilert P, Panchalee T, et al. Prenatal screening tests and prevalence of fetal aneuploidies in a tertiary hospital in Thailand. PLoS ONE. 2023;18(4 April). Located at: Embase. doi:10.1371/journal.pone.0284829

164. Xie X, Wang M, Goh ESY, Ungar WJ, Little J, Carroll JC, et al. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions in Average-Risk Pregnancies: A Cost-Effectiveness Analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(6):740-749.e12. Located at: Embase. doi:10.1016/j.jogc.2019.12.007

165. Agatisa PK, Mercer MB, Leek AC, Smith MB, Philipson E, Farrell RM. A first look at women's perspectives on noninvasive prenatal testing to detect sex chromosome aneuploidies and microdeletion syndromes. Prenat Diagn. 2015;35(7):692–8. Located at: Embase. doi:10.1002/pd.4594

166. Agatisa PK, Mercer MB, Coleridge M, Farrell RM. Genetic Counselors' Perspectives About Cell-Free DNA: Experiences, Challenges, and Expectations for Obstetricians. J Genet Couns. 2018 Dec;27(6):1374–85. doi:10.1007/s10897-018-0268-y PubMed PMID: 29951719.

167. Burzynski S, Leonard J, Albrecht JP, Doyle LE, Mills R. Parental questions about sex chromosome aneuploidies regarding sex, gender, and sexual orientation as reported by genetic counselors in a prenatal setting. J Genet Couns. 2025 Feb;34(1):e1897. doi:10.1002/jgc4.1897 PubMed PMID: 38610065; PubMed Central PMCID: PMC11735178.

168. Gammon BL, Jaramillo C, Riggan KA, Allyse M. Decisional regret in women receiving high risk or inconclusive prenatal cell-free DNA screening results. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2020;33(8):1412–8. Located at: Embase. doi:10.1080/14767058.2018.1519541

169. McBride A, Cannon A, Prakash S, Roberts AW, Seasely A, Hurst ACE, et al. Cell-Free DNA Results Indicating Mosaic Monosomy X of Likely Maternal Origin: Impact on Genetic Counseling Practices and Patient Experiences. Prenat Diagn. 2025;45(4):482–90. Located at: Embase. doi:10.1002/pd.6760

170. Owen A, Allen Ratliff G. Finding out the "gender" sooner: Ethical

tensions and parental motivation in discovering fetal sex and chromosomal anomaly risk using noninvasive prenatal testing (NIPT). SSM. 2024;5((Owen A., lexowen@unr.edu; Allen Ratliff G.) School of Social Work, University of Nevada, 1664 N. Virginia St, Reno, NV, United States). Located at: Embase. doi:10.1016/j.ssmqr.2023.100374

171. Burgess R, Cernat A, Little L, Vanstone M. Implementing Publicly Funded Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy in Ontario, Canada: Clinician Experiences With a Disruptive Technology. Qual Health Res. 2020 Oct;30(12):1941–52. doi:10.1177/1049732320945303 PubMed PMID: 32741258.

172. Butcher GA CRL. Perspectives of Pregnant People and Clinicians on Noninvasive Prenatal Testing: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. Health Quality Ontario. 2019;78:806–11.

173. Bowman-Smart H, Savulescu J, Mand C, Gyngell C, Pertile MD, Lewis S, et al. 'Small cost to pay for peace of mind': Women's experiences with non-invasive prenatal testing. Aust New Zealand J Obstet Gynaecol. 2019;59(5):649–55. Located at: Embase. doi:10.1111/ajo.12945

174. Bowman-Smart H, Savulescu J, Mand C, Gyngell C, Pertile MD, Lewis S, et al. 'Is it better not to know certain things?': views of women who have undergone non-invasive prenatal testing on its possible future applications. J Med Ethics. 2019;45(4):231–8. Located at: Medline. doi:10.1136/medethics-2018-105167

175. Lewit-Mendes MF, Robson H, Kelley J, Elliott J, Brown E, Menezes M, et al. Experiences of receiving an increased chance of sex chromosome aneuploidy result from non-invasive prenatal testing in Australia: 'A more complicated scenario than what I had ever realized'. J Genet Couns. 2023;32(1):213–23. Located at: Medline. doi:10.1002/jgc4.1635

176. McKinn S, Javid N, Newson AJ, Freeman L, Bonner C, Shand AW, et al. Clinician views and experiences of non-invasive prenatal genetic screening tests in Australia. Aust New Zealand J Obstet Gynaecol. 2022;62(6):830–7. Located at: Embase. doi:10.1111/ajo.13533

177. Bowman-Smart H, Perrot A, Horn R. Supporting patient decision-making in non-invasive prenatal testing: a comparative study of professional values and practices in England and France. BMC Med Ethics. 2024;25(1):34. Located at: Medline. doi:10.1186/s12910-024-01032-0

178. Kater-Kuipers A, Bunnik EM, De Beaufort ID, Galjaard RJH. Limits

to the scope of non-invasive prenatal testing (NIPT): An analysis of the international ethical framework for prenatal screening and an interview study with Dutch professionals. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1). Located at: Embase. doi:10.1186/s12884-018-2050-4

179. Sesa G, Czabanowska K, Kok K, Vrijenhoek T. Mainstreaming genetics into Italian prenatal care: exploring the future implementation of non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Italian National Healthcare System using stakeholder interviews. BMJ Public Health. 2024 Dec;2(2):e001074. doi:10.1136/bmjph-2024-001074 PubMed PMID: 40018638; PubMed Central PMCID: PMC11816205.

180. Haidar H, Vanstone M, Laberge AM, Bibeau G, Ghulmiyyah L, Ravitsky V. Implementation challenges for an ethical introduction of noninvasive prenatal testing: a qualitative study of healthcare professionals' views from Lebanon and Quebec. BMC Med Ethics. 2020 Feb 10;21(1):15. doi:10.1186/s12910-020-0455-x PubMed PMID: 32041603; PubMed Central PMCID: PMC7011468.

181. Health Quality Ontario. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment [Internet]. Canada: Health Quality Ontario (HQO); 2019. Located at: 32018000449. Available from: https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/noninvasive-prenatal-testing-for-trisomies-21-18-and-13-sex-chromosome-aneuploidies-and-microdeletions

182. Kater-Kuipers A, Bunnik EM, de Beaufort ID, Galjaard RJH. Limits to the scope of non-invasive prenatal testing (NIPT): an analysis of the international ethical framework for prenatal screening and an interview study with Dutch professionals. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Oct 19;18(1):409. doi:10.1186/s12884-018-2050-4 PubMed PMID: 30340550; PubMed Central PMCID: PMC6194707.

183. McKinn S, Javid N, Newson AJ, Freeman L, Bonner C, Shand AW, et al. Clinician views and experiences of non-invasive prenatal genetic screening tests in Australia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2022 Dec;62(6):830–7. doi:10.1111/ajo.13533 PubMed PMID: 35538635; PubMed Central PMCID: PMC10946867.

184. Owen A, Allen Ratliff G. Finding out the "gender" sooner: Ethical tensions and parental motivation in discovering fetal sex and chromosomal anomaly risk using noninvasive prenatal testing (NIPT). SSM - Qualitative Research in Health. 2024 Jun

1;5:100374. doi:10.1016/j.ssmqr.2023.100374

185. Richardson E, McEwen A, Newton-John T, Jacobs C. Defining core outcomes of reproductive genetic carrier screening: A Delphi survey of Australian and New Zealand stakeholders. Prenatal Diagnosis. 2023;43(9):1150–65. doi:10.1002/pd.6410

186. Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;(11). Located at: CD011767. doi:10.1002/14651858.CD011767.pub2

187. Varela Lema L, Puñal-Riobóo J, García-Pérez L. Resultados comparados de las distintas estrategias de cribado para el t21, T18 y T13: adaptación del informe EUnetHTA [Internet]. Spain: Scientific Advice Unit, avalia-t; The Galician Health Knowledge Agency (ACIS); 2020. Located at: 32018001072. Available from: http://hdl.handle.net/20.500.11940/14401

188. Iwarsson E JB Dagerhamn J,Davidson T,Bernabé E,Arnlind MH. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2016 Sep;7–18. doi:10.1111/aogs.13047

189. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(3):302–14. Located at: Medline. doi:10.1002/uog.17484

190. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Open accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(1). Located at: Embase. doi:10.1136/bmjopen-2015-010002

191. Blue Cross Blue Shield Asssociation. Noninvasive prenatal cell-free fetal DNA-based screening for aneuploidies other than trisomy 21. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ. 2014 Dec;29(7):1–7. PubMed PMID: 25577816.

192. Mackie F, Hemming K, Allen S, Morris R, Kilby M. The accuracy of cell-free fetal DNA -based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG. 2017 Jan;124(1):32–46. doi:10.1111/1471-0528.14050

193. Schuurman L van P, Koning HJ de, Meier E, Galjaard RJH, Ravesteyn NT van. Clinical and economic impact of genome-wide

non-invasive prenatal testing (NIPT) as a first-tier screening method compared to targeted NIPT and first-trimester combined testing: A modeling study. PLOS Medicine. 2025 Nov 5;22(11):e1004790. doi:10.1371/journal.pmed.1004790

194. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 1st edition. Oxford: Oxford University Press; 2006. 256 p.

195. Fernández RR, Alonso VL, Olivas MM, Cañadas MVL, Escribano MVL, Vergara MAA, et al. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Available from: https://www.sanidad.gob.es/eu/areas/promocionPrevencion/cribado/documentosTecnicos/docs/Cribado_poblacional.pdf

# Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda

### A) Efectividad y seguridad

| | **Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 26, 2025>** | 26/6/2025 |
|---|---|---|
| 1 | exp Chromosome Aberrations/di, pc or (chromosom* adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos*)).ti. | 17546 |
| 2 | *Aneuploidy/ or aneuploid*.ti,kw,kf. or (aneuploid* adj2 (test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif* or detect*)).ti,ab,kw,kf. | 11337 |
| 3 | 1 or 2 | 28130 |
| 4 | Chromosomes, Human, Pair 13/ or (chromosome* adj1 "13").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 "thirteen").ti,ab,kw,kf. | 6741 |
| 5 | Chromosomes, Human, Pair 18/ or (chromosome* adj1 "18").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 "eighteen").ti,ab,kw,kf. | 6905 |
| 6 | Chromosomes, Human, Pair 21/ or (chromosome* adj1 "21").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 ("twenty-one" or "twentyone")).ti,ab,kw,kf. | 7643 |
| 7 | 4 or 5 or 6 | 20001 |
| 8 | 3 and 7 | 2347 |
| 9 | Trisomy 13 Syndrome/ or (trisom* adj1 "13").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "thirteen").ti,ab,kw,kf. or patau*.ti,ab,kw,kf. or "bartholin-patau*".ti,ab,kw,kf. or t13.ti,ab,kw,kf. | 3541 |
| 10 | Trisomy 18 Syndrome/ or "edwards syndrome"/ or (trisom* adj1 "18").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "eighteen").ti,ab,kw,kf. or (edward* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or t18.ti,ab,kw,kf. | 3780 |
| 11 | Trisomy 21 Syndrome/di or "Down Syndrome"/di or (trisom* adj1 "21").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "twenty-one").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "twentyone").ti,ab,kw,kf. or (down* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or t21.ti,ab,kw,kf. | 32888 |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 | 38387 |
| 13 | limit 12 to yr="2016 -Current" | 11492 |
| 14 | exp "sex chromosomes"/ or "X Chromosome"/ or "Y Chromosome"/ or (chromosome* adj1 (sex* or "x" or "y")).ti,ab,kw,kf. | 66023 |
| 15 | 3 and 14 | 3674 |
| 16 | exp "Sex Chromosome Aberrations"/di, pc or ("sex chromosom*" adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos* or aneuploid*)).ti,ab,kw,kf. | 3397 |
| 17 | 15 or 16 | 5260 |
| 18 | exp "Turner Syndrome"/di, pc or "45,x".ti,ab,kw,kf. or "45,xo".ti,ab,kw,kf. or "45,x0".ti,ab,kw,kf. or (turner* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or "bonnevie-ullrich".ti,ab,kw,kf. or (monosom* adj1 x).ti,ab,kw,kf. or "ullrich-turner*".ti,ab,kw,kf. | 13434 |
| 19 | klinefelter syndrome/di, pc or "47,xxy".ti,ab,kw,kf. or xxy.ti,ab,kw,kf. or (klinefelter* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. | 5283 |

| | | |
|---|---|---|
| 20 | XYY Karyotype/di or "47,xyy".ti,ab,kw,kf. or xyy.ti,ab,kw,kf. or ((jacob or jacobs) adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or (("xyy" or "yy") adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. | 1306 |
| 21 | 47,xxx.ti,ab,kw,kf. or xxx.ti,kw,kf. or "triple-x".ti,ab,kw,kf. or "triplo-x*".ti,ab,kw,kf. or "trisomy x".ti,ab,kw,kf. | 1296 |
| 22 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 | 22980 |
| 23 | limit 22 to yr="2005 -Current" | 10393 |
| 24 | 13 or 23 | 21345 |
| 25 | Sequence Analysis, DNA/ or High-Throughput Nucleotide Sequencing/ or "genome-wide".ti. or gwas*.ti. | 252298 |
| 26 | ((("high throughput" or microarray) adj2 (analy* or sequenc*)) or "single nucleotide polymorphism*" or snp or snps).ti,ab,kw,kf. | 237793 |
| 27 | ((("dna" or parallel or "next-generation" or massive* or shotgun or target*) adj1 sequenc*) or mpss or "mps*" or ngs or "ngs-based" or css or tmps).ti,ab,kw,kf. | 246843 |
| 28 | (harmony* or "nace test" or nace or neobona* or veriseq* or nextseq* or "panorama test" or "panorama nipt").ab,kf. or panorama.kf. or trisonim*.ab,kf. or "maternit21*".ab,kf. or "maternit genome".ab,kf. or veracity.ab,kf. or "iona".ab,kf. or "vanadis".ab,kf. or "clarigo".ab,kf. or "everli".ab,kf. or "neo screen".ab,kf. | 9054 |
| 29 | 25 or 26 or 27 or 28 | 653936 |
| 30 | genetic testing/ or 'maternal serum screening test'/ or ((genetic* or gene* or genome* or genomic* or "molecular diagnos*" or "cell-free dna" or "cff dna" or cffdna or "cf dna" or cfdna or "f dna" or fdna or "ff dna" or ffdna or "foetal freely circulating extracellular dna" or aneuploid*) adj2 (analy* or test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif*)).ti,ab,kw,kf. | 620796 |
| 31 | (noninvasive* or "non-invasive*" or nipt* or nipd or nidt or gnipt or nips).ti,ab,kw,kf. | 281959 |
| 32 | 30 and 31 | 6616 |
| 33 | 29 or 32 | 659161 |
| 34 | prenatal diagnosis/ or ((antenatal or "ante-natal" or intrauterine or "intra-uterine" or prenatal or "pre-natal" or pregnan* or "first-trimester" or "first trimester*") adj3 (test or tests or testing or diagnos* or detect* or screen*)).ti,ab,kw,kf. | 103043 |
| 35 | ((maternal or mother*) adj2 (plasm* or blood or serum*)).ti,ab,kw,kf. | 27907 |
| 36 | exp Pregnancy Trimester, First/ or "early pregnan*".ti,ab,kw,kf. or (first adj2 trimester).ti,ab,kw,kf. or "first tier".ti,ab,kw,kf. or "1st-trimester".ti,ab,kw,kf. | 59287 |
| 37 | 34 or 35 or 36 | 171486 |
| 38 | 33 and 37 | 6710 |
| 39 | Noninvasive Prenatal Testing/ or ((noninvasive* or "non-invasive*") adj1 prenatal*).ti. or nipt*.ti,ab,kw,kf. or nipd.ti,ab,kw,kf. or nidt.ti,ab,kw,kf. or gnipt.ti,ab,kw,kf. or nips.ti,ab,kw,kf. | 4198 |
| 40 | ((fetal or foetal or fetus* or "free-fetal" or "free fetal" or "free-foetal" or "free foetal" or placenta*) adj2 dna).ti,ab,kw,kf. or "cell-free dna".ti,kw,kf. or "cff dna".ti,kw,kf. or cffdna.ti,kw,kf. or "cf dna".ti,kw,kf. or cfdna.ti,kw,kf. or "f dna".ti,kw,kf. or fdna.ti,kw,kf. or "ff dna".ti,kw,kf. or ffdna.ti,kw,kf. or "foetal freely circulating extracellular dna".ti,ab,kw,kf. or (("cell-free dna" or "cff dna" or cffdna or "cf dna" or cfdna or "f dna" or | 10286 |

| | | |
|---|---|---|
| | fdna or "ff dna" or ffdna or "foetal freely circulating extracellular dna") adj5 (analy* or test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif* or detect*)).ti,ab,kw,kf. | |
| 41 | 39 or 40 | 13260 |
| 42 | 38 or 41 | 17564 |
| 43 | 24 and 42 | 1475 |
| 44 | *"chromosome aberration"/di, pc or *aneuploidy/ or aneuploid*.ti,kw,kf. or (chromosom* adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos*)).ti. | 23013 |
| 45 | 28 or 30 or 40 | 635940 |
| 46 | 37 and 41 and 44 and 45 | 683 |
| 47 | limit 46 to yr="2016 -Current" | 473 |
| 48 | 43 or 47 | 1629 |
| 49 | (preimplant* or "pre-implant*" or (twin* not singleton*) or triplet* or sperm* or "embryo transfer*" or infertil* or "case report" or "case report:" or ((a or two) adj2 case*) or (a adj2 (fetus or woman or infant))).ti. | 975084 |
| 50 | 48 not 49 | 1469 |
| 51 | limit 50 to (cats or cattle or chick embryo or dogs or goats or guinea pigs or hamsters or horses or mice or rabbits or rats or sheep or swine or address or autobiography or biography or classical article or clinical conference or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or duplicate publication or editorial or historical article or letter or news or newspaper article or preprint) | 59 |
| 52 | 50 not 51 | 1410 |

| | **Embase** | 26/6/2025 |
|---|---|---|
| #1 | 'chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR ((chromosom* NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos*)):ti) | 35027 |
| #2 | aneuploidy'/exp/dm_di,dm_pc OR aneuploid*:ti,kw OR ((aneuploid* NEAR/2 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw) | 18020 |
| #3 | #1 OR #2 | 48725 |
| #4 | 'chromosome 13'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '13'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 'thirteen'):ti,ab,kw) | 7919 |
| #5 | 'chromosome 18'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '18'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 'eighteen'):ti,ab,kw) | 6630 |
| #6 | 'chromosome 21'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '21'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 ('twenty-one' OR 'twentyone')):ti,ab,kw) | 9611 |
| #7 | #4 OR #5 OR #6 | 21620 |
| #8 | #3 AND #7 | 3397 |
| #9 | 'trisomy 13'/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '13'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'thirteen'):ti,ab,kw) OR patau*:ti,ab,kw OR 'bartholin-patau*':ti,ab,kw OR t13:ti,ab,kw | 6375 |

| | | |
|---|---|---|
| #10 | 'trisomy 18'/dm_di OR 'edwards syndrome'/exp/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '18'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'eighteen'):ti,ab,kw) OR ((edward* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR t18:ti,ab,kw | 6043 |
| #11 | 'trisomy 21'/dm_di OR 'down syndrome'/exp/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '21'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'twenty-one'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'twentyone'):ti,ab,kw) OR ((down* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR t21:ti,ab,kw | 37820 |
| #12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 47087 |
| #13 | #12 AND [2016-2025]/py | 17686 |
| #14 | 'sex chromosome'/de OR 'x chromosome'/de OR 'y chromosome'/de OR ((chromosome* NEAR/1 (sex* OR 'x' OR 'y')):ti,ab,kw) | 70938 |
| #15 | #3 AND #14 | 5514 |
| #16 | 'sex chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR (('sex chromosom*' NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos* OR aneuploid*)):ti,ab,kw) | 4816 |
| #17 | #15 OR #16 | 7937 |
| #18 | 'karyotype 45,x'/dm_di OR 'turner syndrome'/exp/dm_di OR 'monosomy x'/exp/dm_di OR '45,x':ti,ab,kw OR '45,xo':ti,ab,kw OR '45,x0':ti,ab,kw OR ((turner* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR 'bonnevie-ullrich':ti,ab,kw OR ((monosom* NEAR/1 x):ti,ab,kw) OR 'ullrich-turner*':ti,ab,kw | 13198 |
| #19 | 'karyotype 47,xxy'/exp/dm_di OR '47,xxy syndrome'/de OR 'klinefelter syndrome'/exp/dm_di OR '47,xxy':ti,ab,kw OR xxy:ti,ab,kw OR ((klinefelter* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) | 6054 |
| #20 | 'karyotype 47,xyy'/exp/dm_di OR '47,xyy syndrome'/exp/dm_di OR '47,xyy karyotype':de OR '47,xyy':ti,ab,kw OR xyy:ti,ab,kw OR (((jacob OR jacobs) NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR ((('xyy' OR 'yy') NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw,de) | 1765 |
| #21 | 'karyotype 47,xxx'/dm_di OR '47,xxx syndrome'/exp/dm_di OR '47,xxx':ti,ab,kw OR xxx:ti,kw OR 'triple-x':ti,ab,kw OR 'triplo-x*':ti,ab,kw OR 'trisomy x':ti,ab,kw | 1848 |
| #22 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 25329 |
| #23 | #17 AND [2005-2025]/py | 4564 |
| #24 | #13 OR #23 | 21526 |
| #25 | dna sequence analysis'/exp OR 'high throughput sequencing'/exp OR 'genome-wide':ti OR gwas*:ti | 283385 |
| #26 | ((('high throughput' OR microarray) NEXT/2 (analy* OR sequenc*)):ti,ab,kw) OR 'single nucleotide polymorphism*':ti,ab,kw OR snp:ti,ab,kw OR snps:ti,ab,kw | 312871 |
| #27 | ((('dna' OR parallel OR 'next-generation' OR massive* OR shotgun OR target*) NEAR/1 sequenc*):ti,ab,kw) OR mpss:ti,ab,kw OR 'mps*':ti,ab,kw OR ngs:ti,ab,kw OR 'ngs-based':ti,ab,kw OR css:ti,ab,kw OR tmps:ti,ab,kw | 337093 |
| #28 | harmony*:ab,dn OR 'nace test':ab,dn OR nace:ab,dn OR neobona*:ab,dn OR veriseq*:ab,dn OR nextseq*:ab,dn OR 'panorama test':ab,dn OR 'panorama nipt':ab,dn OR panorama:dn OR trisonim*:ab,dn OR 'maternit21*':ab,dn OR 'maternit genome':ab,dn OR veracity:ab,dn OR 'iona':ab,dn OR 'vanadis':ab,dn OR 'clarigo':ab,dn OR 'everli':ab,dn OR 'neo screen':ab,dn | 20755 |
| #29 | #25 OR #26 OR #27 OR #28 | 778822 |

| | | |
|---|---|---|
| #30 | 'genetic screening'/exp OR (((genetic* OR gene* OR genome* OR genomic* OR 'molecular diagnos*' OR 'cell-free dna' OR 'cff dna' OR cffdna OR 'cf dna' OR cfdna OR 'f dna' OR fdna OR 'ff dna' OR ffdna OR 'foetal freely circulating extracellular dna' OR aneuploid*) NEAR/2 (analy* OR test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif*)):ti,ab,kw) | 859792 |
| #31 | noninvasive*:ti,ab,kw OR 'non-invasive*':ti,ab,kw OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 432428 |
| #32 | #30 AND #31 | 10402 |
| #33 | #29 OR #32 | 734221 |
| #34 | 'prenatal screening'/exp OR (((antenatal OR 'ante-natal' OR intrauterine OR 'intra-uterine' OR prenatal OR 'pre-natal' OR pregnan* OR 'first-trimester' OR 'first trimester*') NEAR/3 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR detect* OR screen*)):ti,ab,kw) | 125294 |
| #35 | 'maternal blood'/de OR 'maternal plasma'/de OR (((maternal OR mother*) NEAR/2 (plasm* OR blood OR serum*)):ti,ab,kw) | 42187 |
| #36 | 'first trimester pregnancy'/exp OR 'early pregnan*':ti,ab,kw OR ((first NEAR/2 trimester):ti,ab,kw) OR 'first tier':ti,ab,kw OR '1st-trimester':ti,ab,kw | 90354 |
| #37 | #34 OR #35 OR #36 | 229966 |
| #38 | #33 AND #37 | 10370 |
| #39 | 'noninvasive prenatal testing'/exp OR (((noninvasive* OR 'non-invasive*') NEAR/1 prenatal*):ti) OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 7563 |
| #40 | 'circulating free dna'/mj OR (((fetal OR foetal OR fetus* OR 'free-fetal' OR 'free fetal' OR 'free-foetal' OR 'free foetal' OR placenta*) NEAR/2 dna):ti,ab,kw) OR 'cell-free dna':ti,kw OR 'cff dna':ti,kw OR cffdna:ti,kw OR 'cf dna':ti,kw OR cfdna:ti,kw OR 'f dna':ti,kw OR fdna:ti,kw OR 'ff dna':ti,kw OR ffdna:ti,kw OR 'foetal freely circulating extracellular dna':ti,ab,kw OR ((('cell-free dna' OR 'cff dna' OR cffdna OR 'cf dna' OR cfdna OR 'f dna' OR fdna OR 'ff dna' OR ffdna OR 'foetal freely circulating extracellular dna') NEAR/5 (analy* OR test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw) | 18380 |
| #41 | #39 OR #40 | 23456 |
| #42 | #38 OR #41 | 29878 |
| #43 | #24 AND #42 | 2488 |
| #44 | 'chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR 'aneuploidy'/exp/dm_di,dm_pc OR aneuploid*:ti,ab,kw OR ((chromosom* NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos*)):ti) | 68117 |
| #45 | #28 OR #30 OR #40 | 888642 |
| #46 | #37 AND #41 AND #44 AND #45 | 2468 |
| #47 | #46 AND [2016-2025]/py | 1678 |
| #48 | #43 OR #47 | 3137 |
| #49 | #48 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'preprint'/it OR 'conference review'/it) | 2066 |
| #50 | #49 NOT (preimplant*:ti OR 'pre-implant*':ti OR (twin*:ti NOT singleton*:ti) OR triplet*:ti OR sperm*:ti OR 'embryo transfer*':ti OR infertil*:ti OR 'case | 1876 |

| | | |
|---|---|---|
| | report':ti OR 'case report:':ti OR (((a OR two) NEXT/2 case*):ti) OR ((a NEXT/2 (fetus OR woman OR infant)):ti)) | |

| | **Cochrane Library (CENTRAL y CDSR)** | 26/6/2025 |
|---|---|---|
| #1 | [mh "Chromosome Aberrations"/di,pc] OR (chromosom*:ti NEAR/5 (aberrat*:ti OR abnormal*:ti OR anomal*:ti OR trisom*:ti OR monos*:ti)) | 105 |
| #2 | [mh ^Aneuploidy] OR aneuploid*:ti,kw OR ((aneuploid* or trisom*) NEAR/2 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw | 533 |
| #3 | #1 OR #2 | 626 |
| #4 | [mh ^"Chromosomes, Human, Pair 13"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 13:ti,ab,kw) OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 thirteen:ti,ab,kw) | 73 |
| #5 | [mh ^"Chromosomes, Human, Pair 18"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 18:ti,ab,kw) OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 eighteen:ti,ab,kw) | 48 |
| #6 | [mh ^"Chromosomes, Human, Pair 21"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 21:ti,ab,kw) OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 (twenty-one:ti,ab,kw OR twentyone:ti,ab,kw)) | 72 |
| #7 | #4 OR #5 OR #6 | 165 |
| #8 | #3 AND #7 | 42 |
| #9 | [mh ^"Trisomy 13 Syndrome"] OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 13:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 thirteen:ti,ab,kw) OR patau*:ti,ab,kw OR bartholin-patau*:ti,ab,kw OR t13:ti,ab,kw | 64 |
| #10 | [mh ^"Trisomy 18 Syndrome"] OR [mh ^"edwards syndrome"] OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 18:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 eighteen:ti,ab,kw) OR (edward*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR t18:ti,ab,kw | 110 |
| #11 | [mh ^"Trisomy 21 Syndrome"] OR [mh ^"Down Syndrome"] OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 21:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 twenty-one:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 twentyone:ti,ab,kw) OR (down*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR t21:ti,ab,kw | 1271 |
| #12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 1431 |
| #13 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2016 y Jul 2025 | 1012 |
| #14 | [mh "sex chromosomes"] OR [mh ^"X Chromosome"] OR [mh ^"Y Chromosome"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 (sex*:ti,ab,kw OR x:ti,ab,kw OR y:ti,ab,kw)) | 271 |
| #15 | #3 AND #14 | 44 |
| #16 | [mh "Sex Chromosome Aberrations"] "di, pc" OR (("sex" NEXT chromosom*):ti,ab,kw NEAR/5 (aberrat*:ti,ab,kw OR abnormal*:ti,ab,kw OR anomal*:ti,ab,kw OR trisom*:ti,ab,kw OR monos*:ti,ab,kw OR aneuploid*:ti,ab,kw)) | 52 |
| #17 | #15 OR #16 | 72 |
| #18 | [mh "Turner Syndrome"] "di, pc" OR 45,x:ti,ab,kw OR 45,xo:ti,ab,kw OR 45,x0:ti,ab,kw OR (turner*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR bonnevie-ullrich:ti,ab,kw OR (monosom*:ti,ab,kw NEAR/1 x:ti,ab,kw) OR ullrich-turner*:ti,ab,kw | 316 |

| | | |
|---|---|---|
| #19 | [mh ^"klinefelter syndrome"] OR 47,xxy:ti,ab,kw OR xxy:ti,ab,kw OR (klinefelter*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) | 78 |
| #20 | [mh ^"XYY Karyotype"] OR 47,xyy:ti,ab,kw OR xyy:ti,ab,kw OR ((jacob:ti,ab,kw OR jacobs:ti,ab,kw) NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR ((xyy:ti,ab,kw OR yy:ti,ab,kw) NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) | 8 |
| #21 | 47,xxx:ti,ab,kw OR xxx:ti,kw OR triple-x:ti,ab,kw OR triplo-x*:ti,ab,kw OR "trisomy x":ti,ab,kw | 4 |
| #22 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 440 |
| #23 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2005 y Jul 2025 | 309 |
| #24 | #13 OR #23 | 1302 |
| #25 | [mh ^"Sequence Analysis, DNA"] OR [mh ^"High-Throughput Nucleotide Sequencing"] OR genome-wide:ti OR gwas*:ti | 828 |
| #26 | (("high throughput":ti,ab,kw OR microarray:ti,ab,kw) NEAR/2 (analy*:ti,ab,kw OR sequenc*:ti,ab,kw)) OR ("single nucleotide" NEXT polymorphism*):ti,ab,kw OR snp:ti,ab,kw OR snps:ti,ab,kw | 7069 |
| #27 | (("dna" OR parallel OR "next-generation" OR massive* OR shotgun OR target*) NEAR/1 sequenc*):ti,ab,kw OR mpss:ti,ab,kw OR "mps":ti,ab,kw OR ngs:ti,ab,kw OR "ngs-based":ti,ab,kw OR css:ti,ab,kw OR tmps:ti,ab,kw | 6517 |
| #28 | harmony*:ab,kw OR "nace test":ab,kw OR nace:ab,kw OR neobona*:ab,kw OR veriseq*:ab,kw OR nextseq*:ab,kw OR "panorama test":ab,kw OR "panorama nipt":ab,kw OR panorama:kw OR trisonim*:ab,kw OR maternit21*:ab,kw OR "maternit genome":ab,kw OR veracity:ab,kw OR iona:ab,kw OR vanadis:ab,kw OR clarigo:ab,kw OR everli:ab,kw OR "neo screen":ab,kw | 785 |
| #29 | #25 OR #26 OR #27 OR #28 | 13326 |
| #30 | [mh ^"genetic testing"] OR [mh ^"'maternal serum screening test'"] OR ((genetic*:ti,ab,kw OR gene*:ti,ab,kw OR genome*:ti,ab,kw OR genomic*:ti,ab,kw OR ("molecular" NEXT diagnos*):ti,ab,kw OR "cell-free dna":ti,ab,kw OR "cff dna":ti,ab,kw OR cffdna:ti,ab,kw OR "cf dna":ti,ab,kw OR cfdna:ti,ab,kw OR "f dna":ti,ab,kw OR fdna:ti,ab,kw OR "ff dna":ti,ab,kw OR ffdna:ti,ab,kw OR "foetal freely circulating extracellular dna":ti,ab,kw OR aneuploid*:ti,ab,kw) NEAR/2 (analy*:ti,ab,kw OR test:ti,ab,kw OR tests:ti,ab,kw OR testing:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw OR identif*:ti,ab,kw)) | 15746 |
| #31 | (noninvasive*:ti,ab,kw OR non-invasive*:ti,ab,kw OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw) | 28274 |
| #32 | #30 AND #31 | 289 |
| #33 | #29 OR #32 | 13583 |
| #34 | [mh ^"prenatal diagnosis"] OR ((antenatal:ti,ab,kw OR ante-natal:ti,ab,kw OR intrauterine:ti,ab,kw OR intra-uterine:ti,ab,kw OR prenatal:ti,ab,kw OR pre-natal:ti,ab,kw OR pregnan*:ti,ab,kw OR first-trimester:ti,ab,kw OR ("first" NEXT trimester*):ti,ab,kw) NEAR/3 (test:ti,ab,kw OR tests:ti,ab,kw OR testing:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR detect*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw)) | 12070 |
| #35 | ((maternal:ti,ab,kw OR mother*:ti,ab,kw) NEAR/2 (plasm*:ti,ab,kw OR blood:ti,ab,kw OR serum*:ti,ab,kw)) | 2131 |
| #36 | [mh "Pregnancy Trimester, First"] OR ("early" NEXT pregnan*):ti,ab,kw OR (first:ti,ab,kw NEAR/2 trimester:ti,ab,kw) OR "first tier":ti,ab,kw OR 1st-trimester:ti,ab,kw | 4904 |

| | | |
|---|---|---|
| #37 | #34 OR #35 OR #36 | 18086 |
| #38 | #33 AND #37 | 169 |
| #39 | [mh ^"Noninvasive Prenatal Testing"] OR ((noninvasive*:ti OR non-invasive*:ti) NEAR/1 prenatal*:ti) OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 384 |
| #40 | ((fetal:ti,ab,kw OR foetal:ti,ab,kw OR fetus*:ti,ab,kw OR free-fetal:ti,ab,kw OR "free fetal":ti,ab,kw OR free-foetal:ti,ab,kw OR "free foetal":ti,ab,kw OR placenta*:ti,ab,kw) NEAR/2 dna:ti,ab,kw) OR "cell-free dna":ti,kw OR "cff dna:ti,kw OR cffdna:ti,kw OR "cf dna:ti,kw OR cfdna:ti,kw OR "f dna:ti,kw OR fdna:ti,kw OR "ff dna:ti,kw OR ffdna:ti,kw OR "foetal freely circulating extracellular dna":ti,ab,kw OR (("cell-free dna":ti,ab,kw OR "cff dna":ti,ab,kw OR cffdna:ti,ab,kw OR "cf dna":ti,ab,kw OR cfdna:ti,ab,kw OR "f dna":ti,ab,kw OR fdna:ti,ab,kw OR "ff dna":ti,ab,kw OR ffdna:ti,ab,kw OR "foetal freely circulating extracellular dna":ti,ab,kw) NEAR/5 (analy*:ti,ab,kw OR test:ti,ab,kw OR tests:ti,ab,kw OR testing:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw OR identif*:ti,ab,kw OR detect*:ti,ab,kw)) | 525 |
| #41 | #39 OR #40 | 900 |
| #42 | #38 OR #41 | 1036 |
| #43 | #24 AND #42 | 32 |
| #44 | [mh ^"chromosome aberration"] OR [mh ^aneuploidy] OR aneuploid*:ti,kw OR (chromosom*:ti NEAR/5 (aberrat*:ti OR abnormal*:ti OR anomal*:ti OR trisom*:ti OR monos*:ti)) | 767 |
| #45 | #28 OR #30 OR #40 | 16850 |
| #46 | #37 AND #41 AND #44 AND #45 | 22 |
| #47 | #37 AND #41 AND #44 AND #45 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2016 y Jul 2025 | 20 |
| #48 | #43 OR #47 | 39 |
| #49 | ((noninvasive*:ti OR non-invasive*:ti) NEAR/1 prenatal*:ti) | 18 |
| #50 | #48 OR #49 | 47 |

## B) Coste-efectividad

| | | |
|---|---|---|
| | **Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 26, 2025>** | 26/6/2025 |
| 1 | exp Chromosome Aberrations/di, pc or (chromosom* adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos*)).ti. | 17546 |
| 2 | *Aneuploidy/ or aneuploid*.ti,kw,kf. or (aneuploid* adj2 (test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif* or detect*)).ti,ab,kw,kf. | 11337 |
| 3 | 1 or 2 | 28130 |
| 4 | Chromosomes, Human, Pair 13/ or (chromosome* adj1 "13").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 "thirteen").ti,ab,kw,kf. | 6741 |
| 5 | Chromosomes, Human, Pair 18/ or (chromosome* adj1 "18").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 "eighteen").ti,ab,kw,kf. | 6905 |
| 6 | Chromosomes, Human, Pair 21/ or (chromosome* adj1 "21").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 ("twenty-one" or "twentyone")).ti,ab,kw,kf. | 7643 |
| 7 | 4 or 5 or 6 | 20001 |

| | | |
|---|---|---|
| 8 | 3 and 7 | 2347 |
| 9 | Trisomy 13 Syndrome/ or (trisom* adj1 "13").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "thirteen").ti,ab,kw,kf. or patau*.ti,ab,kw,kf. or "bartholin-patau*".ti,ab,kw,kf. or t13.ti,ab,kw,kf. | 3541 |
| 10 | Trisomy 18 Syndrome/ or "edwards syndrome"/ or (trisom* adj1 "18").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "eighteen").ti,ab,kw,kf. or (edward* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or t18.ti,ab,kw,kf. | 3780 |
| 11 | Trisomy 21 Syndrome/di or "Down Syndrome"/di or (trisom* adj1 "21").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "twenty-one").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "twentyone").ti,ab,kw,kf. or (down* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or t21.ti,ab,kw,kf. | 32888 |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 | 38387 |
| 13 | limit 12 to yr="2016 -Current" | 11492 |
| 14 | exp "sex chromosomes"/ or "X Chromosome"/ or "Y Chromosome"/ or (chromosome* adj1 (sex* or "x" or "y")).ti,ab,kw,kf. | 66023 |
| 15 | 3 and 14 | 3674 |
| 16 | exp "Sex Chromosome Aberrations"/di, pc or ("sex chromosom*" adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos* or aneuploid*)).ti,ab,kw,kf. | 3397 |
| 17 | 15 or 16 | 5260 |
| 18 | exp "Turner Syndrome"/di, pc or "45,x".ti,ab,kw,kf. or "45,xo".ti,ab,kw,kf. or "45,x0".ti,ab,kw,kf. or (turner* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or "bonnevie-ullrich".ti,ab,kw,kf. or (monosom* adj1 x).ti,ab,kw,kf. or "ullrich-turner*".ti,ab,kw,kf. | 13434 |
| 19 | klinefelter syndrome/di, pc or "47,xxy".ti,ab,kw,kf. or xxy.ti,ab,kw,kf. or (klinefelter* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. | 5283 |
| 20 | XYY Karyotype/di or "47,xyy".ti,ab,kw,kf. or xyy.ti,ab,kw,kf. or ((jacob or jacobs) adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or (("xyy" or "yy") adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. | 1306 |
| 21 | 47,xxx.ti,ab,kw,kf. or xxx.ti,kw,kf. or "triple-x".ti,ab,kw,kf. or "triplo-x*".ti,ab,kw,kf. or "trisomy x".ti,ab,kw,kf. | 1296 |
| 22 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 | 22980 |
| 23 | limit 22 to yr="2005 -Current" | 10393 |
| 24 | 13 or 23 | 21345 |
| 25 | Sequence Analysis, DNA/ or High-Throughput Nucleotide Sequencing/ or "genome-wide".ti. or gwas*.ti. | 252298 |
| 26 | ((("high throughput" or microarray) adj2 (analy* or sequenc*)) or "single nucleotide polymorphism*" or snp or snps).ti,ab,kw,kf. | 237793 |
| 27 | (((("dna" or parallel or "next-generation" or massive* or shotgun or target*) adj1 sequenc*) or mpss or "mps*" or ngs or "ngs-based" or css or tmps).ti,ab,kw,kf. | 246843 |
| 28 | (harmony* or "nace test" or nace or neobona* or veriseq* or nextseq* or "panorama test" or "panorama nipt").ab,kf. or panorama.kf. or trisonim*.ab,kf. or "maternit21*".ab,kf. or "maternit genome".ab,kf. or veracity.ab,kf. or "iona".ab,kf. or "vanadis".ab,kf. or "clarigo".ab,kf. or "everli".ab,kf. or "neo screen".ab,kf. | 9054 |
| 29 | 25 or 26 or 27 or 28 | 653936 |
| 30 | genetic testing/ or 'maternal serum screening test'/ or ((genetic* or gene* or genome* or genomic* or "molecular diagnos*" or "cell-free dna" or "cff dna" or cffdna or "cf dna" or cfdna or "f dna" or fdna or "ff dna" or ffdna | 620796 |

| | | |
|---|---|---|
| | or "foetal freely circulating extracellular dna" or aneuploid*) adj2 (analy* or test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif*)).ti,ab,kw,kf. | |
| 31 | (noninvasive* or "non-invasive*" or nipt* or nipd or nidt or gnipt or nips).ti,ab,kw,kf. | 281959 |
| 32 | 30 and 31 | 6616 |
| 33 | 29 or 32 | 659161 |
| 34 | prenatal diagnosis/ or ((antenatal or "ante-natal" or intrauterine or "intra-uterine" or prenatal or "pre-natal" or pregnan* or "first-trimester" or "first trimester*") adj3 (test or tests or testing or diagnos* or detect* or screen*)).ti,ab,kw,kf. | 103043 |
| 35 | ((maternal or mother*) adj2 (plasm* or blood or serum*)).ti,ab,kw,kf. | 27907 |
| 36 | exp Pregnancy Trimester, First/ or "early pregnan*".ti,ab,kw,kf. or (first adj2 trimester).ti,ab,kw,kf. or "first tier".ti,ab,kw,kf. or "1st-trimester".ti,ab,kw,kf. | 59287 |
| 37 | 34 or 35 or 36 | 171486 |
| 38 | 33 and 37 | 6710 |
| 39 | Noninvasive Prenatal Testing/ or ((noninvasive* or "non-invasive*") adj1 prenatal*).ti. or nipt*.ti,ab,kw,kf. or nipd.ti,ab,kw,kf. or nidt.ti,ab,kw,kf. or gnipt.ti,ab,kw,kf. or nips.ti,ab,kw,kf. | 4198 |
| 40 | ((fetal or foetal or fetus* or "free-fetal" or "free fetal" or "free-foetal" or "free foetal" or placenta*) adj2 dna).ti,ab,kw,kf. or "cell-free dna".ti,kw,kf. or "cff dna".ti,kw,kf. or cffdna.ti,kw,kf. or "cf dna".ti,kw,kf. or cfdna.ti,kw,kf. or "f dna".ti,kw,kf. or fdna.ti,kw,kf. or "ff dna".ti,kw,kf. or ffdna.ti,kw,kf. or "foetal freely circulating extracellular dna".ti,ab,kw,kf. or (("cell-free dna" or "cff dna" or cffdna or "cf dna" or cfdna or "f dna" or fdna or "ff dna" or ffdna or "foetal freely circulating extracellular dna") adj5 (analy* or test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif* or detect*)).ti,ab,kw,kf. | 10286 |
| 41 | 39 or 40 | 13260 |
| 42 | 38 or 41 | 17564 |
| 43 | 24 and 42 | 1475 |
| 44 | *"chromosome aberration"/di, pc or *aneuploidy/ or aneuploid*.ti,kw,kf. or (chromosom* adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos*)).ti. | 23013 |
| 45 | 28 or 30 or 40 | 635940 |
| 46 | 37 and 41 and 44 and 45 | 683 |
| 47 | limit 46 to yr="2016 -Current" | 473 |
| 48 | 43 or 47 | 1629 |
| 49 | (preimplant* or "pre-implant*" or (twin* not singleton*) or triplet* or sperm* or "embryo transfer*" or infertil* or "case report" or "case report:" or ((a or two) adj2 case*) or (a adj2 (fetus or woman or infant))).ti. | 975084 |
| 50 | 48 not 49 | 1469 |
| 51 | limit 50 to (cats or cattle or chick embryo or dogs or goats or guinea pigs or hamsters or horses or mice or rabbits or rats or sheep or swine or address or autobiography or biography or classical article or clinical conference or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or duplicate | 59 |

| | | |
|---|---|---|
| | publication or editorial or historical article or letter or news or newspaper article or preprint) | |
| 52 | 50 not 51 | 1410 |
| 53 | Economics/ | 27548 |
| 54 | exp "costs and cost analysis"/ | 279806 |
| 55 | Economics, Dental/ | 1922 |
| 56 | exp economics, hospital/ | 26225 |
| 57 | Economics, Medical/ | 9307 |
| 58 | Economics, Nursing/ | 4013 |
| 59 | Economics, Pharmaceutical/ | 3166 |
| 60 | (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ti,ab. | 1221759 |
| 61 | (expenditure$ not energy).ti,ab. | 41374 |
| 62 | value for money.ti,ab. | 2399 |
| 63 | budget$.ti,ab. | 39937 |
| 64 | 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 | 1394439 |
| 65 | ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab. | 5154 |
| 66 | (metabolic adj cost).ti,ab. | 1896 |
| 67 | ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab. | 31514 |
| 68 | 65 or 66 or 67 | 37445 |
| 69 | 64 not 68 | 1385731 |
| 70 | letter.pt. | 1300174 |
| 71 | editorial.pt. | 729811 |
| 72 | historical article.pt. | 374568 |
| 73 | 70 or 71 or 72 | 2381429 |
| 74 | 69 not 73 | 1343429 |
| 75 | exp animals/ not humans/ | 5351312 |
| 76 | 74 not 75 | 1256964 |
| 77 | bmj.jn. | 93289 |
| 78 | cochrane database of systematic reviews.jn. | 17115 |
| 79 | health technology assessment winchester england.jn. | 1659 |
| 80 | 77 or 78 or 79 | 112063 |
| 81 | 76 not 80 | 1249829 |
| 82 | 52 and 81 | 157 |

| | **Embase** | 26/6/2025 |
|---|---|---|
| #1 | 'chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR ((chromosom* NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos*)):ti) | 35027 |
| #2 | 'aneuploidy'/exp/dm_di,dm_pc OR aneuploid*:ti,kw OR ((aneuploid* NEAR/2 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw) | 18020 |
| #3 | #1 OR #2 | 48725 |
| #4 | 'chromosome 13'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '13'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 'thirteen'):ti,ab,kw) | 7919 |
| #5 | 'chromosome 18'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '18'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 'eighteen'):ti,ab,kw) | 6630 |
| #6 | 'chromosome 21'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '21'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 ('twenty-one' OR 'twentyone')):ti,ab,kw) | 9611 |
| #7 | #4 OR #5 OR #6 | 21620 |
| #8 | #3 AND #7 | 3397 |
| #9 | 'trisomy 13'/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '13'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'thirteen'):ti,ab,kw) OR patau*:ti,ab,kw OR 'bartholin-patau*':ti,ab,kw OR t13:ti,ab,kw | 6375 |
| #10 | 'trisomy 18'/dm_di OR 'edwards syndrome'/exp/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '18'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'eighteen'):ti,ab,kw) OR ((edward* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR t18:ti,ab,kw | 6043 |
| #11 | 'trisomy 21'/dm_di OR 'down syndrome'/exp/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '21'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'twenty-one'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'twentyone'):ti,ab,kw) OR ((down* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR t21:ti,ab,kw | 37820 |
| #12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 47087 |
| #13 | #12 AND [2016-2025]/py | 17686 |
| #14 | 'sex chromosome'/de OR 'x chromosome'/de OR 'y chromosome'/de OR ((chromosome* NEAR/1 (sex* OR 'x' OR 'y')):ti,ab,kw) | 70938 |
| #15 | #3 AND #14 | 5514 |
| #16 | 'sex chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR (('sex chromosom*' NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos* OR aneuploid*)):ti,ab,kw) | 4816 |
| #17 | #15 OR #16 | 7937 |
| #18 | 'karyotype 45,x'/dm_di OR 'turner syndrome'/exp/dm_di OR 'monosomy x'/exp/dm_di OR '45,x':ti,ab,kw OR '45,xo':ti,ab,kw OR '45,x0':ti,ab,kw OR ((turner* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR 'bonnevie-ullrich':ti,ab,kw OR ((monosom* NEAR/1 x):ti,ab,kw) OR 'ullrich-turner*':ti,ab,kw | 13198 |
| #19 | 'karyotype 47,xxy'/exp/dm_di OR '47,xxy syndrome'/de OR 'klinefelter syndrome'/exp/dm_di OR '47,xxy':ti,ab,kw OR xxy:ti,ab,kw OR ((klinefelter* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) | 6054 |
| #20 | 'karyotype 47,xyy'/exp/dm_di OR '47,xyy syndrome'/exp/dm_di OR '47,xyy karyotype':de OR '47,xyy':ti,ab,kw OR xyy:ti,ab,kw OR (((jacob OR jacobs) NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR ((('xyy' OR 'yy') NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw,de) | 1765 |
| #21 | 'karyotype 47,xxx'/dm_di OR '47,xxx syndrome'/exp/dm_di OR '47,xxx':ti,ab,kw OR xxx:ti,kw OR 'triple-x':ti,ab,kw OR 'triplo-x*':ti,ab,kw OR 'trisomy x':ti,ab,kw | 1848 |
| #22 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 25329 |

| | | |
|---|---|---|
| #23 | #17 AND [2005-2025]/py | 4564 |
| #24 | #13 OR #23 | 21526 |
| #25 | 'dna sequence analysis'/exp OR 'high throughput sequencing'/exp OR 'genome-wide':ti OR gwas*:ti | 283385 |
| #26 | ((('high throughput' OR microarray) NEXT/2 (analy* OR sequenc*)):ti,ab,kw) OR 'single nucleotide polymorphism*':ti,ab,kw OR snp:ti,ab,kw OR snps:ti,ab,kw | 312871 |
| #27 | ((('dna' OR parallel OR 'next-generation' OR massive* OR shotgun OR target*) NEAR/1 sequenc*):ti,ab,kw) OR mpss:ti,ab,kw OR 'mps*':ti,ab,kw OR ngs:ti,ab,kw OR 'ngs-based':ti,ab,kw OR css:ti,ab,kw OR tmps:ti,ab,kw | 337093 |
| #28 | harmony*:ab,dn OR 'nace test':ab,dn OR nace:ab,dn OR neobona*:ab,dn OR veriseq*:ab,dn OR nextseq*:ab,dn OR 'panorama test':ab,dn OR 'panorama nipt':ab,dn OR panorama:dn OR trisonim*:ab,dn OR 'maternit21*':ab,dn OR 'maternit genome':ab,dn OR veracity:ab,dn OR 'iona':ab,dn OR 'vanadis':ab,dn OR 'clarigo':ab,dn OR 'everli':ab,dn OR 'neo screen':ab,dn | 20755 |
| #29 | #25 OR #26 OR #27 OR #28 | 726077 |
| #30 | 'genetic screening'/exp OR (((genetic* OR gene* OR genome* OR genomic* OR 'molecular diagnos*' OR 'cell-free dna' OR 'cff dna' OR cffdna OR 'cf dna' OR cfdna OR 'f dna' OR fdna OR 'ff dna' OR ffdna OR 'foetal freely circulating extracellular dna' OR aneuploid*) NEAR/2 (analy* OR test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif*)):ti,ab,kw) | 859792 |
| #31 | noninvasive*:ti,ab,kw OR 'non-invasive*':ti,ab,kw OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 432428 |
| #32 | #30 AND #31 | 10402 |
| #33 | #29 OR #32 | 734221 |
| #34 | 'prenatal screening'/exp OR (((antenatal OR 'ante-natal' OR intrauterine OR 'intra-uterine' OR prenatal OR 'pre-natal' OR pregnan* OR 'first-trimester' OR 'first trimester*') NEAR/3 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR detect* OR screen*)):ti,ab,kw) | 125294 |
| #35 | 'maternal blood'/de OR 'maternal plasma'/de OR (((maternal OR mother*) NEAR/2 (plasm* OR blood OR serum*)):ti,ab,kw) | 42187 |
| #36 | 'first trimester pregnancy'/exp OR 'early pregnan*':ti,ab,kw OR ((first NEAR/2 trimester):ti,ab,kw) OR 'first tier':ti,ab,kw OR '1st-trimester':ti,ab,kw | 90354 |
| #37 | #34 OR #35 OR #36 | 229966 |
| #38 | #33 AND #37 | 9072 |
| #39 | 'noninvasive prenatal testing'/exp OR (((noninvasive* OR 'non-invasive*') NEAR/1 prenatal*):ti) OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 7563 |
| #40 | 'circulating free dna'/mj OR (((fetal OR foetal OR fetus* OR 'free-fetal' OR 'free fetal' OR 'free-foetal' OR 'free foetal' OR placenta*) NEAR/2 dna):ti,ab,kw) OR 'cell-free dna':ti,kw OR 'cff dna':ti,kw OR cffdna:ti,kw OR 'cf dna':ti,kw OR cfdna:ti,kw OR 'f dna':ti,kw OR fdna:ti,kw OR 'ff dna':ti,kw OR ffdna:ti,kw OR 'foetal freely circulating extracellular dna':ti,ab,kw OR ((('cell-free dna' OR 'cff dna' OR cffdna OR 'cf dna' OR cfdna OR 'f dna' OR fdna OR 'ff dna' OR ffdna OR 'foetal freely circulating extracellular dna') NEAR/5 (analy* OR test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw) | 18380 |

| | | |
|---|---|---|
| #41 | #39 OR #40 | 23210 |
| #42 | #38 OR #41 | 28531 |
| #43 | #24 AND #42 | 2378 |
| #44 | 'chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR 'aneuploidy'/exp/dm_di,dm_pc OR aneuploid*:ti,ab,kw OR ((chromosom* NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos*)):ti) | 68117 |
| #45 | #28 OR #30 OR #40 | 859363 |
| #46 | #37 AND #41 AND #44 AND #45 | 2468 |
| #47 | #46 AND [2016-2025]/py | 1265 |
| #48 | #43 OR #47 | 2850 |
| #49 | #48 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'preprint'/it OR 'conference review'/it) | 1859 |
| #50 | #49 NOT (preimplant*:ti OR 'pre-implant*':ti OR (twin*:ti NOT singleton*:ti) OR 'embryo transfer*':ti OR infertil*:ti OR 'case report':ti OR 'case report:':ti OR (((a OR two) NEXT/2 case*):ti) OR ((a NEXT/2 (fetus OR woman OR infant)):ti)) | 1880 |
| #51 | 'health economics'/de | 44369 |
| #52 | 'economic evaluation'/exp | 395886 |
| #53 | 'health care cost'/exp | 369739 |
| #54 | 'pharmacoeconomics' | 123927 |
| #55 | #51 OR #52 OR #53 OR #54 | 717930 |
| #56 | econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab | 1589036 |
| #57 | expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab | 55925 |
| #58 | (value NEAR/2 money):ti,ab | 3265 |
| #59 | budget*:ti,ab | 52550 |
| #60 | #56 OR #57 OR #58 OR #59 | 1638908 |
| #61 | #55 OR #60 | 1930860 |
| #62 | letter:it | 1358750 |
| #63 | editorial:it | 835845 |
| #64 | note:it | 1007861 |
| #65 | #62 OR #63 OR #64 | 3202456 |
| #66 | #61 NOT #65 | 1803447 |
| #67 | (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab | 2074 |
| #68 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab | 5908 |
| #69 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab | 40645 |
| #70 | #67 OR #68 OR #69 | 47324 |
| #71 | #66 NOT #70 | 1793434 |
| #72 | 'animal'/de | 2191911 |

| | | |
|---|---|---|
| #73 | 'animal experiment'/exp | 3350380 |
| #74 | 'nonhuman'/de | 8125793 |
| #75 | rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk | 5382061 |
| #76 | #72 OR #73 OR #74 OR #75 | 11678828 |
| #77 | 'human'/exp | 29148914 |
| #78 | 'human experiment' | 694828 |
| #79 | #77 OR #78 | 29806256 |
| #80 | #76 NOT (#76 AND #79) | 8252671 |
| #81 | #71 NOT #80 | 1663460 |
| #82 | #50 AND #81 | 223 |

| **CEA registry** | 27/6/2025 |
|---|---|
| noninvasive prenatal | 11 |
| non invasive prenatal | |
| nipt | |
| | |
| Screening [Intervention Type] | |
| ICD Tier 1: Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (Q00-Q99), ICD Tier 2: Chromosomal abnormalities, not elsewhere classified [ICD-10] | |

## C) Aspectos éticos, legales, organizativos y sociales

| | **Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 26, 2025>** | 26/6/2025 |
|---|---|---|
| 1 | exp Chromosome Aberrations/di, pc or (chromosom* adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos*)).ti. | 17546 |
| 2 | *Aneuploidy/ or aneuploid*.ti,kw,kf. or (aneuploid* adj2 (test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif* or detect*)).ti,ab,kw,kf. | 11337 |
| 3 | 1 or 2 | 28130 |
| 4 | Chromosomes, Human, Pair 13/ or (chromosome* adj1 "13").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 "thirteen").ti,ab,kw,kf. | 6741 |
| 5 | Chromosomes, Human, Pair 18/ or (chromosome* adj1 "18").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 "eighteen").ti,ab,kw,kf. | 6905 |
| 6 | Chromosomes, Human, Pair 21/ or (chromosome* adj1 "21").ti,ab,kw,kf. or (chromosome* adj1 ("twenty-one" or "twentyone")).ti,ab,kw,kf. | 7643 |
| 7 | 4 or 5 or 6 | 20001 |

| | | |
|---|---|---|
| 8 | 3 and 7 | 2347 |
| 9 | Trisomy 13 Syndrome/ or (trisom* adj1 "13").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "thirteen").ti,ab,kw,kf. or patau*.ti,ab,kw,kf. or "bartholin-patau*".ti,ab,kw,kf. or t13.ti,ab,kw,kf. | 3541 |
| 10 | Trisomy 18 Syndrome/ or "edwards syndrome"/ or (trisom* adj1 "18").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "eighteen").ti,ab,kw,kf. or (edward* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or t18.ti,ab,kw,kf. | 3780 |
| 11 | Trisomy 21 Syndrome/di or "Down Syndrome"/di or (trisom* adj1 "21").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "twenty-one").ti,ab,kw,kf. or (trisom* adj1 "twentyone").ti,ab,kw,kf. or (down* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or t21.ti,ab,kw,kf. | 32888 |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 | 38387 |
| 13 | limit 12 to yr="2016 -Current" | 11492 |
| 14 | exp "sex chromosomes"/ or "X Chromosome"/ or "Y Chromosome"/ or (chromosome* adj1 (sex* or "x" or "y")).ti,ab,kw,kf. | 66023 |
| 15 | 3 and 14 | 3674 |
| 16 | exp "Sex Chromosome Aberrations"/di, pc or ("sex chromosom*" adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos* or aneuploid*)).ti,ab,kw,kf. | 3397 |
| 17 | 15 or 16 | 5260 |
| 18 | exp "Turner Syndrome"/di, pc or "45,x".ti,ab,kw,kf. or "45,xo".ti,ab,kw,kf. or "45,x0".ti,ab,kw,kf. or (turner* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or "bonnevie-ullrich".ti,ab,kw,kf. or (monosom* adj1 x).ti,ab,kw,kf. or "ullrich-turner*".ti,ab,kw,kf. | 13434 |
| 19 | klinefelter syndrome/di, pc or "47,xxy".ti,ab,kw,kf. or xxy.ti,ab,kw,kf. or (klinefelter* adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. | 5283 |
| 20 | XYY Karyotype/di or "47,xyy".ti,ab,kw,kf. or xyy.ti,ab,kw,kf. or ((jacob or jacobs) adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. or (("xyy" or "yy") adj1 syndrome*).ti,ab,kw,kf. | 1306 |
| 21 | 47,xxx.ti,ab,kw,kf. or xxx.ti,kw,kf. or "triple-x".ti,ab,kw,kf. or "triplo-x*".ti,ab,kw,kf. or "trisomy x".ti,ab,kw,kf. | 1296 |
| 22 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 | 22980 |
| 23 | limit 22 to yr="2005 -Current" | 10393 |
| 24 | 13 or 23 | 21345 |
| 25 | Sequence Analysis, DNA/ or High-Throughput Nucleotide Sequencing/ or "genome-wide".ti. or gwas*.ti. | 252298 |
| 26 | ((("high throughput" or microarray) adj2 (analy* or sequenc*)) or "single nucleotide polymorphism*" or snp or snps).ti,ab,kw,kf. | 237793 |

| | | |
|---|---|---|
| 27 | ((("dna" or parallel or "next-generation" or massive* or shotgun or target*) adj1 sequenc*) or mpss or "mps*" or ngs or "ngs-based" or css or tmps).ti,ab,kw,kf. | 246843 |
| 28 | (harmony* or "nace test" or nace or neobona* or veriseq* or nextseq* or "panorama test" or "panorama nipt").ab,kf. or panorama.kf. or trisonim*.ab,kf. or "maternit21*".ab,kf. or "maternit genome".ab,kf. or veracity.ab,kf. or "iona".ab,kf. or "vanadis".ab,kf. or "clarigo".ab,kf. or "everli".ab,kf. or "neo screen".ab,kf. | 9054 |
| 29 | 25 or 26 or 27 or 28 | 653936 |
| 30 | genetic testing/ or 'maternal serum screening test'/ or ((genetic* or gene* or genome* or genomic* or "molecular diagnos*" or "cell-free dna" or "cff dna" or cffdna or "cf dna" or cfdna or "f dna" or fdna or "ff dna" or ffdna or "foetal freely circulating extracellular dna" or aneuploid*) adj2 (analy* or test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif*)).ti,ab,kw,kf. | 620796 |
| 31 | (noninvasive* or "non-invasive*" or nipt* or nipd or nidt or gnipt or nips).ti,ab,kw,kf. | 281959 |
| 32 | 30 and 31 | 6616 |
| 33 | 29 or 32 | 659161 |
| 34 | prenatal diagnosis/ or ((antenatal or "ante-natal" or intrauterine or "intra-uterine" or prenatal or "pre-natal" or pregnan* or "first-trimester" or "first trimester*") adj3 (test or tests or testing or diagnos* or detect* or screen*)).ti,ab,kw,kf. | 103043 |
| 35 | ((maternal or mother*) adj2 (plasm* or blood or serum*)).ti,ab,kw,kf. | 27907 |
| 36 | exp Pregnancy Trimester, First/ or "early pregnan*".ti,ab,kw,kf. or (first adj2 trimester).ti,ab,kw,kf. or "first tier".ti,ab,kw,kf. or "1st-trimester".ti,ab,kw,kf. | 59287 |
| 37 | 34 or 35 or 36 | 171486 |
| 38 | 33 and 37 | 6710 |
| 39 | Noninvasive Prenatal Testing/ or ((noninvasive* or "non-invasive*") adj1 prenatal*).ti. or nipt*.ti,ab,kw,kf. or nipd.ti,ab,kw,kf. or nidt.ti,ab,kw,kf. or gnipt.ti,ab,kw,kf. or nips.ti,ab,kw,kf. | 4198 |
| 40 | ((fetal or foetal or fetus* or "free-fetal" or "free fetal" or "free-foetal" or "free foetal" or placenta*) adj2 dna).ti,ab,kw,kf. or "cell-free dna".ti,kw,kf. or "cff dna".ti,kw,kf. or cffdna.ti,kw,kf. or "cf dna".ti,kw,kf. or cfdna.ti,kw,kf. or "f dna".ti,kw,kf. or fdna.ti,kw,kf. or "ff dna".ti,kw,kf. or ffdna.ti,kw,kf. or "foetal freely circulating extracellular dna".ti,ab,kw,kf. or (("cell-free dna" or "cff dna" or cffdna or "cf dna" or cfdna or "f dna" or fdna or "ff dna" or ffdna or "foetal freely circulating extracellular dna") adj5 (analy* or test or tests or testing or diagnos* or screen* or identif* or detect*)).ti,ab,kw,kf. | 10286 |
| 41 | 39 or 40 | 13260 |
| 42 | 38 or 41 | 17564 |

| | | |
|---|---|---|
| 43 | 24 and 42 | 1475 |
| 44 | *"chromosome aberration"/di, pc or *aneuploidy/ or aneuploid*.ti,kw,kf. or (chromosom* adj5 (aberrat* or abnormal* or anomal* or trisom* or monos*)).ti. | 23013 |
| 45 | 28 or 30 or 40 | 635940 |
| 46 | 37 and 41 and 44 and 45 | 683 |
| 47 | limit 46 to yr="2016 -Current" | 473 |
| 48 | 43 or 47 | 1629 |
| 49 | (preimplant* or "pre-implant*" or (twin* not singleton*) or triplet* or sperm* or "embryo transfer*" or infertil* or "case report" or "case report:" or ((a or two) adj2 case*) or (a adj2 (fetus or woman or infant))).ti. | 975084 |
| 50 | 48 not 49 | 1469 |
| 51 | limit 50 to (cats or cattle or chick embryo or dogs or goats or guinea pigs or hamsters or horses or mice or rabbits or rats or sheep or swine or address or autobiography or biography or classical article or clinical conference or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or duplicate publication or editorial or historical article or letter or news or newspaper article or preprint) | 59 |
| 52 | 50 not 51 | 1410 |
| 53 | ((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant" or metasynthes* or meta-synthes* or metasummar* or meta-summar* or metastud* or meta-stud* or metathem* or meta-them* or meta-ethno* or emic or etic or phenomenolog* or grounded theory or constant compar* or (thematic* adj3 analys*) or theoretical sampl* or purposive sampl* or hermeneutic*)).ti,ab. or Interviews as Topic/ or focus groups/ or narration/ or Qualitative Research/ or Grounded Theory/ | 657567 |
| 54 | (equity or equality or fairness or unfair*).ti,ab. or "ethical".ti. or "ethical issue*".ti,ab. or "ethical dilemma*".ti,ab. or "ethical problem*".ti,ab. or "ethical challenge*".ti,ab. or prejudice*.ti,ab. or disparit*.ti. or social.ti. or conflic*.ti. or controver*.ti. or discriminat*.ti. | 423188 |
| 55 | ("user-centered" or "user-focused" or ((user* or professional* or physician* or patient* or personal* or peopl* or woman* or women* or famil*) adj2 (view* or satisfaction* or feedback or experienc* or right* or choice*)) or "point of view").ti,ab. or view.ti. or views.ti. or choices.ti. or experienc*.ti. or "attitud*".ti,ab. or privacy.ti,ab. or concern*.ti. or acceptability.ti,ab. or acceptance.ti,ab. or perspective*.ti,ab. or perception*.ti,ab. or organizational.ti,ab. or preferen*.ti,ab. or prefer*.ti. or "informed | 2402704 |

| | | |
|---|---|---|
| | choice".ti,ab. or counsel*.ti. or "information need*".ti. or (motivat* adj barrier*).ti,ab. or "mixed-method*".ti,ab. | |
| 56 | 53 or 54 or 55 | 3098403 |
| 57 | 52 and 56 | 294 |

| | **Embase** | 26/6/2025 |
|---|---|---|
| #1 | 'chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR ((chromosom* NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos*)):ti) | 35027 |
| #2 | 'aneuploidy'/exp/dm_di,dm_pc OR aneuploid*:ti,kw OR ((aneuploid* NEAR/2 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw) | 18020 |
| #3 | #1 OR #2 | 48725 |
| #4 | 'chromosome 13'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '13'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 'thirteen'):ti,ab,kw) | 7919 |
| #5 | 'chromosome 18'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '18'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 'eighteen'):ti,ab,kw) | 6630 |
| #6 | 'chromosome 21'/de OR ((chromosome* NEAR/1 '21'):ti,ab,kw) OR ((chromosome* NEAR/1 ('twenty-one' OR 'twentyone')):ti,ab,kw) | 9611 |
| #7 | #4 OR #5 OR #6 | 21620 |
| #8 | #3 AND #7 | 3397 |
| #9 | 'trisomy 13'/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '13'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'thirteen'):ti,ab,kw) OR patau*:ti,ab,kw OR 'bartholin-patau*':ti,ab,kw OR t13:ti,ab,kw | 6375 |
| #10 | 'trisomy 18'/dm_di OR 'edwards syndrome'/exp/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '18'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'eighteen'):ti,ab,kw) OR ((edward* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR t18:ti,ab,kw | 6043 |
| #11 | 'trisomy 21'/dm_di OR 'down syndrome'/exp/dm_di OR ((trisom* NEAR/1 '21'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'twenty-one'):ti,ab,kw) OR ((trisom* NEAR/1 'twentyone'):ti,ab,kw) OR ((down* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR t21:ti,ab,kw | 37820 |
| #12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 47087 |
| #13 | #12 AND [2016-2025]/py | 17686 |
| #14 | 'sex chromosome'/de OR 'x chromosome'/de OR 'y chromosome'/de OR ((chromosome* NEAR/1 (sex* OR 'x' OR 'y')):ti,ab,kw) | 70938 |
| #15 | #3 AND #14 | 5514 |
| #16 | 'sex chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR (('sex chromosom*' NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos* OR aneuploid*)):ti,ab,kw) | 4816 |
| #17 | #15 OR #16 | 7937 |

| | | |
|---|---|---|
| #18 | 'karyotype 45,x'/dm_di OR 'turner syndrome'/exp/dm_di OR 'monosomy x'/exp/dm_di OR '45,x':ti,ab,kw OR '45,xo':ti,ab,kw OR '45,x0':ti,ab,kw OR ((turner* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR 'bonnevie-ullrich':ti,ab,kw OR ((monosom* NEAR/1 x):ti,ab,kw) OR 'ullrich-turner*':ti,ab,kw | 13198 |
| #19 | 'karyotype 47,xxy'/exp/dm_di OR '47,xxy syndrome'/de OR 'klinefelter syndrome'/exp/dm_di OR '47,xxy':ti,ab,kw OR xxy:ti,ab,kw OR ((klinefelter* NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) | 6054 |
| #20 | 'karyotype 47,xyy'/exp/dm_di OR '47,xyy syndrome'/exp/dm_di OR '47,xyy karyotype':de OR '47,xyy':ti,ab,kw OR xyy:ti,ab,kw OR (((jacob OR jacobs) NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw) OR ((('xyy' OR 'yy') NEAR/1 syndrome*):ti,ab,kw,de) | 1765 |
| #21 | 'karyotype 47,xxx'/dm_di OR '47,xxx syndrome'/exp/dm_di OR '47,xxx':ti,ab,kw OR xxx:ti,kw OR 'triple-x':ti,ab,kw OR 'triplo-x*':ti,ab,kw OR 'trisomy x':ti,ab,kw | 1848 |
| #22 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 25329 |
| #23 | #17 AND [2005-2025]/py | 4564 |
| #24 | #13 OR #23 | 21526 |
| #25 | 'dna sequence analysis'/exp OR 'high throughput sequencing'/exp OR 'genome-wide':ti OR gwas*:ti | 283385 |
| #26 | ((('high throughput' OR microarray) NEXT/2 (analy* OR sequenc*)):ti,ab,kw) OR 'single nucleotide polymorphism*':ti,ab,kw OR snp:ti,ab,kw OR snps:ti,ab,kw | 312871 |
| #27 | ((('dna' OR parallel OR 'next-generation' OR massive* OR shotgun OR target*) NEAR/1 sequenc*):ti,ab,kw) OR mpss:ti,ab,kw OR 'mps*':ti,ab,kw OR ngs:ti,ab,kw OR 'ngs-based':ti,ab,kw OR css:ti,ab,kw OR tmps:ti,ab,kw | 337093 |
| #28 | harmony*:ab,dn OR 'nace test':ab,dn OR nace:ab,dn OR neobona*:ab,dn OR veriseq*:ab,dn OR nextseq*:ab,dn OR 'panorama test':ab,dn OR 'panorama nipt':ab,dn OR panorama:dn OR trisonim*:ab,dn OR 'maternit21*':ab,dn OR 'maternit genome':ab,dn OR veracity:ab,dn OR 'iona':ab,dn OR 'vanadis':ab,dn OR 'clarigo':ab,dn OR 'everli':ab,dn OR 'neo screen':ab,dn | 20755 |
| #29 | #25 OR #26 OR #27 OR #28 | 778822 |
| #30 | 'genetic screening'/exp OR (((genetic* OR gene* OR genome* OR genomic* OR 'molecular diagnos*' OR 'cell-free dna' OR 'cff dna' OR cffdna OR 'cf dna' OR cfdna OR 'f dna' OR fdna OR 'ff dna' OR ffdna OR 'foetal freely circulating extracellular dna' OR aneuploid*) NEAR/2 (analy* OR test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif*)):ti,ab,kw) | 859792 |
| #31 | noninvasive*:ti,ab,kw OR 'non-invasive*':ti,ab,kw OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 432428 |

| | | |
|---|---|---|
| #32 | #30 AND #31 | 10402 |
| #33 | #29 OR #32 | 734221 |
| #34 | 'prenatal screening'/exp OR (((antenatal OR 'ante-natal' OR intrauterine OR 'intra-uterine' OR prenatal OR 'pre-natal' OR pregnan* OR 'first-trimester' OR 'first trimester*') NEAR/3 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR detect* OR screen*)):ti,ab,kw) | 125294 |
| #35 | 'maternal blood'/de OR 'maternal plasma'/de OR (((maternal OR mother*) NEAR/2 (plasm* OR blood OR serum*)):ti,ab,kw) | 42187 |
| #36 | 'first trimester pregnancy'/exp OR 'early pregnan*':ti,ab,kw OR ((first NEAR/2 trimester):ti,ab,kw) OR 'first tier':ti,ab,kw OR '1st-trimester':ti,ab,kw | 90354 |
| #37 | #34 OR #35 OR #36 | 229966 |
| #38 | #33 AND #37 | 10370 |
| #39 | 'noninvasive prenatal testing'/exp OR (((noninvasive* OR 'non-invasive*') NEAR/1 prenatal*):ti) OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 7563 |
| #40 | 'circulating free dna'/mj OR (((fetal OR foetal OR fetus* OR 'free-fetal' OR 'free fetal' OR 'free-foetal' OR 'free foetal' OR placenta*) NEAR/2 dna):ti,ab,kw) OR 'cell-free dna':ti,kw OR 'cff dna':ti,kw OR cffdna:ti,kw OR 'cf dna':ti,kw OR cfdna:ti,kw OR 'f dna':ti,kw OR fdna:ti,kw OR 'ff dna':ti,kw OR ffdna:ti,kw OR 'foetal freely circulating extracellular dna':ti,ab,kw OR ((('cell-free dna' OR 'cff dna' OR cffdna OR 'cf dna' OR cfdna OR 'f dna' OR fdna OR 'ff dna' OR ffdna OR 'foetal freely circulating extracellular dna') NEAR/5 (analy* OR test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw) | 18380 |
| #41 | #39 OR #40 | 23456 |
| #42 | #38 OR #41 | 29878 |
| #43 | #24 AND #42 | 2488 |
| #44 | 'chromosome aberration'/exp/dm_di,dm_pc OR 'aneuploidy'/exp/dm_di,dm_pc OR aneuploid*:ti,ab,kw OR ((chromosom* NEAR/5 (aberrat* OR abnormal* OR anomal* OR trisom* OR monos*)):ti) | 68117 |
| #45 | #28 OR #30 OR #40 | 888642 |
| #46 | #37 AND #41 AND #44 AND #45 | 2468 |
| #47 | #46 AND [2016-2025]/py | 1678 |
| #48 | #43 OR #47 | 3137 |
| #49 | #48 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'preprint'/it OR 'conference review'/it) | 2066 |
| #50 | #49 NOT (preimplant*:ti OR 'pre-implant*':ti OR (twin*:ti NOT singleton*:ti) OR triplet*:ti OR sperm*:ti OR 'embryo transfer*':ti OR infertil*:ti OR 'case | 1876 |

| | | |
|---|---|---|
| | report':ti OR 'case report:':ti OR (((a OR two) NEXT/2 case*):ti) OR ((a NEXT/2 (fetus OR woman OR infant)):ti)) | |
| #51 | (((('semi-structured' OR semistructured OR unstructured OR informal OR 'in-depth' OR indepth OR 'face-to-face' OR structured OR guide) NEAR/3 (interview* OR discussion* OR questionnaire*)):ti,ab) OR 'focus group*':ti,ab OR qualitative:ti,ab OR ethnograph*:ti,ab OR fieldwork:ti,ab OR 'field work':ti,ab OR 'key informant':ti,ab OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab OR metasummar*:ti,ab OR 'meta summar*':ti,ab OR metastud*:ti,ab OR 'meta stud*':ti,ab OR metathem*:ti,ab OR 'meta them*':ti,ab OR 'meta ethno*':ti,ab OR emic:ti,ab OR etic:ti,ab OR phenomenolog*:ti,ab OR 'grounded theory':ti,ab OR 'constant compar*':ti,ab OR ((thematic* NEAR/3 analys*):ti,ab) OR 'theoretical sampl*':ti,ab OR 'purposive sampl*':ti,ab OR hermeneutic*:ti,ab OR 'interview'/mj OR 'focus group'/mj OR 'verbal communication'/mj OR 'qualitative research'/mj OR 'grounded theory'/mj | 775864 |
| #52 | equity:ti,ab OR equality:ti,ab OR fairness:ti,ab OR unfair*:ti,ab OR 'ethical':ti OR 'ethical issue*':ti,ab OR 'ethical dilemma*':ti,ab OR 'ethical problem*':ti,ab OR 'ethical challenge*':ti,ab OR prejudice*:ti,ab OR disparit*:ti OR social:ti OR conflic*:ti OR controver*:ti OR discriminat*:ti | 497039 |
| #53 | 'user-centered':ti,ab OR 'user-focused':ti,ab OR (((user* OR professional* OR physician* OR patient* OR personal* OR peopl* OR woman* OR women* OR famil*) NEAR/2 (view* OR satisfaction* OR feedback OR experienc* OR right* OR choice*)):ti,ab) OR 'point of view':ti,ab OR view:ti OR views:ti OR choices:ti OR experienc*:ti OR 'attitud*':ti,ab OR privacy:ti,ab OR concern*:ti OR acceptability:ti,ab OR acceptance:ti,ab OR perspective*:ti,ab OR perception*:ti,ab OR organizational:ti,ab OR preferen*:ti,ab OR prefer*:ti OR 'informed choice':ti,ab OR counsel*:ti OR 'information need*':ti OR ((motivat* NEAR/3 barrier*):ti,ab) OR 'mixed-method*':ti,ab | 3118954 |
| #54 | #51 OR #52 OR #53 | 3941112 |
| #55 | #50 AND #54 | 378 |

| | | |
|---|---|---|
| | **Cochrane Library (CENTRAL)** | 26/6/2025 |
| #1 | [mh "Chromosome Aberrations"/di,pc] OR (chromosom*:ti NEAR/5 (aberrat*:ti OR abnormal*:ti OR anomal*:ti OR trisom*:ti OR monos*:ti)) | 105 |
| #2 | [mh ^Aneuploidy] OR aneuploid*:ti,kw OR ((aneuploid* or trisom*) NEAR/2 (test OR tests OR testing OR diagnos* OR screen* OR identif* OR detect*)):ti,ab,kw | 533 |
| #3 | #1 OR #2 | 626 |

| | | |
|---|---|---|
| #4 | [mh ^"Chromosomes, Human, Pair 13"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 13:ti,ab,kw) OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 thirteen:ti,ab,kw) | 73 |
| #5 | [mh ^"Chromosomes, Human, Pair 18"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 18:ti,ab,kw) OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 eighteen:ti,ab,kw) | 48 |
| #6 | [mh ^"Chromosomes, Human, Pair 21"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 21:ti,ab,kw) OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 (twenty-one:ti,ab,kw OR twentyone:ti,ab,kw)) | 72 |
| #7 | #4 OR #5 OR #6 | 165 |
| #8 | #3 AND #7 | 42 |
| #9 | [mh ^"Trisomy 13 Syndrome"] OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 13:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 thirteen:ti,ab,kw) OR patau*:ti,ab,kw OR bartholin-patau*:ti,ab,kw OR t13:ti,ab,kw | 64 |
| #10 | [mh ^"Trisomy 18 Syndrome"] OR [mh ^"edwards syndrome"] OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 18:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 eighteen:ti,ab,kw) OR (edward*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR t18:ti,ab,kw | 110 |
| #11 | [mh ^"Trisomy 21 Syndrome"] OR [mh ^"Down Syndrome"] OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 21:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 twenty-one:ti,ab,kw) OR (trisom*:ti,ab,kw NEAR/1 twentyone:ti,ab,kw) OR (down*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR t21:ti,ab,kw | 1271 |
| #12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 1431 |
| #13 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2016 y Jul 2025 | 1012 |
| #14 | [mh "sex chromosomes"] OR [mh ^"X Chromosome"] OR [mh ^"Y Chromosome"] OR (chromosome*:ti,ab,kw NEAR/1 (sex*:ti,ab,kw OR x:ti,ab,kw OR y:ti,ab,kw)) | 271 |
| #15 | #3 AND #14 | 44 |
| #16 | [mh "Sex Chromosome Aberrations"] "di, pc" OR (("sex" NEXT chromosom*):ti,ab,kw NEAR/5 (aberrat*:ti,ab,kw OR abnormal*:ti,ab,kw OR anomal*:ti,ab,kw OR trisom*:ti,ab,kw OR monos*:ti,ab,kw OR aneuploid*:ti,ab,kw)) | 52 |
| #17 | #15 OR #16 | 72 |
| #18 | [mh "Turner Syndrome"] "di, pc" OR 45,x:ti,ab,kw OR 45,xo:ti,ab,kw OR 45,x0:ti,ab,kw OR (turner*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR bonnevie-ullrich:ti,ab,kw OR (monosom*:ti,ab,kw NEAR/1 x:ti,ab,kw) OR ullrich-turner*:ti,ab,kw | 316 |
| #19 | [mh ^"klinefelter syndrome"] OR 47,xxy:ti,ab,kw OR xxy:ti,ab,kw OR (klinefelter*:ti,ab,kw NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) | 78 |

| | | |
|---|---|---|
| #20 | [mh ^"XYY Karyotype"] OR 47,xyy:ti,ab,kw OR xyy:ti,ab,kw OR ((jacob:ti,ab,kw OR jacobs:ti,ab,kw) NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) OR ((xyy:ti,ab,kw OR yy:ti,ab,kw) NEAR/1 syndrome*:ti,ab,kw) | 8 |
| #21 | 47,xxx:ti,ab,kw OR xxx:ti,kw OR triple-x:ti,ab,kw OR triplo-x*:ti,ab,kw OR "trisomy x":ti,ab,kw | 4 |
| #22 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 440 |
| #23 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2005 y Jul 2025 | 309 |
| #24 | #13 OR #23 | 1302 |
| #25 | [mh ^"Sequence Analysis, DNA"] OR [mh ^"High-Throughput Nucleotide Sequencing"] OR genome-wide:ti OR gwas*:ti | 828 |
| #26 | (("high throughput":ti,ab,kw OR microarray:ti,ab,kw) NEAR/2 (analy*:ti,ab,kw OR sequenc*:ti,ab,kw)) OR ("single nucleotide" NEXT polymorphism*):ti,ab,kw OR snp:ti,ab,kw OR snps:ti,ab,kw | 7069 |
| #27 | (("dna" OR parallel OR "next-generation" OR massive* OR shotgun OR target*) NEAR/1 sequenc*):ti,ab,kw OR mpss:ti,ab,kw OR "mps":ti,ab,kw OR ngs:ti,ab,kw OR "ngs-based":ti,ab,kw OR css:ti,ab,kw OR tmps:ti,ab,kw | 6517 |
| #28 | harmony*:ab,kw OR "nace test":ab,kw OR nace:ab,kw OR neobona*:ab,kw OR veriseq*:ab,kw OR nextseq*:ab,kw OR "panorama test":ab,kw OR "panorama nipt":ab,kw OR panorama:kw OR trisonim*:ab,kw OR maternit21*:ab,kw OR "maternit genome":ab,kw OR veracity:ab,kw OR iona:ab,kw OR vanadis:ab,kw OR clarigo:ab,kw OR everli:ab,kw OR "neo screen":ab,kw | 785 |
| #29 | #25 OR #26 OR #27 OR #28 | 13326 |
| #30 | [mh ^"genetic testing"] OR [mh ^"'maternal serum screening test'"] OR ((genetic*:ti,ab,kw OR gene*:ti,ab,kw OR genome*:ti,ab,kw OR genomic*:ti,ab,kw OR ("molecular" NEXT diagnos*):ti,ab,kw OR "cell-free dna":ti,ab,kw OR "cff dna":ti,ab,kw OR cffdna:ti,ab,kw OR "cf dna":ti,ab,kw OR cfdna:ti,ab,kw OR "f dna":ti,ab,kw OR fdna:ti,ab,kw OR "ff dna":ti,ab,kw OR ffdna:ti,ab,kw OR "foetal freely circulating extracellular dna":ti,ab,kw OR aneuploid*:ti,ab,kw) NEAR/2 (analy*:ti,ab,kw OR test:ti,ab,kw OR tests:ti,ab,kw OR testing:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw OR identif*:ti,ab,kw)) | 15746 |
| #31 | (noninvasive*:ti,ab,kw OR non-invasive*:ti,ab,kw OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw) | 28274 |
| #32 | #30 AND #31 | 289 |
| #33 | #29 OR #32 | 13583 |
| #34 | [mh ^"prenatal diagnosis"] OR ((antenatal:ti,ab,kw OR ante-natal:ti,ab,kw OR intrauterine:ti,ab,kw OR intra-uterine:ti,ab,kw OR prenatal:ti,ab,kw OR pre-natal:ti,ab,kw OR pregnan*:ti,ab,kw OR first-trimester:ti,ab,kw | 12070 |

| | | |
|---|---|---|
| | OR ("first" NEXT trimester*):ti,ab,kw) NEAR/3 (test:ti,ab,kw OR tests:ti,ab,kw OR testing:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR detect*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw)) | |
| #35 | ((maternal:ti,ab,kw OR mother*:ti,ab,kw) NEAR/2 (plasm*:ti,ab,kw OR blood:ti,ab,kw OR serum*:ti,ab,kw)) | 2131 |
| #36 | [mh "Pregnancy Trimester, First"] OR ("early" NEXT pregnan*):ti,ab,kw OR (first:ti,ab,kw NEAR/2 trimester:ti,ab,kw) OR "first tier":ti,ab,kw OR 1st-trimester:ti,ab,kw | 4904 |
| #37 | #34 OR #35 OR #36 | 18086 |
| #38 | #33 AND #37 | 169 |
| #39 | [mh ^"Noninvasive Prenatal Testing"] OR ((noninvasive*:ti OR non-invasive*:ti) NEAR/1 prenatal*:ti) OR nipt*:ti,ab,kw OR nipd:ti,ab,kw OR nidt:ti,ab,kw OR gnipt:ti,ab,kw OR nips:ti,ab,kw | 384 |
| #40 | ((fetal:ti,ab,kw OR foetal:ti,ab,kw OR fetus*:ti,ab,kw OR free-fetal:ti,ab,kw OR "free fetal":ti,ab,kw OR free-foetal:ti,ab,kw OR "free foetal":ti,ab,kw OR placenta*:ti,ab,kw) NEAR/2 dna:ti,ab,kw) OR "cell-free dna":ti,kw OR "cff dna:ti,kw OR cffdna:ti,kw OR "cf dna:ti,kw OR cfdna:ti,kw OR "f dna:ti,kw OR fdna:ti,kw OR "ff dna:ti,kw OR ffdna:ti,kw OR "foetal freely circulating extracellular dna":ti,ab,kw OR (("cell-free dna":ti,ab,kw OR "cff dna":ti,ab,kw OR cffdna:ti,ab,kw OR "cf dna":ti,ab,kw OR cfdna:ti,ab,kw OR "f dna":ti,ab,kw OR fdna:ti,ab,kw OR "ff dna":ti,ab,kw OR ffdna:ti,ab,kw OR "foetal freely circulating extracellular dna":ti,ab,kw) NEAR/5 (analy*:ti,ab,kw OR test:ti,ab,kw OR tests:ti,ab,kw OR testing:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw OR identif*:ti,ab,kw OR detect*:ti,ab,kw)) | 525 |
| #41 | #39 OR #40 | 900 |
| #42 | #38 OR #41 | 1036 |
| #43 | #24 AND #42 | 32 |
| #44 | [mh ^"chromosome aberration"] OR [mh ^aneuploidy] OR aneuploid*:ti,kw OR (chromosom*:ti NEAR/5 (aberrat*:ti OR abnormal*:ti OR anomal*:ti OR trisom*:ti OR monos*:ti)) | 767 |
| #45 | #28 OR #30 OR #40 | 16850 |
| #46 | #37 AND #41 AND #44 AND #45 | 22 |
| #47 | #37 AND #41 AND #44 AND #45 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2016 y Jul 2025 | 20 |
| #48 | #43 OR #47 | 39 |
| #49 | ((noninvasive*:ti OR non-invasive*:ti) NEAR/1 prenatal*:ti) | 18 |
| #50 | #48 OR #49 | 47 |

# Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos

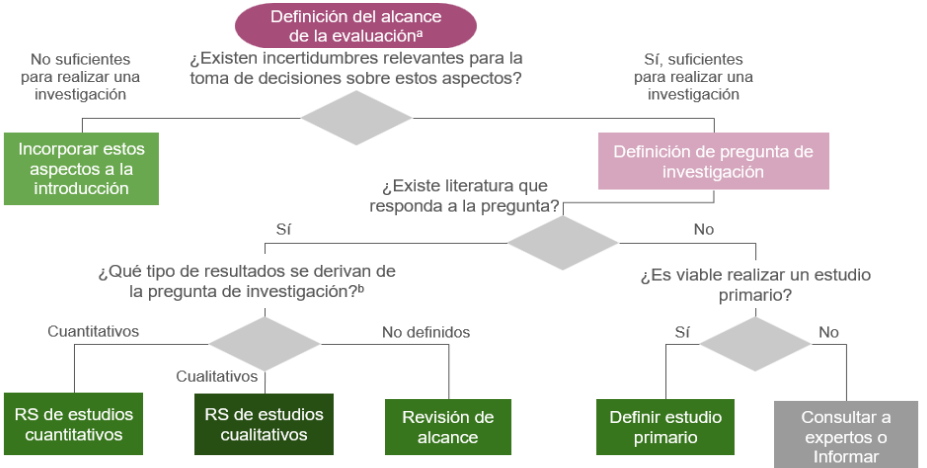
## Escala QUADAS-2

| |
|---|
| **DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES** |
| A. RIESGO DE SESGO |
| A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes |
| A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes? |
| **RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA** |
| |
| B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD |
| B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito) |
| B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión? |
| **PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA** |
| **DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO** |
| Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba |
| A. RIESGO DE SESGO |
| A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó |
| A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba? |
| **RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA** |
| B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD |
| B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión? |
| **PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA** |

| |
|---|
| **DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA** |
| A. RIESGO DE SESGO |
| A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó |
| A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba? |
| **RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA** |
| B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD |
| B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión? |
| **PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA** |
| **DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA** |
| A. RIESGO DE SESGO |
| A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) |
| A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: |
| A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis? |
| **Sí / No / Duda** |
| A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo? |
| **RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA** |

# Anexo 3. Algoritmo para la realización del análisis de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

**ALGORITMO**
**PARA LA EVALUACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, ORGANIZATIVOS, SOCIALES Y AMBIENTALES**




(a) Para esta valoración del alcance se realizará una búsqueda iterativa adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA [1], del marco GRADE Evidence to Decision (EtD) para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios y salud pública [2] y del marco "VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies" (VALIDATE) [3]

RS: Revisión sistemática

(b) Ejemplos de tipos de resultados serían: Cuantitativos: tasas de adherencia. Cualitativos: experiencias o barreras y facilitadores. No definidos: aspectos organizacionales o de implementación relacionados la tecnología


[1] EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0. 2016.
[2 ] Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res. Policy Syst. 2018 may 29;16(1):45.
[3] The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies. Radboud University Press; 2022

# Anexo 4. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, legales, organizativos y sociales

| **Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales: CASPe.** | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PREGUNTAS** | 1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación | 2. ¿Es congruente la metodología cualitativa? | 3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos? | 4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 6. ¿Se ha reflexionado o sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)? | 7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos? | 8. ¿Fue el análisis de datos suficiente mente riguroso? | 9. ¿Es clara la exposición de los resultados? | 10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación? |
| Agatisa (2018), Estados Unidos de América | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Agatisa (2015), Estados Unidos de América | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Bowman-Smart (2024), Inglaterra y Francia | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |

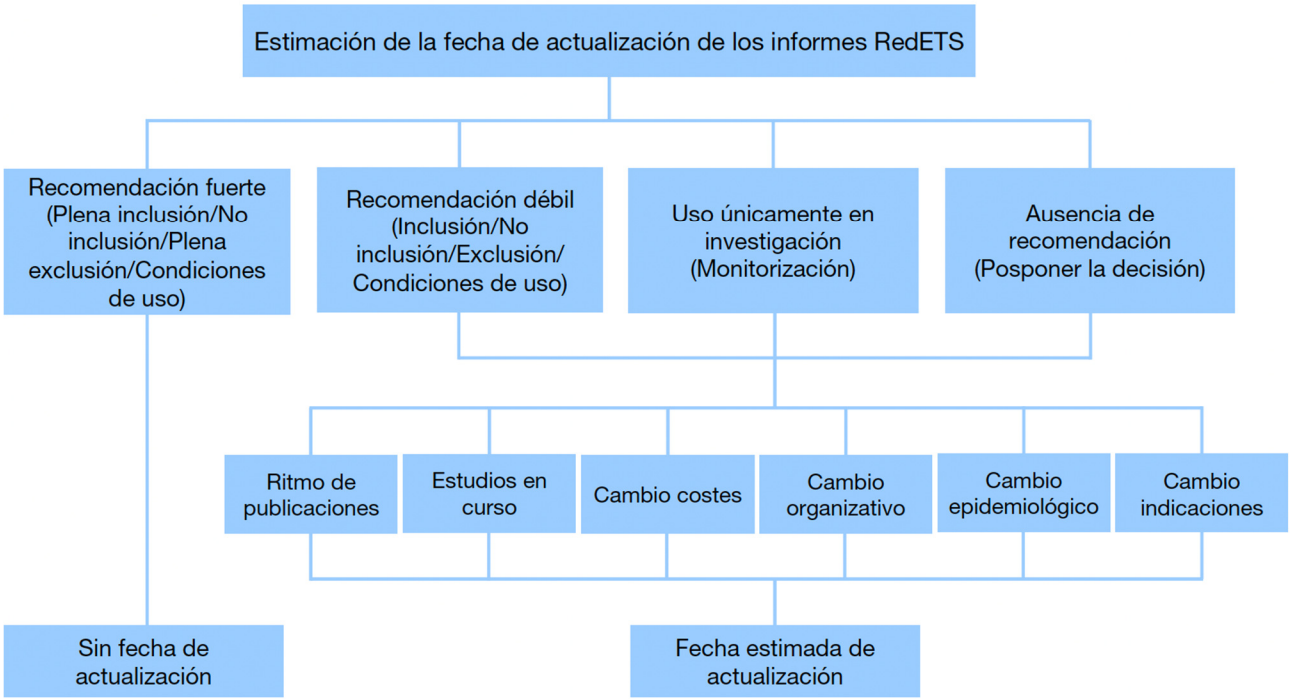
| **Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales: CASPe.** | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PREGUNTAS** | 1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación | 2. ¿Es congruente la metodología cualitativa? | 3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos? | 4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 6. ¿Se ha reflexionado o sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)? | 7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos? | 8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso? | 9. ¿Es clara la exposición de los resultados? | 10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación? |
| Burgess (2020), Canadá | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Gammon (2020), Estados Unidos de América | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Haidar (2020), Canadá y Líbano | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Health Quality Ontario (2019), Canadá | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | NI | Sí | Sí | Sí |
| Kater-Kuipers (2018), Países Bajos | Sí | Sí | Sí | NI | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |

| **Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales: CASPe.** | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PREGUNTAS** | 1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación | 2. ¿Es congruente la metodología cualitativa? | 3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos? | 4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 6. ¿Se ha reflexionado o sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)? | 7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos? | 8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso? | 9. ¿Es clara la exposición de los resultados? | 10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación? |
| Lewit-Mendes (2023), Australia | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| McKinn (2022), Australia | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Owen (2024), Estados Unidos de América | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Sesa (2024), Bélgica | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No se informa | Sí | Sí | Sí | Sí |

| **Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales: JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data.** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PREGUNTAS** | 1.La muestra fue representativa de la población objetivo? | 2. ¿Los participantes fueron reclutados de manera apropiada? | 3. ¿El tamaño muestral fue adecuado? | 4. ¿Los sujetos y el contexto fueron descritos con suficiente detalle? | 5. ¿Los datos fueron analizados con suficiente cobertura de la muestra identificada? | 6. ¿Las condiciones medidas (opiniones, experiencias, resultados) fueron identificadas y definidas mediante criterios válidos y fiables? | 7. ¿Se utilizó un método estándar, válido y fiable para medir la condición en todos los participantes? | 8. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado? | 9. ¿Se identificaron y describieron adecuadamente los factores de confusión/subgrupos importantes? |
| Bowman-Smart (2019b), Australia | No | Si | Si | Si | Si | Si | Si | Sí | Si |
| Bowman-Smart (2019), Australia | No | Si | Si | Si | Si | Si | Si | Sí | Si |
| Burzynski (2025), Estados Unidos de América | No | Si | No | Si | Si | Si | Sí | Si | No |

| **Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales: MMAT (Mixed Methods Appraisal Tool)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PREGUNTAS Sólo del apartado cualitativo** | 1.1. ¿La pregunta o el objetivo de investigación es claramente definidos y justificable? | 1.2. ¿El enfoque cualitativo es apropiado para responder la pregunta? | 1.3. ¿Los métodos de recogida de datos son adecuados para la investigación cualitativa y responden a la pregunta del estudio? | 1.4. ¿Los datos cualitativos permiten abordar adecuadamente la pregunta de investigación? | 1.5. ¿La interpretación de los resultados está suficientemente fundamentada en los datos? | 1.6. ¿Existe coherencia entre los datos, el análisis y la interpretación? |
| McBride (2025), Estados Unidos de América | Sí | Si | Sí | Sí | Sí | Si |

# Anexo 5. Estimación de la fecha de actualización del informe



# Anexo 6. Estudios excluidos

## Efectividad y seguridad

| Estudios localizados en bases de datos electrónicas excluidos y motivos de exclusión | |
|---|---|
| **Artículo retractado (n = 1)** | |
| 1. | Gu, Z., Du, M., Xu, T., & Jin, C. (2022). Study on the Clinical Value of Noninvasive Prenatal Testing in Screening the Chromosomal Abnormalities of the Fetus in the Elderly Pregnant Women. *Computational and mathematical methods in medicine*, *2022*, 2977128. https://doi.org/10.1155/2022/2977128 (Retraction published Comput Math Methods Med. 2023 Dec 6;2023:9878617. doi: 10.1155/2023/9878617.) |
| **Tipo de publicación / Abstract de congreso (n = 6)** | |
| 1. | Kagan, K. O., Wagner, P., & Hoopmann, M. (2019). First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. First-trimester combined screening – A randomized controlled study. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 234, e135–e136. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.456 |
| 2. | Kagan, K. O., Wagner, P., Hoopmann, M., & Abele, H. (2019). First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. First-trimester combined screening with additional ultrasound markers. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 234, e17. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.186 |
| 3. | Langlois, S., Audibert, F., Gekas, J., Johnson, J.-A., Walker, M., Giroux, S., Caron, A., Clement, V., MacLeod, T., Moore, R., Gauthier, J., Jouan, L., Dionne-Laporte, A., Diallo, O., Parker, J., Swanson, L., Zhao, Y., Labelle, Y., Forest, J.-C., Little, J., Karsan, A., Rouleau, G., & Rousseau, F. (2017). Independent comparative diagnostic accuracy of NIPT methods in a prospective Canadian cohort of high-risk and low-risk pregnant women: The PEGASUS study. In Poster Abstracts of the ISPD 21st International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, San Diego, California, USA, 9–12 July 2017 (Supplement 1), Prenatal Diagnosis, 37(S1), 20. https://doi.org/10.1002/pd.5084 |
| 4. | Swanson, A., Meier, K., Vavrek, D., Deciu, C., Duenwald, S., & Halks-Miller, M. (2017). Clinical accuracy of a novla NIPT assay using whole-genome paired-end sequencing and a proprietary algorithm to maximize reporting of common fetal aneuploidies. In Poster abstracts of the ISPD 21st International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, San Diego, California, USA, 9–12 July 2017 (Supplement 1). Prenatal Diagnosis, 37(S1). https://doi.org/10.1002/pd.5085 |
| 5. | Song, J. P., Jiang, Y. F., Gao, T. X., Yao, Y. Y., Liu, L. J., Xu, R. H., Yi, M. Q., Yu, C. J., Wang, W. P., & Li, H. (2020). Performance of non-invasive prenatal screening for sex chromosome aneuploidies and parental decision-making. Chinese medical journal, 133(13), 1617–1619. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000868 |
| 6. | van der Meij, K. R. M., Henneman, L., & Sistermans, E. A. (2023). Non-invasive prenatal testing for everybody or contingent screening?. Prenatal diagnosis, 43(4), 443–447. https://doi.org/10.1002/pd.6296 |
| **Idioma (n = 8)** | |
| 1. | Cai, A. J., Zhu, C. F., Xue, S. W., Cui, S. Y., Qu, S. Z., Liu, N., & Kong, X. D. (2017). Zhonghua fu chan ke za zhi, 52(11), 765–769. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.11.009 |
| 2. | Lalooha, F. , Haji Seyed Abotorabi, S. S. , Movahed, F. , Bahrami, F. , Heidari, A. and Mirzadeh, M. (2022). Diagnostic value of NIPT assay for fetal aneuploidy screening in pregnant women with moderate risk of trisomy in first stage screening. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility, 25(4), 1-8. doi: 10.22038/ijogi.2022.20705 |
| 3. | Liang, D., Lin, Y., Li, H., Hu, P., & Xu, Z. F. (2020). Zhonghua fu chan ke za zhi, 55(2), 106–111. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2020.02.009 |
| 4. | Lu, Z., Tian, L., Ying, H., & Huang, F. (2020). [Analysis of non-invasive prenatal testing in 14,047 cases of advanced age pregnant women]. Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = |

Chinese Journal of Medical Genetics, 37(6), 613–616. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.06.004

5. Luo, X., Guo, Y., Wei, F., Hu, L., Pei, Y., Cong, X., Liu, X., Chen, J., Li, G., Chen, H., Guo, L., & Chen, Z. (2021). Clinical characteristics and prenatal diagnosis of fetuses with sex chromosomal aneuploidies detected by non-invasive prenatal testing during early and midterm pregnancies. Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Chinese Journal of Medical Genetics, 38(3), 321–324. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20200318-00174

6. Van Wymersch, D., & Gilson, G. (2015). Introduction du dépistage sanguin des trisomies foetales par recherche d'ADN foetal circulant: Résultats préliminaires d'une année et évolution des prélèvements invasifs [Introduction of noninvasive prenatal testing for fetal trisomies: preliminary results and consequences on invasive samplings]. Bulletin de la Societe des sciences medicales du Grand-Duche de Luxembourg, (1), 65–72.

7. Wang, S., Gao, Z., Lu, Y., Li, Y., Jiang, S., Wang, L., & Zhang, L. (2014). Detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women at advanced maternal age during the first trimester. Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University, 34(5), 655–658.

8. Zhang, B., Pan, L., Wang, H., Liu, J., Lu, B., Chen, Y., Long, W., & Yu, B. (2018). Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics, 35(1), 51–55. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.01.011

**Diseño (n = 7)**

1. Jiang, F., Ren, J., Chen, F., Zhou, Y., Xie, J., Dan, S., Su, Y., Xie, J., Yin, B., Su, W., Zhang, H., Wang, W., Chai, X., Lin, L., Guo, H., Li, Q., Li, P., Yuan, Y., Pan, X., Li, Y., … Zhang, X. (2012). Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. BMC medical genomics, 5, 57. https://doi.org/10.1186/1755-8794-5-57

2. Kagan, K. O., Hoopmann, M., Hammer, R., Stressig, R., & Kozlowski, P. (2015). Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980), 36(1), 40–46. https://doi.org/10.1055/s-0034-1385059

3. Kim, S. Y., Lee, S. M., Kim, S. M., Kim, B. J., Koo, J. N., Oh, I. H., Oh, S., Park, C. W., Jun, J. K., Lim, J. H., Ryu, H. M., & Park, J. S. (2021). Novel method of real-time PCR-based screening for common fetal trisomies. BMC medical genomics, 14(1), 195. https://doi.org/10.1186/s12920-021-01039-1

4. Lee, D. E., Kim, H., Park, J., Yun, T., Park, D. Y., Kim, M., & Ryu, H. M. (2019). Clinical Validation of Non-Invasive Prenatal Testing for Fetal Common Aneuploidies in 1,055 Korean Pregnant Women: a Single Center Experience. Journal of Korean medical science, 34(24), e172. https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e172

5. Li, Z. Q., Kang, W. L., Tang, S. J., Mao, Y., Fang, T., Jiang, J. J., & Li, X. H. (2023). Effect of maternal age on foetal chromosomal defects: an investigation based on non-invasive prenatal testing. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 43(2), 2287125. https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2287125

6. Liao, C., Yin, A. H., Peng, C. F., Fu, F., Yang, J. X., Li, R., Chen, Y. Y., Luo, D. H., Zhang, Y. L., Ou, Y. M., Li, J., Wu, J., Mai, M. Q., Hou, R., Wu, F., Luo, H., Li, D. Z., Liu, H. L., Zhang, X. Z., & Zhang, K. (2014). Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111(20), 7415–7420. https://doi.org/10.1073/pnas.1321997111

7. Samango-Sprouse, C., Banjevic, M., Ryan, A., Sigurjonsson, S., Zimmermann, B., Hill, M., Hall, M. P., Westemeyer, M., Saucier, J., Demko, Z., & Rabinowitz, M. (2013). SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. Prenatal diagnosis, 33(7), 643–649. https://doi.org/10.1002/pd.4159

**Población (n = 67)**

1. Bajka, A., Bajka, M., Chablais, F., & Burkhardt, T. (2022). Audit of the first > 7500 noninvasive prenatal aneuploidy tests in a Swiss genetics center. Archives of gynecology and obstetrics, 305(5), 1185–1192. https://doi.org/10.1007/s00404-021-06203-7

2. Bedei, I., Gehrke, T., Gloning, K. P., Meyer-Wittkopf, M., Willner, D., Krapp, M., Scharf, A., Degenhardt, J., Heling, K. S., Kozlowski, P., Trautmann, K., Jahns, K. M., Geipel, A., Baumüller, J. E., Wilhelm, L., Gottschalk, I., Schröer, A., Graf, A., Wolter, A., Schenk, J., … Axt-Fliedner, R. (2023). Multicenter clinical experience with non-invasive cell-free DNA

screening for monosomy X and related X-chromosome variants. Prenatal diagnosis, 43(2), 192–206. https://doi.org/10.1002/pd.6320

3. Beulen, L., Faas, B. H. W., Feenstra, I., van Vugt, J. M. G., & Bekker, M. N. (2017). Clinical utility of non-invasive prenatal testing in pregnancies with ultrasound anomalies. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 49(6), 721–728. https://doi.org/10.1002/uog.17228

4. Comas, C., Echevarria, M., Rodríguez, M. A., Prats, P., Rodríguez, I., & Serra, B. (2015). Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 28(10), 1196–1201. https://doi.org/10.3109/14767058.2014.947579

5. Crea, F., Forman, M., Hulme, R., Old, R. W., Ryan, D., Mazey, R., & Risley, M. D. (2017). The IONA® Test: Development of an Automated Cell-Free DNA-Based Screening Test for Fetal Trisomies 13, 18, and 21 That Employs the Ion Proton Semiconductor Sequencing Platform. Fetal diagnosis and therapy, 42(3), 218–224. https://doi.org/10.1159/000455025

6. Crimmins, S., Doyle, L., Slejko, J., Kopelman, J. N., & Turan, O. (2017). QUAD versus cfDNA in an urban population in the second trimester for detection of trisomy 21: a cost sensitivity analysis. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 30(19), 2334–2339. https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1247800

7. Dai, P., Yang, Y., Zhao, G., Gu, Z., Ren, H., Hu, S., Liu, N., Jiao, W., Li, J., & Kong, X. (2022). A dPCR-NIPT assay for detections of trisomies 21, 18 and 13 in a single-tube reaction-could it replace serum biochemical tests as a primary maternal plasma screening tool? Journal of translational medicine, 20(1), 269. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03455-y

8. Dougan, S. D., Okun, N., Bellai-Dussault, K., Meng, L., Howley, H. E., Huang, T., Reszel, J., Lanes, A., Walker, M. C., & Armour, C. M. (2021). Performance of a universal prenatal screening program incorporating cell-free fetal DNA analysis in Ontario, Canada. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 193(30), E1156–E1163. https://doi.org/10.1503/cmaj.202456

9. El Khattabi, L. A., Brun, S., Gueguen, P., Chatron, N., Guichoux, E., Schutz, S., Nectoux, J., Sorlin, A., Quere, M., Boudjarane, J., Tsatsaris, V., Mandelbrot, L., Schluth-Bolard, C., Dupont, J. M., Rooryck, C., & H+ Consortium (2019). Performance of semiconductor sequencing platform for non-invasive prenatal genetic screening for fetal aneuploidy: results from a multicenter prospective cohort study in a clinical setting. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 54(2), 246–254. https://doi.org/10.1002/uog.20112

10. Ericsson, O., Ahola, T., Dahl, F., Karlsson, F., Persson, F., Karlberg, O., Roos, F., Alftrén, I., Andersson, B., Barkenäs, E., Boghos, A., Brandner, B., Dahlberg, J., Forsgren, P. O., Francois, N., Gousseva, A., Hakamali, F., Janfalk-Carlsson, Å., Johansson, H., Lundgren, J., … Nicolaides, K. (2019). Clinical validation of a novel automated cell-free DNA screening assay for trisomies 21, 13, and 18 in maternal plasma. Prenatal diagnosis, 39(11), 1011–1015. https://doi.org/10.1002/pd.5528

11. Flöck, A., Tu, N. C., Rüland, A., Holzgreve, W., Gembruch, U., & Geipel, A. (2017). Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. Archives of gynecology and obstetrics, 296(5), 923–928. https://doi.org/10.1007/s00404-017-4517-3

12. Gerundino, F., Giachini, C., Contini, E., Benelli, M., Marseglia, G., Giuliani, C., Marin, F., Nannetti, G., Lisi, E., Sbernini, F., Periti, E., Cordisco, A., Colosi, E., D'ambrosio, V., Mazzi, M., Rossi, M., Staderini, L., Minuti, B., Pelo, E., Cicatiello, R., … Torricelli, F. (2017). Validation of a method for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies risk and considerations for its introduction in the Public Health System. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 30(6), 710–716. https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1183633

13. Gil, M. M., Brik, M., Casanova, C., Martin-Alonso, R., Verdejo, M., Ramírez, E., & Santacruz, B. (2017). Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. The journal of maternal-fetal & neonatal

medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 30(20), 2476–2482. https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1253062

14. Gómez-Manjón, I., Moreno-Izquierdo, A., Mayo, S., Moreno-García, M., Delmiro, A., Escribano, D., & Fernández-Martínez, F. J. (2018). Noninvasive Prenatal Testing: Comparison of Two Mappers and Influence in the Diagnostic Yield. BioMed research international, 2018, 9498140. https://doi.org/10.1155/2018/9498140

15. Gormus, U., Chaubey, A., Shenoy, S., Wong, Y. W., Chan, L. Y., Choo, B. P., Oraha, L., Gousseva, A., Persson, F., Prensky, L., Chin, E., & Hegde, M. (2021). Assessment and Clinical Utility of a Non-Next-Generation Sequencing-Based Non-Invasive Prenatal Testing Technology. Current issues in molecular biology, 43(2), 958–964. https://doi.org/10.3390/cimb43020068

16. Hsiao, C. H., Chen, C. H., Cheng, P. J., Shaw, S. W., Chu, W. C., & Chen, R. C. (2022). The impact of prenatal screening tests on prenatal diagnosis in Taiwan from 2006 to 2019: a regional cohort study. BMC pregnancy and childbirth, 22(1), 23. https://doi.org/10.1186/s12884-021-04360-w

17. Hu, H. J., Lee, M. Y., Cho, D. Y., Oh, M., Kwon, Y. J., Han, Y. J., Ryu, H. M., Kim, Y. N., & Won, H. S. (2020). Prospective clinical evaluation of Momguard non-invasive prenatal test in 1011 Korean high-risk pregnant women. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 40(8), 1090–1095. https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1680617

18. Hu, H., Liu, H., Peng, C., Deng, T., Fu, X., Chung, C., Zhang, E., Lu, C., Zhang, K., Liang, Z., & Yang, Y. (2016). Clinical Experience of Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing in 190,277 Patient Samples. Current molecular medicine, 16(8), 759–766. https://doi.org/10.2174/1566524016666161013142335

19. Ivashchenko, T.E., Vashukova, E.S., Kozyulina, P.Y. *et al.* Noninvasive Prenatal Testing Using Next Generation Sequencing: Pilot Experience of the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Russ J Genet 55, 1208–1213 (2019). https://doi.org/10.1134/S1022795419100053

20. Jafari, R. M., Masihi, S., Galehdari, H., Najafian, M., Barati, M., & Khosravani, M. (2023). Evaluation of amniocentesis results in patients with high-risk cell-free fetal DNA. International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences, 11(4), 178–181. https://doi.org/10.15296/ijwhr.2023.39

21. Jin, X. X., Xu, Y. F., Ying, X., Qian, Y. Q., Jin, P. Z., & Dong, M. Y. (2021). Clinical Application of Noninvasive Prenatal Testing for Pregnant Women with Assisted Reproductive Pregnancy. International journal of women's health, 13, 1167–1174. https://doi.org/10.2147/IJWH.S337249

22. Johansen, P., Richter, S. R., Balslev-Harder, M., Miltoft, C. B., Tabor, A., Duno, M., & Kjaergaard, S. (2016). Open source non-invasive prenatal testing platform and its performance in a public health laboratory. Prenatal diagnosis, 36(6), 530–536. https://doi.org/10.1002/pd.4819

23. Kawabata, I., Sahara, T., Hiraoka, S., Yonezawa, M., Miyake, H., Suzuki, S., & Yamada, T. (2022). Outcomes of 8 Years of Noninvasive Prenatal Testing at Nippon Medical School Hospital. Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi, 89(5), 520–525. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022_89-512

24. Koc, A., Ozer Kaya, O., Ozyilmaz, B., Kutbay, Y. B., Kirbiyik, O., Ozdemir, T. R., Erdogan, K. M., Saka Guvenc, M., Oztekin, D. C., Ozeren, M., Pala, H. G., Ekin, A., Gezer, C., Sahingoz Yildirim, A. G., Konuralp Atakul, B., Kurtulmus, S., Turhan, U., & Taner, C. E. (2019). Targeted fetal cell-free DNA screening for aneuploidies in 4,594 pregnancies: Single center study. Molecular genetics & genomic medicine, 7(7), e00678. https://doi.org/10.1002/mgg3.678

25. Kose, S., Cımrın, D., Yıldırım, N., Aksel, O., Keskinoglu, P., Bora, E., Cankaya, T., & Altunyurt, S. (2016). Analysis of first-trimester combined test results in preparation for a cell-free fetal DNA era. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 135(2), 187–191. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.05.014

26. Kutteh, W. H., Miller, C. E., Park, J. K., Corey, V., Chavez, M., Racicot, K., Alagia, D. P., 3rd, Jinnett, K. N., Curnow, K., Dalton, K., Bhatt, S., & Keefe, D. L. (2024). Cell-Free DNA Analysis of Fetal Aneuploidies in Early Pregnancy Loss. Journal of clinical medicine, 13(15), 4283. https://doi.org/10.3390/jcm13154283

27. Kypri, E., Ioannides, M., Touvana, E., Neophytou, I., Mina, P., Velissariou, V., Vittas, S., Santana, A., Alexidis, F., Tsangaras, K., Achilleos, A., Patsalis, P., & Koumbaris, G. (2019). Non-invasive prenatal testing of fetal chromosomal aneuploidies: validation and clinical performance of the veracity test. Molecular cytogenetics, 12, 34. https://doi.org/10.1186/s13039-019-0446-0

28. Lassey, S. C., Reiff, E. S., Dobson, L., Bromley, B., Wilkins-Haug, L., Bartz, D., & Little, S. E. (2017). The influence of noninvasive prenatal testing on gestational age at time of abortion for aneuploidy. Prenatal diagnosis, 37(7), 635–639. https://doi.org/10.1002/pd.5050

29. Lee, M. Y., Cho, D. Y., Won, H. S., Hwang, A. R., Jeong, B., Kim, J., & Oh, M. (2015). Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. Obstetrics & gynecology science, 58(5), 340–345. https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.5.340

30. Lee, S. Y., Kim, S. J., Han, S. H., Park, J. S., Choi, H. J., Ahn, J. J., Oh, M. J., Shim, S. H., Cha, D. H., & Hwang, S. Y. (2018). A new approach of digital PCR system for non-invasive prenatal screening of trisomy 21. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 476, 75–80. https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.015

31. Li, W. H., Wang, P. H., Chuang, C. M., Chang, Y. W., Yang, M. J., Chen, C. Y., Chao, K. C., & Yen, M. S. (2015). Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, 54(2), 122–125. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.02.001

32. Liu, S., Yang, F., Chang, Q., Jia, B., Xu, Y., Wu, R., Li, L., Chen, W., Yin, A., Huang, F., Feng, S., & Li, F. (2022). Positive predictive value estimates for noninvasive prenatal testing from data of a prenatal diagnosis laboratory and literature review. Molecular cytogenetics, 15(1), 29. https://doi.org/10.1186/s13039-022-00607-z

33. Lyu, Z., & Huang, C. (2022). Systematic analysis of the causes of NIPS sex chromosome aneuploidy false-positive results. Molecular genetics & genomic medicine, 10(7), e1963. https://doi.org/10.1002/mgg3.1963

34. Malan, V., Bussières, L., Winer, N., Jais, J. P., Baptiste, A., Le Lorc'h, M., Elie, C., O'Gorman, N., Fries, N., Houfflin-Debarge, V., Sentilhes, L., Vekemans, M., Ville, Y., Salomon, L. J., & SAFE 21 Study Group (2018). Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 320(6), 557–565. https://doi.org/10.1001/jama.2018.9396

35. Meck, J. M., Kramer Dugan, E., Matyakhina, L., Aviram, A., Trunca, C., Pineda-Alvarez, D., Aradhya, S., Klein, R. T., & Cherry, A. M. (2015). Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings. American journal of obstetrics and gynecology, 213(2), 214.e1–214.e2145. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.001

36. Miranda, J., Paz Y Miño, F., Borobio, V., Badenas, C., Rodriguez-Revenga, L., Pauta, M., & Borrell, A. (2020). Should cell-free DNA testing be used in pregnancy with increased fetal nuchal translucency? Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 55(5), 645–651. https://doi.org/10.1002/uog.20397

37. Mnyani, C. N., Nicolaou, E., & Bister, S. (2016). The value and role of non-invasive prenatal testing in a select South African population. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 106(10), 1047–1050. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v106i10.10650

38. Neveling, K., Tjwan Thung, D., Beulen, L., van Rens-Buijsman, W., Gomes, I., van den Heuvel, S., Mieloo, H., Derks-Prinsen, I., Kater-Baats, E., & Faas, B. H. (2016). Validation of two-channel sequencing-by-synthesis for noninvasive prenatal testing of fetal whole and partial chromosome aberrations. Prenatal diagnosis, 36(3), 216–223. https://doi.org/10.1002/pd.4777

39. Nicolaides, K. H., Syngelaki, A., Gil, M., Atanasova, V., & Markova, D. (2013). Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 21, 18, 13, X, and Y. Prenatal diagnosis, 33(6), 575–579. https://doi.org/10.1002/pd.4103

40. Phan, M. D., Nguyen, T. V., Trinh, H. N. T., Vo, B. T., Nguyen, T. M., Nguyen, N. H., Nguyen, T. T. Q., Do, T. T. T., Hoang, T. T. D., Truong, K. D., Giang, H., & Nguyen, H. N. (2019). Establishing and validating noninvasive prenatal testing procedure for fetal aneuploidies in Vietnam. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the

European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 32(23), 4009–4015. https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1481032

41. Porreco, R. P., Sekedat, M., Bombard, A., Garite, T. J., Maurel, K., Marusiak, B., Adair, D., Bleich, A., Combs, C. A., Kramer, W., Longo, S., Nageotte, M., Samuel, A., Vanderhoeven, J., Buis, J., Jacobs, K. B., & Stoerker, J. (2020). Evaluation of a novel screening method for fetal aneuploidy using cell-free DNA in maternal plasma. Journal of medical screening, 27(1), 1–8. https://doi.org/10.1177/0969141319873682

42. Prodan, N. C., Wiechers, C., Geipel, A., Walter, A., Siegmann, H. J., Kozlowski, P., Hoopmann, M., & Kagan, K. O. (2022). Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. Fetal diagnosis and therapy, 49(3), 85–94. https://doi.org/10.1159/000523738

43. Qi, G., Yi, J., Han, B., Liu, H., Guo, W., Shi, C., & Yin, L. (2016). Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: Experience from a center. Medicine, 95(41), e5126. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005126

44. Qi, Q. G., Tuo, Y., Liu, L. X., Yu, C. X., & Wu, A. N. (2021). Amniocentesis and Next Generation Sequencing (NGS)-Based Noninvasive Prenatal DNA Testing (NIPT) for Prenatal Diagnosis of Fetal Chromosomal Disorders. International journal of general medicine, 14, 1811–1817. https://doi.org/10.2147/IJGM.S297585

45. Qian, Y., Liu, Y., Yan, K., Xu, Y., Sun, Y., Gao, X., Chen, N., Jin, P., Zeng, L., Sun, L., Yan, Q., & Dong, M. (2023). Noninvasive Prenatal Screening for Common Fetal Aneuploidies Using Single-Molecule Sequencing. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 103(4), 100043. https://doi.org/10.1016/j.labinv.2022.100043

46. Qiang, R., Cai, N., Wang, X., Wang, L., Cui, K., Wang, W., Wang, X., & Li, X. (2017). Detection of trisomies 13, 18 and 21 using non-invasive prenatal testing. Experimental and therapeutic medicine, 13(5), 2304–2310. https://doi.org/10.3892/etm.2017.4272

47. Sadvakassova, L., Kurmangali, Z., Beloussov, V., Rakisheva, Z., & Terzic, M. (2023). The effectiveness of non-invasive prenatal test technology and the prenatal screening algorithm based on various methods for determining foetal aneuploidy. Journal of the Turkish German Gynecological Association, 24(3), 152–158. https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2023.2022-10-4

48. Sainz, J. A., Torres, M. R., Peral, I., Granell, R., Vargas, M., Carrasco, P., Garcia-Mejido, J. A., Santacruz, B., & Gil, M. M. (2020). Clinical and Economic Evaluation after Adopting Contingent Cell-Free DNA Screening for Fetal Trisomies in South Spain. Fetal diagnosis and therapy, 1–8. Advance online publication. https://doi.org/10.1159/000508306

49. Saito, M., Tokunaka, M., Goto, M., Takita, H., Arakaki, T., Miyagami, K., Hamada, S., Oba, T., Matsuoka, R., & Sekizawa, A. (2022). The role of first-trimester ultrasound screening for women with positive noninvasive prenatal testing results. The journal of obstetrics and gynaecology research, 48(2), 328–332. https://doi.org/10.1111/jog.15115

50. Samura, O., Sekizawa, A., Suzumori, N., Sasaki, A., Wada, S., Hamanoue, H., Hirahara, F., Sawai, H., Nakamura, H., Yamada, T., Miura, K., Masuzaki, H., Nakayama, S., Okai, T., Kamei, Y., Namba, A., Murotsuki, J., Tanemoto, T., Fukushima, A., Haino, K., … Sago, H. (2017). Current status of non-invasive prenatal testing in Japan. The journal of obstetrics and gynaecology research, 43(8), 1245–1255. https://doi.org/10.1111/jog.13373

51. Sasaki, Y., Yamada, T., Tanaka, S., Sekizawa, A., Hirose, T., Suzumori, N., Kaji, T., Kawaguchi, S., Hasuo, Y., Nishizawa, H., Matsubara, K., Hamanoue, H., Fukushima, A., Endo, M., Yamaguchi, M., Kamei, Y., Sawai, H., Miura, K., Ogawa, M., Tairaku, S., … Japan N. I. P. T. Consortium (2021). Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory. The journal of obstetrics and gynaecology research, 47(10), 3437–3446. https://doi.org/10.1111/jog.14954

52. Sobol, M., Aravidis, C., Hessel, H., Lindqvist, A., & Baranowska Körberg, I. (2024). Massive parallel sequencing-based non-invasive prenatal test (NIPT) identifies aberrations on chromosome 13. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 302, 370–374. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.10.007

53. Song, Y., Huang, S., Zhou, X., Jiang, Y., Qi, Q., Bian, X., Zhang, J., Yan, Y., Cram, D. S., & Liu, J. (2015). Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 45(1), 55–60. https://doi.org/10.1002/uog.13460

54. Suzumori, N., Sekizawa, A., Takeda, E., Samura, O., Sasaki, A., Akaishi, R., Wada, S., Hamanoue, H., Hirahara, F., Sawai, H., Nakamura, H., Yamada, T., Miura, K., Masuzaki,

H., Nakayama, S., Kamei, Y., Namba, A., Murotsuki, J., Yamaguchi, M., Tairaku, S., … Sago, H. (2021). Retrospective details of false-positive and false-negative results in non-invasive prenatal testing for fetal trisomies 21, 18 and 13. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 256, 75–81. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.050

55. Syngelaki, A., Pergament, E., Homfray, T., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2014). Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. Fetal diagnosis and therapy, 35(3), 174–184. https://doi.org/10.1159/000358388

56. Tang, X., Wang, Z., Chen, M., Zhang, Y., Du, Y., Zhang, F., Tan, J., Yin, T., & Wang, L. (2024). Combined Z-scores to assess the impact of rare autosomal trisomies that results in non-invasive prenatal screening on pregnancy outcomes. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 554, 117758. https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117758

57. Valldecabres Ortiz, C., De la Fuente García, F., & Górriz Pintado, S. (2024). Impacto del test prenatal no invasivo en la detección de aneuploidías. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia, 51(4), 58–63. https://doi.org/10.1016/j.gine.2024.100985

58. Van Opstal, D., van Maarle, M. C., Lichtenbelt, K., Weiss, M. M., Schuring-Blom, H., Bhola, S. L., Hoffer, M. J. V., Huijsdens-van Amsterdam, K., Macville, M. V., Kooper, A. J. A., Faas, B. H. W., Govaerts, L., Tan-Sindhunata, G. M., den Hollander, N., Feenstra, I., Galjaard, R. H., Oepkes, D., Ghesquiere, S., Brouwer, R. W. W., Beulen, L., … Sistermans, E. A. (2018). Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 20(5), 480–485. https://doi.org/10.1038/gim.2017.132

59. Wang, F. F., Li, Y., Liu, M. M., Han, Y. M., Sun, Z. W., Wang, C., Wang, L. L., Guo, M., & Li, P. L. (2024). Chromosomal analysis in pregnant women of advanced maternal age: indications for prenatal diagnosis. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society, 75(4), 10.26402/jpp.2024.4.08. https://doi.org/10.26402/jpp.2024.4.08

60. Xie, X., Zhou, H., Zhao, Q., Lu, Y., & Meng, Y. (2022). Application of expanded noninvasive prenatal test in prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 35(25), 6213–6218. https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1909564

61. Yan, X., Ding, K., Zhang, X., Zhang, S., Peng, H., & Zhang, Y. (2025). Analysis of prenatal diagnosis and pregnancy outcomes for rare autosomal trisomies detected by non-invasive prenatal testing in 33,079 cases. BMC medical genomics, 18(1), 29. https://doi.org/10.1186/s12920-025-02099-3

62. Yu, S. C., Chan, K. C., Zheng, Y. W., Jiang, P., Liao, G. J., Sun, H., Akolekar, R., Leung, T. Y., Go, A. T., van Vugt, J. M., Minekawa, R., Oudejans, C. B., Nicolaides, K. H., Chiu, R. W., & Lo, Y. M. (2014). Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111(23), 8583–8588. https://doi.org/10.1073/pnas.1406103111

63. Zhang, J., & Zhang, B. (2016). Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. Biomedical reports, 4(6), 715–718. https://doi.org/10.3892/br.2016.653

64. Zhang, R., Zhang, H., Zhang, L., Kong, X., Wang, W., Jia, Y., *et al.* (2025). Clinical indications and Z-score-assisted NIPT testing: A new perspective in prenatal screening. Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine, 5, e000187. https://doi.org/10.1136/gocm-2024-000187

65. Zhao, G., Dai, P., Wang, C., Liu, L., Zhao, X., & Kong, X. (2022). Clinical Application of Noninvasive Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidies in Central China. Frontiers in medicine, 8, 672211. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.672211

66. Zhu, H., Jin, X., Xu, Y., Zhang, W., Liu, X., Jin, J., Qian, Y., & Dong, M. (2021). Efficiency of non-invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age. BMC pregnancy and childbirth, 21(1), 86. https://doi.org/10.1186/s12884-021-03570-6

67. Žilina, O., Rekker, K., Kaplinski, L., Sauk, M., Paluoja, P., Teder, H., Ustav, E. L., Tõnisson, N., Reimand, T., Ridnõi, K., Palta, P., Vermeesch, J. R., Krjutškov, K., Kurg, A., & Salumets, A. (2019). Creating basis for introducing non-invasive prenatal testing in the Estonian

public health setting. Prenatal diagnosis, 39(13), 1262–1268. https://doi.org/10.1002/pd.5578

**Intervención/Prueba (n = 12)**

1. Adams, S., Trocki, O. M., Miller, C., Studwell, C., Bombalicki, M., Dobson, L., Horan, S., Sargent, J., Duyzend, M., Gray, K. J., Guseh, S., & Wilkins-Haug, L. (2025). Routine Prenatal cfDNA Screening for Autosomal Dominant Single-Gene Conditions. Clinical chemistry, 71(1), 129–140. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae189
2. Cotarelo-Pérez, C., Oancea-Ionescu, R., Asenjo-de-la-Fuente, E., Ortega-de-Heredia, D., Soler-Ruiz, P., Coronado-Martín, P., & Fenollar-Cortés, M. (2019). A contingent model for cell-free DNA testing to detect fetal aneuploidy after first trimester combined screening. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X, 1, 100002. https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100002
3. Huang, L. Y., Pan, M., Han, J., Zhen, L., Yang, X., & Li, D. Z. (2018). What would be missed in the first trimester if nuchal translucency measurement is replaced by cell free DNA foetal aneuploidy screening?. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 38(4), 498–501. https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1391755
4. Liu, H., Gao, Y., Hu, Z., Lin, L., Yin, X., Wang, J., Chen, D., Chen, F., Jiang, H., Ren, J., & Wang, W. (2016). Performance Evaluation of NIPT in Detection of Chromosomal Copy Number Variants Using Low-Coverage Whole-Genome Sequencing of Plasma DNA. PloS one, 11(7), e0159233. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159233
5. Luo, W., He, B., Han, D., Yuan, L., Chen, X., Pang, L., Tang, J., Zou, F., Zhao, K., Du, Y., & Liu, H. (2020). A Retrospective Analysis Of Different Contingent Screening Models For Fetal Down Syndrome In Southwestern China. Scientific reports, 10(1), 9457. https://doi.org/10.1038/s41598-020-66320-2
6. Luo, W., He, B., Han, D., Yuan, L., Tang, J., Pang, L., Zou, F., Zhao, K., Liu, S., & Hu, T. (2023). A new contingent screening strategy increased detection rate of trisomy 21 in the first trimester. BMC pregnancy and childbirth, 23(1), 791. https://doi.org/10.1186/s12884-023-06115-1
7. Maxwell, S., James, I., Dickinson, J. E., & O'Leary, P. (2016). First trimester screening cut-offs for noninvasive prenatal testing as a contingent screen: Balancing detection and screen-positive rates for trisomy 21. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology, 56(1), 29–35. https://doi.org/10.1111/ajo.12428
8. Ozdemir, Y., Yilanlioglu, N. C., Çağ, M., Yeşil, M., Özden, A., Çetinkaya, M., & Kahraman, S. (2022). Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities: 21 years of experience. GMJ, 33, 58–63. https://doi.org/10.12996/gmj.2022.13
9. Rosignoli, L., & Tonni, G. (2016). Should cell-free fetal DNA be included in first trimester screening (FTS) for common trisomy? A possible scenario on 6697 women screened over 10 years. Journal of evaluation in clinical practice, 22(6), 899–906. https://doi.org/10.1111/jep.12557
10. Sagi-Dain, L., Singer, A., Segel, R., Berger, R., Kanengisser-Pines, B., & Maya, I. (2021). The yield of chromosomal microarray in pregnancies with congenital cardiac defects and normal noninvasive prenatal screening. American journal of obstetrics and gynecology, 225(3), 333.e1–333.e14. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.022
11. Scott, F., Han, M.P., Gomes de Melo Tavares Ferreira, A.E., Elhindi, J. and McLennan, A.C. (2025), Strategies to Detect Chromosomal Anomalies Not Identified by NIPT. Prenatal Diagnosis, 45: 464-472. https://doi-org.accedys2.bbtk.ull.es/10.1002/pd.6755
12. Marwat, H.S., Nadeem, S., Khan, S., Afzal, M., Aziz, U., Daseja, K.K., Alsubai, A.K., Ganeshanath, A.K., Hafsa Syeda Shuaib, H.S., & Seit, Z.W. (2024). ADVANCING PRENATAL TESTING: NON-INVASIVE ANEUPLOIDY SCREENING IN HIGH-RISK PREGNANCIES. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology, 31(4), 26-36. https://doi.org/10.53555/jptcp.v31i4.5289

**Comparador (n = 1)**

1. Koumbaris, G., Achilleos, A., Nicolaou, M., Loizides, C., Tsangaras, K., Kypri, E., Mina, P., Sismani, C., Velissariou, V., Christopoulou, G., Constantoulakis, P., Manolakos, E., Papoulidis, I., Stambouli, D., Ioannides, M., & Patsalis, P. (2019). Targeted capture enrichment followed by NGS: development and validation of a single comprehensive NIPT for chromosomal aneuploidies, microdeletion syndromes and monogenic diseases. Molecular cytogenetics, 12, 48. https://doi.org/10.1186/s13039-019-0459-8

| Outcome (n = 108) | |
|---|---|
| 1. | Andonotopo, W., Bachnas, M. A., Pribadi, A., Alamsyah Azis, M., Aldika Akbar, M. I., Ernawati, Hariyasa Sanjaya, I. N., Putra Wiradnyana, A. A. G., Aldiansyah, D., Dewantiningrum, J., Adi Pramono, M. B., Wantania, J., Sulistyowati, S., Stanojevic, M., & Kurjak, A. (2025). Integrating NIPT and ultrasound for detecting fetal aneuploidies and abnormalities. Journal of perinatal medicine, 53(7), 789–802. https://doi.org/10.1515/jpm-2025-0005 |
| 2. | Antolin, M., Tarrasó, G., Sánchez, M. Á., Plaja, A., Martínez-Cruz, D., Xunclà, M., Castells, N., Carreras, E., Tizzano, E. F., & García-Arumí, E. (2024). Performance of Massive Parallel Sequencing-Based Cell-Free DNA Testing in Compromised Pregnancies. Journal of clinical medicine, 13(14), 4007. https://doi.org/10.3390/jcm13144007 |
| 3. | Bedei, I., Bruder, J., Lund, I. C. B., Thomsen, S. H., Vogel, I., Maciel-Guerra, A. T., Alvarez-Nava, F., Crenshaw, M. L., Axt-Fliedner, R., Gravholt, C. H., & Skakkebæk, A. (2025). Non-Invasive Prenatal Testing by Cell-Free DNA (cfNIPT) for Detecting Turner Syndrome With Mosaicism and Structural Variants-Prenatal Findings and Postnatal Outcomes. American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics, e32136. Advance online publication. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32136 |
| 4. | Bellai-Dussault, K., Meng, L., Howley, H., Reszel, J., Huang, T., Lanes, A., Walker, M. C., Okun, N., Dougan, S. D., & Armour, C. M. (2023). Cytogenetic outcomes following a failed cell-free DNA screen: a population-based retrospective cohort study of 35,146 singleton pregnancies. American journal of obstetrics and gynecology, 229(2), 168.e1–168.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.01.007 |
| 5. | Bevilacqua, E., Ordóñez, E., Hurtado, I., Rueda, L., Mazzone, E., Cirigliano, V., & Jani, J. C. (2018). Screening for Sex Chromosome Aneuploidy by Cell-Free DNA Testing: Patient Choice and Performance. Fetal diagnosis and therapy, 44(2), 98–104. https://doi.org/10.1159/000479507 |
| 6. | Benachi, A., Letourneau, A., Kleinfinger, P., Senat, M. V., Gautier, E., Favre, R., Bidat, L., Houfflin-Debarge, V., Bouyer, J., Costa, J. M., & Collaborative SEquençage a Haut Debit et Aneuploidies (SEHDA) Study Group (2015). Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. Obstetrics and gynecology, 125(6), 1330–1337. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000874 |
| 7. | Bianchi, D. W., Chudova, D., Sehnert, A. J., Bhatt, S., Murray, K., Prosen, T. L., Garber, J. E., Wilkins-Haug, L., Vora, N. L., Warsof, S., Goldberg, J., Ziainia, T., & Halks-Miller, M. (2015). Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. JAMA, 314(2), 162–169. https://doi.org/10.1001/jama.2015.7120 |
| 8. | Bianchi, D. W., Parsa, S., Bhatt, S., Halks-Miller, M., Kurtzman, K., Sehnert, A. J., & Swanson, A. (2015). Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. Obstetrics and gynecology, 125(2), 375–382. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000637 |
| 9. | Bijarnia-Mahay, S., Arora, V., Puri, R. D., Lall, M., Saxena, R., Verma, J., Baijal, A., Dimri, N., Sharma, N., Kohli, S., Dubey, S., Gupta, D., Saviour, P., Agarwal, S., Mahajan, S., Paliwal, P., Mir, Z., Sharma, S., & Verma, I. C. (2018). The changing scenario in prenatal diagnosis of genetic disorders: Genetics to genomics. Current Medicine Research and Practice, 8(6), 203–208. https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2018.11.004 |
| 10. | Bu, J., Jiang, P., Cui, X., Zhou, H., & Han, F. (2020). Application values of prenatal screening and non-invasive gene sequencing in fetal birth defects. Pakistan journal of medical sciences, 36(7), 1545–1549. https://doi.org/10.12669/pjms.36.7.2290 |
| 11. | Bu, X., Zhou, S., Li, X., Li, S., Li, H., Ding, S., He, J., & Linpeng, S. (2022). A retrospective single-center analysis of prenatal diagnosis and follow-up of 626 chinese patients with positive non-invasive prenatal screening results. Frontiers in genetics, 13, 965106. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.965106 |
| 12. | Cai, M., Lin, N., Chen, X., Li, Y., Lin, M., Fu, X., Huang, H., He, S., & Xu, L. (2023). Non-invasive prenatal testing for the diagnosis of congenital abnormalities: Insights from a large multicenter study in southern China. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologica, 56, e12506. https://doi.org/10.1590/1414-431X2023e12506 |
| 13. | Capriglione, S., Latella, S., De Felice, G., Filippini, M., Ettore, C., Ettore, G., Farinelli, M., & Gulino, F. A. (2022). First trimester screening for aneuploidy: may combined test and fetal DNA work together? The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania |

Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 35(22), 4258–4262. https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849102

14. Chen, M., Chen, P., Yu, S., Ai, L., Yu, X., Wang, R., Yan, J., & Lin, S. (2025). Retrospective study on NIPT or NIPT plus combined with ultrasound in screening fetal chromosomal abnormalities. Scientific reports, 15(1), 12859. https://doi.org/10.1038/s41598-025-97230-w

15. Chen, M., Jiang, F., Guo, Y., Yan, H., Wang, J., Zhang, L., Zeng, X., Li, S., Li, Y., Li, N., Zhang, C., Zhu, W., Du, B., Wang, Y., Lan, Z., Luo, X., Luo, F., & Chen, D. (2019). Validation of fetal DNA fraction estimation and its application in noninvasive prenatal testing for aneuploidy detection in multiple pregnancies. Prenatal diagnosis, 39(13), 1273–1282. https://doi.org/10.1002/pd.5597

16. Chen, Y. P., He, Z. Q., Shi, Y., Zhou, Q., Cai, Z. M., Yu, B., & Wang, T. (2018). Not all chromosome aberrations can be detected by NIPT in women at advanced maternal age: A multicenter retrospective study. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 486, 232–236. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.018

17. Chen, Y., Lai, Y., Xu, F., Qin, H., Tang, Y., Huang, X., Meng, L., Su, J., Sun, W., Shen, Y., & Wei, H. (2021). The application of expanded noninvasive prenatal screening for genome-wide chromosomal abnormalities and genetic counseling. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 34(16), 2710–2716. https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1907333

18. Chitty, L. S., Wright, D., Hill, M., Verhoef, T. I., Daley, R., Lewis, C., Mason, S., McKay, F., Jenkins, L., Howarth, A., Cameron, L., McEwan, A., Fisher, J., Kroese, M., & Morris, S. (2016). Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. BMJ (Clinical research ed.), 354, i3426. https://doi.org/10.1136/bmj.i3426

19. Cirigliano, V., Ordoñez, E., Rueda, L., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2017). Performance of the neoBona test: a new paired-end massively parallel shotgun sequencing approach for cell-free DNA-based aneuploidy screening. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 49(4), 460–464. https://doi.org/10.1002/uog.17386

20. Colosi, E., D'Ambrosio, V., & Periti, E. (2017). First trimester contingent screening for trisomies 21,18,13: is this model cost efficient and feasible in public health system?. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 30(24), 2905–2910. https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1268593

21. Dahl, F., Ericsson, O., Karlberg, O., Karlsson, F., Howell, M., Persson, F., Roos, F., Stenberg, J., Ahola, T., Alftrén, I., Andersson, B., Barkenäs, E., Brandner, B., Dahlberg, J., Elfman, S., Eriksson, M., Forsgren, P. O., Francois, N., Gousseva, A., Hakamali, F., … Nicolaides, K. (2018). Imaging single DNA molecules for high precision NIPT. Scientific reports, 8(1), 4549. https://doi.org/10.1038/s41598-018-22606-0

22. Dai, R., Yu, Y., Xi, Q., Hu, X., Zhu, H., Liu, R., & Wang, R. (2019). Prenatal diagnosis of 4953 pregnant women with indications for genetic amniocentesis in Northeast China. Molecular cytogenetics, 12, 45. https://doi.org/10.1186/s13039-019-0457-x

23. Dai, R., Yu, Y., Zhang, H., Li, L., Jiang, Y., Liu, R., & Zhang, H. (2021). Analysis of 17,428 pregnant women undergoing non-invasive prenatal testing for fetal chromosome in Northeast China. Medicine, 100(6), e24740. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024740

24. Dar, P., Curnow, K. J., Gross, S. J., Hall, M. P., Stosic, M., Demko, Z., Zimmermann, B., Hill, M., Sigurjonsson, S., Ryan, A., Banjevic, M., Kolacki, P. L., Koch, S. W., Strom, C. M., Rabinowitz, M., & Benn, P. (2014). Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. American journal of obstetrics and gynecology, 211(5), 527.e1–527.e17. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.006

25. de Wergifosse, S., Bevilacqua, E., Mezela, I., El Haddad, S., Gounongbe, C., de Marchin, J., Maggi, V., Conotte, S., Badr, D. A., Fils, J. F., Guizani, M., & Jani, J. C. (2021). Cell-free DNA analysis in maternal blood: comparing genome-wide versus targeted approach as a first-line screening test. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 34(21), 3552–3561. https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1686478

26. Deng, C., Zhu, Q., Liu, S., Liu, J., Bai, T., Jing, X., Xia, T., Liu, Y., Cheng, J., Li, Z., Wei, X., Xing, L., Luo, Y., & Liu, H. (2019). Clinical application of noninvasive prenatal screening for sex chromosome aneuploidies in 50,301 pregnancies: initial experience in a Chinese hospital. Scientific reports, 9(1), 7767. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44018-4

27. Dheedene, A., Sante, T., De Smet, M., Vanbellinghen, J. F., Grisart, B., Vergult, S., Janssens, S., & Menten, B. (2016). Implementation of non-invasive prenatal testing by semiconductor sequencing in a genetic laboratory. Prenatal diagnosis, 36(8), 699–707. https://doi.org/10.1002/pd.4841

28. DiNonno, W., Demko, Z., Martin, K., Billings, P., Egbert, M., Zneimer, S., Keen-Kim, D., & Benn, P. (2019). Quality Assurance of Non-Invasive Prenatal Screening (NIPS) for Fetal Aneuploidy Using Positive Predictive Values as Outcome Measures. Journal of clinical medicine, 8(9), 1311. https://doi.org/10.3390/jcm8091311

29. Dobson, L. J., Reiff, E. S., Little, S. E., Wilkins-Haug, L., & Bromley, B. (2016). Patient choice and clinical outcomes following positive noninvasive prenatal screening for aneuploidy with cell-free DNA (cfDNA). Prenatal diagnosis, 36(5), 456–462. https://doi.org/10.1002/pd.4805

30. Du, Y., Lin, J., Lan, L., Dong, Y., Zhu, J., Jiang, W., Pan, X., Lu, Y., Li, D., & Wang, L. (2018). Detection of chromosome abnormalities using current noninvasive prenatal testing: A multi-center comparative study. Bioscience trends, 12(3), 317–324. https://doi.org/10.5582/bst.2018.01044

31. Dyr, B., Boomer, T., Almasri, E. A., Wardrop, J. L., Rafalko, J., Chibuk, J., & McCullough, R. M. (2019). A new era in aneuploidy screening: cfDNA testing in >30,000 multifetal gestations: Experience at one clinical laboratory. PloS one, 14(8), e0220979. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220979

32. Eiben, B., Krapp, M., Borth, H., Kutur, N., Kreiselmaier, P., Glaubitz, R., Deutinger, J., & Merz, E. (2015). Single Nucleotide Polymorphism-Based Analysis of Cell-Free Fetal DNA in 3000 Cases from Germany and Austria. Ultrasound international open, 1(1), E8–E11. https://doi.org/10.1055/s-0035-1555765

33. Fang, Y., Wang, G., Wang, C., Suo, F., Gu, M., & Xia, Y. (2015). The Diagnosis Pattern of Mid-Trimester Fetal Chromosomal Aneuploidy in Xuzhou and the Clinical Applications. Cell biochemistry and biophysics, 73(2), 267–270. https://doi.org/10.1007/s12013-015-0594-8

34. Fu, J., Zhong, X., Li, D., Ge, Y., & Zhang, X. (2023). The value of NIPT combined with serum cell-free DNA, estriol, AFP, and b-HCG levels in the recognition of trisomy 21 and 18 in the second trimester. Journal of medical biochemistry, 42(4), 574–581. https://doi.org/10.5937/jomb0-33027

35. Futch, T., Spinosa, J., Bhatt, S., de Feo, E., Rava, R. P., & Sehnert, A. J. (2013). Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. Prenatal diagnosis, 33(6), 569–574. https://doi.org/10.1002/pd.4123

36. Gernez, E., Sault, C., Chatron, N., Beaumont, M., Roland, E., & Renom, G. (2025). Advocating a specific risk calculation of trisomy 18 in case of low maternal serum markers during screening for fetal Down syndrome. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction, 54(3), 102915. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2025.102915

37. Gug, M., Rațiu, A., Andreescu, N., Farcaș, S., Laitin, S., & Gug, C. (2024). Approach and Management of Pregnancies with Risk Identified by Non-Invasive Prenatal Testing. Journal of personalized medicine, 14(4), 366. https://doi.org/10.3390/jpm14040366

38. Guy, C., Haji-Sheikhi, F., Rowland, C. M., Anderson, B., Owen, R., Lacbawan, F. L., & Alagia, D. P. (2019). Prenatal cell-free DNA screening for fetal aneuploidy in pregnant women at average or high risk: Results from a large US clinical laboratory. Molecular genetics & genomic medicine, 7(3), e545. https://doi.org/10.1002/mgg3.545

39. Guy, G. P., Hargrave, J., Dunn, R., Price, K., Short, J., Thilaganathan, B., & SAFE test collaborative (2021). Secondary non-invasive prenatal screening for fetal trisomy: an effectiveness study in a public health setting. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 128(2), 440–446. https://doi.org/10.1111/1471-0528.16464

40. Han, M. P., Ferreira, A. E. G. M. T., Elhindi, J., McLennan, A. C., & Scott, F. (2025). How Useful is Nuchal Translucency in Detecting Chromosomal Abnormalities Missed by Genome-Wide NIPT and What Measurement Threshold Should Be Used? Prenatal diagnosis, 45(2), 147–154. https://doi.org/10.1002/pd.6742

41. Hatt, L., Ravn, K., Dahl Jeppesen, L., Hestbek Nicolaisen, B., Baasch Christensen, I., Singh, R., Schelde, P., Horsholt Thomsen, S., Christensen, R., Sinding, M., Vase, L., Oestergaard, M., Bender Ruggard, M., Jensen, H. S., Mogensen, H., Uldbjerg, N., Becher, N., Markholt, S., Sandager, P., Henning Pedersen, L., … Vogel, I. (2023). How does cell-based non-invasive prenatal test (NIPT) perform against chorionic villus sampling and cell-free NIPT in

detecting trisomies and copy number variations? A clinical study from Denmark. Prenatal diagnosis, 43(7), 854–864. https://doi.org/10.1002/pd.6387

42. Howell, S., Davis, S. M., Carstens, B., Haag, M., Ross, J. L., & Tartaglia, N. R. (2024). Discordant Prenatal Cell-Free DNA Screening vs. Diagnostic Results of Sex Chromosome Aneuploidies: Implications for Newborn Screening and Genetic Counseling. International journal of neonatal screening, 10(3), 48. https://doi.org/10.3390/ijns10030048

43. Hu, H., Wang, L., Wu, J., Zhou, P., Fu, J., Sun, J., Cai, W., Liu, H., & Yang, Y. (2019). Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 8141 single pregnancies. Human genomics, 13(1), 14. https://doi.org/10.1186/s40246-019-0198-2

44. Jing, X., Liu, H., Zhu, Q., Liu, S., Liu, J., Bai, T., Deng, C., Xia, T., Liu, Y., Cheng, J., Wei, X., Xing, L., Luo, Y., Zhou, Q., Chen, L., Li, L., & Wang, J. (2022). Clinical Selection of Prenatal Diagnostic Techniques Following Positive Noninvasive Prenatal Screening Results in Southwest China. Frontiers in genetics, 12, 811414. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.811414

45. Kagan, K. O., Maier, V., Sonek, J., Abele, H., Lüthgens, K., Schmid, M., Wagner, P., & Hoopmann, M. (2019). False-Positive Rate in First-Trimester Screening Based on Ultrasound and Cell-Free DNA versus First-Trimester Combined Screening with Additional Ultrasound Markers. Fetal diagnosis and therapy, 45(5), 317–324.

46. Kagan, K. O., Sonek, J., Sroka, A., Abele, H., Wagner, P., Prodan, N., & Hoopmann, M. (2019). False-positive rates in screening for trisomies 18 and 13: a comparison between first-trimester combined screening and a cfDNA-based approach. Archives of gynecology and obstetrics, 299(2), 431–437. https://doi.org/10.1007/s00404-018-4983-2

47. Kagan, K. O., Sroka, F., Sonek, J., Abele, H., Lüthgens, K., Schmid, M., Wagner, P., Brucker, S., Wallwiener, D., & Hoopmann, M. (2018). First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 51(4), 437–444. https://doi.org/10.1002/uog.18905

48. Kwan, A. H. W., Gil, M. M., Xue, S., Kwok, Y. K. Y., Lau, D., Fung, J., Chan, A., Choy, K. W., Leung, T. Y., & Poon, L. C. (2024). Cell-free DNA test for fetal chromosomal abnormalities in multiple pregnancies. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 103(9), 1799–1807. https://doi.org/10.1111/aogs.14901

49. Kwan, A. H. W., Zhu, X., Mar Gil, M., Kwok, Y. K. Y., Wah, I. Y. M., Hui, A. S. Y., Ting, Y. H., Law, K. M., Lau, D., Xue, S., Choy, K. W., Sahota, D., Leung, T. Y., & Poon, L. C. (2022). Genome-Wide Cell-Free DNA Test for Fetal Chromosomal Abnormalities and Variants: Unrestricted Versus Restricted Reporting. Diagnostics (Basel, Switzerland), 12(10), 2439. https://doi.org/10.3390/diagnostics12102439

50. Lee, J., Lee, S. M., Ahn, J. M., Lee, T. R., Kim, W., Cho, E. H., & Ki, C. S. (2022). Development and performance evaluation of an artificial intelligence algorithm using cell-free DNA fragment distance for non-invasive prenatal testing (aiD-NIPT). Frontiers in genetics, 13, 999587. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.999587

51. Lee, T. J., Rolnik, D. L., Menezes, M. A., McLennan, A. C., & da Silva Costa, F. (2018). Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. Human reproduction (Oxford, England), 33(4), 572–578. https://doi.org/10.1093/humrep/dey033

52. Li, W.-H., Wang, P.-H., Chuang, C.-M., Chang, Y.-W., Yang, M.-J., Chen, C.-Y., Chao, K.-C., & Yen, M.-S. (2015). Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 54(2), 122-125. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.02.001

53. Li, Y., Yang, X., Zhang, Y., Lou, H., Wu, M., Liu, F., Chang, W., & Zhao, X. (2024). The detection efficacy of noninvasive prenatal genetic testing (NIPT) for sex chromosome abnormalities and copy number variation and its differentiation in pregnant women of different ages. Heliyon, 10(2), e24155. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24155

54. Liu, X., Zhang, W., Zhang, L., Ma, Y., Gao, Z., You, Y., & Wang, C. (2021). The Relationship between Prenatal Diagnosis Indications and Abnormal Chromosomal Karyotypes: A Retrospective Cohort of 4646 Cases in Beijing from 2012-2019. Current topics in medicinal chemistry, 21(14), 1301–1306. https://doi.org/10.2174/1568026621666210714160232

55. Liu, Y., Liu, S., Liu, J., Bai, T., Jing, X., Deng, C., Xia, T., Cheng, J., Xing, L., Wei, X., Luo, Y., Zhou, Q., Xie, D., Xiong, Y., Liu, L., Zhu, Q., & Liu, H. (2024). Identification of copy number variations among fetuses with isolated ultrasound soft markers in pregnant women not of

advanced maternal age. Orphanet journal of rare diseases, 19(1), 56. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03066-4

56. Lu, R., Xu, H., Chen, X., & Wang, Y. (2016). Role of cell-free fetal DNA in the maternal plasma in the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 9(6), 11740-11747.

57. Lu, Y., Zhou, S., Linpeng, S., Ding, S., Li, S., Li, Y., Shi, L., He, J., & Liu, Y. (2022). Cell-Free DNA Screening for Sex Chromosome Abnormalities and Pregnancy Outcomes, 2018-2020: A Retrospective Analysis. Journal of personalized medicine, 12(1), 48. https://doi.org/10.3390/jpm12010048

58. Luo, Y., Hu, H., Jiang, L., Ma, Y., Zhang, R., Xu, J., Pan, Y., Long, Y., Yao, H., & Liang, Z. (2020). A retrospective analysis the clinic data and follow-up of non-invasive prenatal test in detection of fetal chromosomal aneuploidy in more than 40,000 cases in a single prenatal diagnosis center. European journal of medical genetics, 63(9), 104001. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104001

59. Luo, Y., Hu, H., Zhang, R., Ma, Y., Pan, Y., Long, Y., Hu, B., Yao, H., & Liang, Z. (2021). An assessment of the analytical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) in detecting sex chromosome aneuploidies: 34,717-patient sample in a single prenatal diagnosis Centre in China. The journal of gene medicine, 23(9), e3362. https://doi.org/10.1002/jgm.3362

60. Ma, L., Li, Y., Li, L., Wu, H., Liu, Y., Yang, X., & Lin, A. (2023). A high Z-score might increase the positive predictive value of cell-free noninvasive prenatal testing for singleton-pregnant women. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 36(2), 2233662. https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2233662

61. Ma, L., Liu, R., Chu, L., Zhang, Z., Zhang, Y., Zhang, G., He, Q., Cai, W., Liu, H., Wang, H., Meng, X., & Sun, C. (2018). Non-invasive prenatal testing assisted in detecting fetus sex chromosome aneuploidy: a retrospective study of 6,002 singleton pregnancy women cohort.

62. Margiotti, K., Cesta, A., Dello Russo, C., Cima, A., Barone, M. A., Viola, A., Sparacino, D., Mesoraca, A., & Giorlandino, C. (2020). Cell-free DNA screening for sex chromosomal aneuploidies in 9985 pregnancies: Italian single experience. BMC research notes, 13(1), 167. https://doi.org/10.1186/s13104-020-05009-1

63. Miltoft, C. B., Rode, L., Ekelund, C. K., Sundberg, K., Kjaergaard, S., Zingenberg, H., & Tabor, A. (2018). Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 51(4), 470–479. https://doi.org/10.1002/uog.17562

64. Mizia, K., Townsend, L., & Karatas, J. (2016). Sex chromosome aneuploidy screening in a general population. Australasian journal of ultrasound in medicine, 19(3), 105–108. https://doi.org/10.1002/ajum.12019

65. Noh, J. J., Ryu, H. M., Oh, S. Y., Choi, S. J., Roh, C. R., & Kim, J. H. (2019). A two-year experience of non-invasive prenatal testing (NIPT) at an urban tertiary medical center in South Korea. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, 58(4), 545–551. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.05.021

66. Norton, M. E., Baer, R. J., Wapner, R. J., Kuppermann, M., Jelliffe-Pawlowski, L. L., & Currier, R. J. (2016). Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities. American journal of obstetrics and gynecology, 214(6), 727.e1–727.e7276. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.018

67. Norton, M. E., MacPherson, C., Demko, Z., Egbert, M., Malone, F., Wapner, R. J., Roman, A. S., Khalil, A., Faro, R., Madankumar, R., Strong, N., Haeri, S., Silver, R., Vohra, N., Hyett, J., Martin, K., Rabinowitz, M., Jacobsson, B., & Dar, P. (2023). Obstetrical, perinatal, and genetic outcomes associated with nonreportable prenatal cell-free DNA screening results. American journal of obstetrics and gynecology, 229(3), 300.e1–300.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.026

68. Olenev, A. S., Baranova, E. E., Sagaidak, O. V., Galaktionova, A. M., Kuznetsova, E. S., Kaplanova, M. T., Belenikin, M. S., & Songolova, E. N. (2021). Adoption of a non-invasive prenatal test (NIPT) in prenatal screening in Moscow: First results. Russian Open Medical Journal, 10, e0110. https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0110

69. Panchalee, T., Poungvarin, N., Amornrit, W., Pooliam, J., Taluengjit, P., & Wataganara, T. (2020). Clinical performance of DNA-based prenatal screening using single-nucleotide

polymorphisms approach in Thai women with singleton pregnancy. Molecular genetics & genomic medicine, 8(7), e1256. https://doi.org/10.1002/mgg3.1256

70. Pavanello, E., Sciarrone, A., Guaraldo, V., Muccinelli, E., Ciuffreda, V. P., Sauro, P., Bondielli, G., Mirante, S., Mengozzi, G., Viora, E., Cuckle, H., & Pasini, B. (2021). Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy using the rolling circle method: A step towards non invasive prenatal testing simplification. Prenatal diagnosis, 41(13), 1694–1700. https://doi.org/10.1002/pd.6050

71. Pedrola Vidal, L., Roselló Piera, M., Martín-Grau, C., Rubio Moll, J. S., Gómez Portero, R., Marcos Puig, B., Cervera Zamora, J. V., Quiroga, R., & Orellana Alonso, C. (2024). Prenatal Genome-Wide Cell-Free DNA Screening: Three Years of Clinical Experience in a Hospital Prenatal Diagnostic Unit in Spain. Genes, 15(5), 568. https://doi.org/10.3390/genes15050568

72. Persico, N., Boito, S., Ischia, B., Cordisco, A., De Robertis, V., Fabietti, I., Periti, E., Volpe, P., Fedele, L., & Rembouskos, G. (2016). Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. Prenatal diagnosis, 36(3), 232–236. https://doi.org/10.1002/pd.4773

73. Persico, N., Boito, S., Volpe, P., Ischia, B., Gentile, M., Ronzoni, L., De Robertis, V., Fabietti, I., Olivieri, C., Periti, E., Ficarella, R., Silipigni, R., & Rembouskos, G. (2020). Incidence of chromosomal abnormalities in fetuses with first trimester ultrasound anomalies and a low-risk cell-free DNA test for common trisomies. Prenatal diagnosis, 40(11), 1474–1481. https://doi.org/10.1002/pd.5799

74. Pescia, G., Guex, N., Iseli, C., Brennan, L., Osteras, M., Xenarios, I., Farinelli, L., & Conrad, B. (2017). Cell-free DNA testing of an extended range of chromosomal anomalies: clinical experience with 6,388 consecutive cases. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 19(2), 169–175. https://doi.org/10.1038/gim.2016.72

75. Petersen, A. K., Cheung, S. W., Smith, J. L., Bi, W., Ward, P. A., Peacock, S., Braxton, A., Van Den Veyver, I. B., & Breman, A. M. (2017). Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. American journal of obstetrics and gynecology, 217(6), 691.e1–691.e6. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.005

76. Petersen, O. B., Vogel, I., Ekelund, C., Hyett, J., Tabor, A., Danish Fetal Medicine Study Group, & Danish Clinical Genetics Study Group (2014). Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 43(3), 265–271. https://doi.org/10.1002/uog.13270

77. Podobnik, P., Meštrović, T., Đorđević, A., Kurdija, K., Jelčić, D., Ogrin, N., Bertović-Žunec, I., Gebauer-Vuković, B., Hočevar, G., Lončar, I., Srebreniković, Z., Trobina, P., Bitenc, M., & Dumić-Čule, I. (2024). A Decade of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for Chromosomal Abnormalities in Croatia: First National Monocentric Study to Inform Country's Future Prenatal Care Strategy. Genes, 15(12), 1590. https://doi.org/10.3390/genes15121590

78. Pooh, R. K., Masuda, C., Matsushika, R., Machida, M., Nakamura, T., Takeda, M., Ohashi, H., Kumagai, M., Uenishi, K., Roos, F., Persson, F., & Shimokawa, O. (2021). Clinical Validation of Fetal cfDNA Analysis Using Rolling-Circle-Replication and Imaging Technology in Osaka (CRITO Study). Diagnostics (Basel, Switzerland), 11(10), 1837. https://doi.org/10.3390/diagnostics11101837

79. Pratella, D., Duboc, V., Milanesio, M., Boudjarane, J., Descombes, S., Paquis-Flucklinger, V., & Bottini, S. (2022). GenomeMixer and TRUST: Novel bioinformatics tools to improve reliability of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for fetal aneuploidies. Computational and structural biotechnology journal, 20, 1028–1035. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.02.014

80. Qian, Y. Q., Wang, X. Q., Chen, M., Luo, Y. Q., Yan, K., Yang, Y. M., Liu, B., Wang, L. Y., Huang, Y. Z., Li, H. G., Pan, H. Y., Jin, F., & Dong, M. Y. (2019). Detection of fetal subchromosomal aberration with cell-free DNA screening led to diagnosis of parental translocation: Review of 11344 consecutive cases in a university hospital. European journal of medical genetics, 62(2), 115–123. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.06.012

81. Rao, R. R., Valderramos, S. G., Silverman, N. S., Han, C. S., & Platt, L. D. (2016). The value of the first trimester ultrasound in the era of cell free DNA screening. Prenatal diagnosis, 36(13), 1192–1198. https://doi.org/10.1002/pd.4955

82. Revello, R., Sarno, L., Ispas, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2016). Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result.

Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 47(6), 698–704. https://doi.org/10.1002/uog.15851

83. Sandow, R., Scott, F. P., Schluter, P. J., Rolnik, D. L., Menezes, M., Nisbet, D., & McLennan, A. C. (2020). Increasing maternal age is not a significant cause of false-positive results for monosomy X in non-invasive prenatal testing. Prenatal diagnosis, 40(11), 1466–1473. https://doi.org/10.1002/pd.5790

84. Scibetta, E. W., Gaw, S. L., Rao, R. R., Silverman, N. S., Han, C. S., & Platt, L. D. (2017). Clinical accuracy of abnormal cell-free fetal DNA results for the sex chromosomes. Prenatal diagnosis, 37(13), 1291–1297. https://doi.org/10.1002/pd.5146

85. Sehnert, A. J., Rhees, B., Comstock, D., de Feo, E., Heilek, G., Burke, J., & Rava, R. P. (2011). Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. Clinical chemistry, 57(7), 1042–1049. https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.165910

86. Serapinas, D., Boreikait , E., Bartkevi i t , A., Norvilait , K., Narbekovas, A., & Bartkevi ien , D. (2020). The Level of Free Fetal DNA as Precise Noninvasive Marker for Chromosomal Aneuploidies: First Results from BALTIC Region. Medicina (Kaunas, Lithuania), 56(11), 579. https://doi.org/10.3390/medicina56110579

87. Shani, H., Goldwaser, T., Keating, J., & Klugman, S. (2016). Chromosomal abnormalities not currently detected by cell-free fetal DNA: a retrospective analysis at a single center. American journal of obstetrics and gynecology, 214(6), 729.e1–729.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.025

88. Steinfort, K., Fransen, E., Blaumeiser, B., & Janssens, K. (2024). Monocentric Study on the Performance of Noninvasive Prenatal Testing on Cell-Free DNA for the Detection of Monosomy X. Prenatal diagnosis, 44(10), 1210–1217. https://doi.org/10.1002/pd.6643

89. Su, J. Y., Wei, Y. N., Chen, H. F., Tong, J. R., Chen, Y., Deng, L., Huang, L. L., & Zhang, L. Y. (2023). Analysis of the results of non-invasive prenatal testing (NIPT) in 545 pregnant women in advanced maternal age. European review for medical and pharmacological sciences, 27(15), 7101–7106. https://doi.org/10.26355/eurrev_202308_33283

90. Tekesin I. (2021). Cell-free DNA Testing in Routine Practice: Characterisation of a Cohort with Positive Results for Trisomies, Sex Chromosome Anomalies and Microdeletions. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 81(1), 81–89. https://doi.org/10.1055/a-1226-6538

91. Tian, W., Yuan, Y., Yuan, E., Zhang, L., Liu, L., Li, Y., Guo, J., Cui, X., Li, P., & Cui, S. (2023). Evaluation of the clinical utility of extended non-invasive prenatal testing in the detection of chromosomal aneuploidy and microdeletion/microduplication. European journal of medical research, 28(1), 304. https://doi.org/10.1186/s40001-023-01285-2

92. Valderramos, S. G., Rao, R. R., Scibetta, E. W., Silverman, N. S., Han, C. S., & Platt, L. D. (2016). Cell-free DNA screening in clinical practice: abnormal autosomal aneuploidy and microdeletion results. American journal of obstetrics and gynecology, 215(5), 626.e1–626.e10. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.039

93. Wang, D., Guo, F., Hou, Y., Peng, H., Hu, T., & Yang, J. (2025). The value of increasing sequencing depth for noninvasive prenatal screening for whole chromosomal aneuploidy. Scientific reports, 15(1), 2673. https://doi.org/10.1038/s41598-025-87218-x

94. Wang, L., Meng, Q., Tang, X., Yin, T., Zhang, J., Yang, S., Wang, X., Wu, H., Shi, Q., Jenkins, E. C., Zhong, N., & Gu, Y. (2015). Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, 54(5), 527–531. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.10.009

95. Wang, R., Yu, Y., Xi, Q., Jiang, Y., Zhu, H., Li, S., Liu, R., & Zhang, H. (2019). Analysis of prenatal diagnosis before and after implementation of the two-child policy in northeastern China. Medicine, 98(38), e17200. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017200

96. Wang, Y., Chen, Y., Tian, F., Zhang, J., Song, Z., Wu, Y., Han, X., Hu, W., Ma, D., Cram, D., & Cheng, W. (2014). Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. Clinical chemistry, 60(1), 251–259. https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.215145

97. Wang, Y., Li, S., Wang, W., Dong, Y., Zhang, M., Wang, X., & Yin, C. (2020). Cell-free DNA screening for sex chromosome aneuploidies by non-invasive prenatal testing in maternal plasma. Molecular cytogenetics, 13, 10. https://doi.org/10.1186/s13039-020-0478-5

98. White, K., Batey, A., & Schmid, M. (2021). Observed and Modeled Positive Predictive Values Using Cell-free DNA Testing for Fetal Trisomy in a Clinical Laboratory Population. Fetal diagnosis and therapy, 48(2), 134–139. https://doi.org/10.1159/000512501

99. Xie, M. J., Liang, Z. K., He, D., Xu, W. W., Wu, Y. S., Yang, X. X., & Li, M. (2018). Noninvasive Prenatal Testing of Rare Autosomal Aneuploidies by Semiconductor Sequencing. DNA and cell biology, 37(3), 174–181. https://doi.org/10.1089/dna.2017.4075

100. Xie, X., Yin, W., Li, F., Xuan, S., & Ouyang, Y. (2024). Analysis of fetal fraction in non-invasive prenatal testing with low-depth whole genome sequencing. Heliyon, 11(1), e41563. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41563

101. Xu, C., Li, J., Chen, S., Cai, X., Jing, R., Qin, X., Pan, D., Zhao, X., Ma, D., Xu, X., Liu, X., Wang, C., Yang, B., Zhang, L., Li, S., Chen, Y., Pan, N., Tang, P., Song, J., Liu, N., … Zhang, J. (2022). Genetic deconvolution of fetal and maternal cell-free DNA in maternal plasma enables next-generation non-invasive prenatal screening. Cell discovery, 8(1), 109. https://doi.org/10.1038/s41421-022-00457-4

102. Xu, J., Xue, Y., Wang, J., Zhou, Q., Zhang, B., Yu, B., & Wang, T. (2020). The Necessity of Prenatal Diagnosis by CMA for the Women with NIPS-Positive Results. International journal of genomics, 2020, 2145701. https://doi.org/10.1155/2020/2145701

103. Xu, Y., Chen, L., Liu, Y., Hao, Y., Xu, Z., Deng, L., & Xie, J. (2019). Screening, prenatal diagnosis, and prenatal decision for sex chromosome aneuploidy. Expert review of molecular diagnostics, 19(6), 537–542. https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1613154

104. Yao, H., Jiang, F., Hu, H., Gao, Y., Zhu, Z., Zhang, H., Wang, Y., Guo, Y., Liu, L., Yuan, Y., Zhou, L., Wang, J., Du, B., Qu, N., Zhang, R., Dong, Y., Xu, H., Chen, F., Jiang, H., Liu, Y., … Liang, Z. (2014). Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 44(1), 17–24. https://doi.org/10.1002/uog.13361

105. Yin, L., Tang, Y., Lu, Q., Pan, A., & Shi, M. (2020). Application value of NIPT for uncommon fetal chromosomal abnormalities. Molecular cytogenetics, 13, 39. https://doi.org/10.1186/s13039-020-00508-z

106. Zhang, B., Zhou, Q., Chen, Y., Shi, Y., Zheng, F., Liu, J., & Yu, B. (2020). High false-positive non-invasive prenatal screening results for sex chromosome abnormalities: Are maternal factors the culprit?. Prenatal diagnosis, 40(4), 463–469. https://doi.org/10.1002/pd.5529

107. Zheng, Y., Wan, S., Dang, Y., Song, T., Chen, B., & Zhang, J. (2020). Clinical experience regarding the accuracy of NIPT in the detection of sex chromosome abnormality. The journal of gene medicine, 22(8), e3199. https://doi.org/10.1002/jgm.3199

108. Zhu, Y., Shan, Q., Zheng, J., Cai, Q., Yang, H., Zhang, J., Du, X., & Jin, F. (2019). Comparison of Efficiencies of Non-invasive Prenatal Testing, Karyotyping, and Chromosomal Micro-Array for Diagnosing Fetal Chromosomal Anomalies in the Second and Third Trimesters. Frontiers in genetics, 10, 69. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00069

**Estudios localizados a través de otros métodos y motivos de exclusión**

**Tipo de publicación (n =1)**

1. Hertle, D., & Wende, D. (2025). Initial Data on a Non-invasive Prenatal Test (NIPT) for Trisomies 13, 18, and 21: A Retrospective Cohort Study Based on Billing Records of the BARMER Health Insurance Carrier. Deutsches Arzteblatt international, 122(10), 283–284. https://doi.org/10.3238/arztebl.m2025.0043

**Población (n = 2)**

1. Pan, F., Chen, X., Ying, Y., He, D., Di, X., He, Z., Dai, M., & Xu, H. (2025). Performance of Prenatal Cell-Free DNA Screening for Foetal Chromosome Aneuploidies and Microdeletion/Microduplication Syndromes: A Retrospective Study of 64,482 Consecutive Cases From a Prenatal Diagnosis Centre in China. Prenatal diagnosis, 45(12), 1580–1589. https://doi.org/10.1002/pd.70002

2. Sun, X., Ying, Y., Chen, C., & Shi, X. (2025). Cell-free DNA screening for trisomies 21, 18, and 13: Clinical application and accuracy evaluation. *PloS one*, *20*(10), e0332081. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0332081

# Coste-efectividad


1. Soto-Sánchez EM, López-Gorosábel C, Ibáñez-Santamaría AB, Lagarejos-Bernardo S, Hernández-Aguado JJ. Contingent screening for aneuploidies by cell-free dna testing at iNfanta Leonor University Hospital (Madrid). Progresos de Obstetricia y Ginecologia. 2020;63(1):6-9.
2. Allyse MA, Wick MJ. Noninvasive prenatal genetic screening using cell-free DNA. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018;320(6):591-2.
3. Valldecabres Ortiz C, De la Fuente García F, Górriz Pintado S. Impact of non-invasive prenatal testing in the detection of aneuploidy. Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia [Internet]. 2024;51(4). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2033959912&from=export
4. Rosignoli L, Tonni G. Should cell-free fetal DNA be included in first trimester screening (FTS) for common trisomy? A possible scenario on 6697 women screened over 10 years. Journal of evaluation in clinical practice. 2016;22(6):899-906.
5. Benn P, Curnow KJ, Chapman S, Michalopoulos SN, Hornberger J, Rabinowitz M. An Economic Analysis of Cell-Free DNA Non-Invasive Prenatal Testing in the US General Pregnancy Population. PloS one. 2015;10(7):e0132313.
6. Shiv E, Sale TJ, Simsiman A, Leininger WM, Lutgendorf MA. Prenatal screening costs at a large military treatment facility. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2017;30(13):1584-7.
7. Huang T, Meschino WS, Teitelbaum M, Dougan S, Okun N. Enhanced First Trimester Screening for Trisomy 21 with Contingent Cell-Free Fetal DNA: A Comparative Performance and Cost Analysis. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2017;39(9):742-9.
8. Colosi E, D'Ambrosio V, Periti E. First trimester contingent screening for trisomies 21,18,13: is this model cost efficient and feasible in public health system?. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2017;30(24):2905-10.
9. Xu Y, Wei Y, Ming J, Li N, Xu N, Pong RW, *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Non-invasive Prenatal Testing for Down Syndrome in China. International journal of technology assessment in health care. 2019;35(3):237-42.
10. Pan M, Huang LY, Zhen L, Li DZ. A cost-effectiveness analysis comparing two different strategies in advanced maternal age: Combined first-trimester screening and maternal blood cell-free DNA testing. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2018;57(4):536-40.
11. Okem ZG, Orgul G, Kasnakoglu BT, Cakar M, Beksac MS. Economic analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome in singleton pregnancies in Turkey. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017;219(e4l, 0375672):40-4.
12. Zhang W, Mohammadi T, Sou J, Anis AH. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A microsimulation modeling analysis. PloS one. 2019;14(12):e0225281.
13. Wanapirak C, Buddhawongsa P, Himakalasa W, Sarnwong A, Tongsong T. Fetal Down syndrome screening models for developing countries; Part II: Cost-benefit analysis. BMC health services research. 2019;19(1):898.
14. Shang W, Wan Y, Chen J, Du Y, Huang J. Introducing the non-invasive prenatal testing for detection of Down syndrome in China: a cost-effectiveness analysis. BMJ open. 2021;11(7):e046582.
15. Huang T, Gibbons C, Rashid S, Priston MK, Bedford HM, Mak-Tam E, *et al.* Prenatal screening for trisomy 21: a comparative performance and cost analysis of different screening strategies. BMC pregnancy and childbirth. 2020;20(1):713.
16. Burrus AD, Shaw-Williams MM, Thagard AS. Optimizing Fetal Aneuploidy Screening in an Austere Military Clinical Environment: A Prenatal Cost Comparison. Military medicine. 2021;186(3-4):e410-4.

17. Xiao G, Zhao Y, Huang W, Hu L, Wang G, Luo H. Health economic evaluation of noninvasive prenatal testing and serum screening for down syndrome. PloS one. 2022;17(4):e0266718.
18. Dai P, Yang Y, Zhao G, Gu Z, Ren H, Hu S, *et al.* A dPCR-NIPT assay for detections of trisomies 21, 18 and 13 in a single-tube reaction-could it replace serum biochemical tests as a primary maternal plasma screening tool?. Journal of translational medicine. 2022;20(1):269.
19. Cuckle H, Heinonen S, Anttonen AK, Stefanovic V. Cost of providing cell-free DNA screening for Down syndrome in Finland using different strategies. Journal of perinatal medicine. 2022;50(3):233-43.
20. Wang S, Liu K, Yang H, Ma J. A Cost-Effectiveness Analysis of Screening Strategies Involving Non-Invasive Prenatal Testing for Trisomy 21. Frontiers in public health. 2022;10(101616579):870543.
21. Luo W, Liu S, He B, Han D, Yuan L, Zhao K, *et al.* Clinical strategy study on prenatal screening and diagnostic model for Down syndrome. Scientific reports. 2024;14(1):22269.
22. Liu J, Wang S, Zhou S, Ma D, Hu L, Huang H, *et al.* Cost-effectiveness of different screening strategies for Down syndrome: a real-world analysis in 140,472 women. Frontiers in public health. 2025;13(101616579):1535381.
23. Juvet LK, Ormstad SS, Stoinska-Schneider A, Solberg B, Arentz-Hansen H, Kvamme MK, *et al.* Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) for Identification of Trisomy 21, 18 and 13. 2016; Disponible en: http://www.ovid.com/site/resources/expert_search/healthexp.html
24. Carmen M Avram, Yun Bian, Chen Lin, Fude Yang, Xiaole Han, Jing Zhang, *et al.* Cell-free fetal DNA screening for detection of microdeletion syndromes: a cost-effectiveness analysis(). J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;
25. Wongkrajang P, Jittikoon J, Udomsinprasert W, Talungchit P, Sangroongruangsri S, Turongkaravee S, Chaikledkaew U. Economic evaluation of prenatal screening for fetal aneuploidies in Thailand. PLoS One. 2023 Sep 15;18(9):e0291622. doi: 10.1371/journal.pone.0291622. PMID: 37713438; PMCID: PMC10503713.

# Aspectos éticos, legales, organizativos y sociales

**Excluidos por diseño (n = 14)**

1. Baldus M. «Overestimated technology - underestimated consequences» - reflections on risks, ethical conflicts, and social disparities in the handling of non-invasive prenatal tests (NIPTs). Med Health Care Philos. 2023; 26(2):271-82.
2. Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R. Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. Genes (Basel). 2021; 12(4):501.
3. Benn P, Chapman AR. Ethical and practical challenges in providing noninvasive prenatal testing for chromosome abnormalities: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016; 28(2):119-24.
4. Cernat A, De Freitas C, Majid U, Trivedi F, Higgins C, Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1):27.
5. Chard RL, Norton ME. Genetic Counseling for Patients Considering Screening and Diagnosis for Chromosomal Abnormalities. Clin Lab Med. 2016; 36(2):227-36.
6. Dubois M-L, Winters PD, Rodrigue M-A, Gekas J. Patient attitudes and preferences about expanded noninvasive prenatal testing. Front Genet. 2023; 14:976051.
7. Dupras C, Birko S, Affdal AO, Haidar H, Lemoine M-E, Ravitsky V. Governing the futures of non-invasive prenatal testing: An exploration of social acceptability using the Delphi method. Soc Sci Med. 2022; 304:112930.
8. Fleddermann L, Hashmi SS, Stevens B, Murphy L, Rodriguez-Buritica D, Friel LA, *et al.* Current genetic counseling practice in the United States following positive non-invasive prenatal testing for sex chromosome abnormalities. J Genet Couns. 2019; 28(4):802-11.
9. Lau TK, Chan MK, Salome Lo PS, Chan HYC, Chan WK, Koo TY, *et al.* Non-invasive prenatal screening of fetal sex chromosomal abnormalities: perspective of pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25(12):2616-9.

10. Lea JK, Stevens BK, Mulligan S, Hashmi SS, Lunstroth R, Choates MG. Non-invasive prenatal screening: Testing motivations and decision making in the low-risk population. J Genet Couns. 2025; 34(1):e1921.

11. Riggan KA, Close S, Allyse MA. Family experiences and attitudes about receiving the diagnosis of sex chromosome aneuploidy in a child. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020; 184(2):404-13.

12. Roberts AW, Maisenbacher MK, Parmar S, Wilkinson J, Poll S, Faulkner N, *et al.* Maternal Sex Chromosome Aneuploidy Identified through Noninvasive Prenatal Screening: Clinical Profile and Patient Experience. Am J Perinatol. 2024; 41(S 01):e2574-81.

13. Yang J, Chen M, Shen W, Wu H, Shou J, Sun J, *et al.* Knowledge, attitudes, and practices of healthcare professionals working in prenatal diagnosis toward expanded non-invasive prenatal testing in China. Prenat Diagn. 2022; 42(1):3-14.

14. Yang L, Tan WC. Prenatal screening in the era of non-invasive prenatal testing: a Nationwide cross-sectional survey of obstetrician knowledge, attitudes and clinical practice. BMC Pregnancy Childbirth. 202; 20(1):579.

**Excluidos por objetivo (k = 13)**

15. Bakkeren IM, Henneman L, van Vliet-Lachotzki EH, Martin L, Gitsels-van der Wal JT, Polak MG, *et al.* Psychological impact of additional findings detected by genome-wide Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): TRIDENT-2 study. Eur J Hum Genet. 2024; 32(3):302-8.

16. Barringer SN, Sandlin AT, Magann EF. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) in Arkansas: Prenatal Genetics Clinic Experience and Lessons Learned. J Ark Med Soc. 2016; 113(2):38-40, 42.

17. Chen A, Tenhunen H, Torkki P, Heinonen S, Lillrank P, Stefanovic V. Considering medical risk information and communicating values: A mixed-method study of women's choice in prenatal testing. PLoS One. 2017; 12(3):e0173669.

18. Ferrante E, Vizziello P, Giavoli C, Colombo L, Lalatta F. Prenatal Counselling and Management in the Early Neonatal Period [Internet]. En: Garolla A, Corona G, editores. Klinefelter's Syndrome: From a Disabling Condition to a Variant of Normalcy. Cham: Springer International Publishing; 2020: p. 37-45.

19. Lee HYD, Chan LW. Evaluation of pre-test counselling offered for non-invasive prenatal testing (NIPT) as a primary screening tool. J Obstet Gynaecol. 2023; 43(1):2204959.

20. Li G, Chandrasekharan S, Allyse M. «The Top Priority Is a Healthy Baby»: Narratives of Health, Disability, and Abortion in Online Pregnancy Forum Discussions in the US and China. J Genet Couns. 2017; 26(1):32-9.

21. Long S, O'Leary P, Lobo R, Dickinson JE. Women's Understanding and Attitudes towards Down Syndrome and Other Genetic Conditions in the Context of Prenatal Screening. J Genet Couns. 2018; 27(3):647-55.

22. Lund ICB, Becher N, Petersen OB, Hill M, Chitty L, Vogel I. Preferences for prenatal testing among pregnant women, partners and health professionals. Dan Med J. 2018; 65(5):A5486.

23. Mayes S, Hashmi S, Turrentine MA, Darilek S, Friel LA, Czerwinski J. Obstetrician and Gynecologist Utilization of the Noninvasive Prenatal Testing Expanded Option. AJP Rep. 2016; 6(1):e18-24.

24. Reinsch S, König A, Rehmann-Sutter C. Decision-making about non-invasive prenatal testing: women's moral reasoning in the absence of a risk of miscarriage in Germany. New Genetics and Society. 2021; 40(2):199-215.

25. Riggan KA, Gross B, Close S, Weinberg A, Allyse MA. Prenatal Genetic Diagnosis of a Sex Chromosome Aneuploidy: Parent Experiences. J Genet Couns. 2021; 30(5):1407-17.

26. Samango-Sprouse CA, Porter GF, Lasutschinkow PC, Tran SL, Sadeghin T, Gropman AL. Impact of early diagnosis and noninvasive prenatal testing (NIPT): Knowledge, attitudes, and experiences of parents of children with sex chromosome aneuploidies (SCAs). Prenat Diagn. 2020; 40(4):470-80.

27. Thorsen MM, Mahoney RC, Parobek C, Jiménez Muñoz PC, Nunez S, Lewkowitz AK, *et al.* A Qualitative Study of Pregnant Patient Perspectives on Genetic Privacy of Cell-Free DNA and Optimal Design of a Prenatal Genetics Video-Based Educational Intervention. Prenat Diagn. 2025; 45(4):491-9.

| |
|---|
| **Excluidos por intervención (k = 4)** |
| 28. Bakkeren IM, Kater-Kuipers A, Bunnik EM, Go ATJI, Tibben A, de Beaufort ID, *et al.* Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: An interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. J Genet Couns. 2020; 29(1):112-21. |
| 29. Kristalijn SA, White K, Eerbeek D, Kostenko E, Grati FR, Bilardo CM. Patient experience with non-invasive prenatal testing (NIPT) as a primary screen for aneuploidy in the Netherlands. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22(1):782. |
| 30. Lewis C, Hill M, Chitty LS. A qualitative study looking at informed choice in the context of non-invasive prenatal testing for aneuploidy. Prenat Diagn. 2016; 36(9):875-81. |
| 31. Perrot A, Clarke A, Vassy C, Horn R. Women's preferences for NIPT as a first-line test in England and France: Challenges for genetic counseling practices. J Genet Couns. 2024; 33(6):1204-14. |
| **Duplicado (k = 1)** |
| 32. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's Experiences and Preferences for Service Delivery of Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy in a Public Health Setting: A Mixed Methods Study. PLoS One. 2016; 11(4):e0153147. |
| **No recuperados (k = 1)** |
| 33. Farrell RM, Agatisa P, Leek A, Mercer MB, Smith M, Philipson EH. Women's Perspectives on Noninvasive Prenatal Testing for Detection of Sex Chromosome Abnormalities and Microdeletions [284]. Obstetrics & Gynecology. 2015; 125:92S. |
| **Excluidos por medidas de resultado (k = 1)** |
| 34. Garcia E, Henneman L, Gitsels-van der Wal JT, Martin L, Koopmanschap I, Bekker MN, *et al.* Non-invasive prenatal testing (NIPT) and pregnant women's views on good motherhood: a qualitative study. Eur J Hum Genet. 2022; 30(6):669-75. |
| **Excluidos por población (k = 1)** |
| 35. Tyrie D, Oliva A, Llorin H, Zayhowski K. Transgender and gender diverse individuals' perspectives on discussions of fetal sex chromosomes in obstetrics care. J Genet Couns. 2024; 33(6):1271-84. |

# Anexo 7. Resumen de los resultados del metaanálisis

| **Parámetros de precisión de las pruebas de los estudios incluidos** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Síndrome de Patau (T13) | Síndrome de Edward (T18) | Síndrome de Down (T21) | Aneuploidías sexuales (Universal) | Aneuploidías sexuales (Contingente) |
| **K** | 47 | 52 | 59 | 30 | 14 |
| **Prevalencia de positividad** | 0,06% | 0,1059% | 0,3233% | 0,4319% | 0,7820% |
| **Prevalencia** | 0,0233% | 0,0719% | 0,2917% | 0,1951% | 0,4403% |
| **Sensibilidad** | 99,54% (IC95%: 91,01 – 99,97) | 98,03% (IC95%: 96,29 – 98,96) | 98,70% (IC95%: 98,21 – 99,06) | 99,78% (IC95%: 98,68 - 99,96) | 97,89% (IC95%: 93,69 - 99,32) |
| **Especificidad** | 99,96% (IC95%: 99,94 – 99,97) | 99,96% (IC95%: 99,93 – 99,97 | 99,96% (IC95%: 99,94 – 99,97) | 99,73% (IC95%: 99,59 - 99, 83) | 97,89% (IC95%: 93,69 - 99,32) |
| **VPP** | 38,07% | 63,85% | 88,68% | 42,45% | 28,92% |
| **VPN** | 99,99% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| **DOR** | 539 632 (IC95%: 23 404–12 400 000) | 124 728 (IC95%: 56 809–273 850) | 206 713 (IC95%: 117 548–363 513) | 168127 (IC95%: 24044-1175625) | 9863 (IC95%: 1685 - 57724) |
| **LR+** | 2468 (IC95%: 1795–3395) | 2455 (IC95%: 1607–3752) | 2679 ( IC95%: 1862–3853) | 377 (IC95%: 246-577) | 208 (IC95%: 37 - 1150) |
| **LR-** | 0,0046 (IC95%: 0,0002–0,097) | 0,0197 (IC95%: 0,0104–0,0373) | 0,01296 (IC95%: 0,0094–0,0179) | 0,0022 (IC95%: 0,0004 - 0,0134) | 0,0211 (IC95%: 0,0069 - 0,0644) |

| Análisis de subgrupos de los estudios incluidos por diferentes características de los estudios | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variables** | **Síndrome de Patau (T13)** | | | **Síndrome de Edward (T18)** | | | **Síndrome de Down (T21)** | | | **Aneuploidías sexuales (Universal)** | | | **Aneuploidías sexuales (Contingente)** | | |
| | **K** | **Sensibilidad (IC95%)** | **Especificidad (IC95%)** | **K** | **Sensibilidad (IC95%)** | **Especificidad (IC95%)** | **K** | **Sensibilidad (IC95%)** | **Especificidad (IC95%)** | **K** | **Sensibilidad (IC95%)** | **Especificidad (IC95%)** | **K** | **Sensibilidad (IC95%)** | **Especificidad (IC95%)** |
| Todos los estudios | 55 | 99,54% (91,01 – 99,97) | 99,96% (99,94 – 99,97) | 52 | 98,03% (96,29 – 98,96) | 99,96% (99,93 – 99,97) | 59 | 98,70% (98,21 – 99,06) | 99,96% (99,94 – 99,97) | 30 | 99,78% (IC95%: 98,68 - 99,96) | 99,73% (IC95%: 99,59 - 99,83) | 14 | 97,89% (IC95%: 93,69 - 99,32) | 97,89% (IC95%: 93,69 - 99,32) |
| ***Análisis de subgrupos*** | | | | | | | | | | | | | | | |
| Riesgo | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bajo | 8 | 92,63% (71,70 - 98,42) | 99,97% (99,94 – 99,98) | 7 | - | -* | 8 | 99,33% (96,81 – 99,86) | 99,97% (99,94 – 99,98) | 6 | 99,96% (IC95%: 0,00 - 100,00) | 99,49% (IC95%: 98,42 - 99,84) | NA | NA | NA |
| General | 26 | 99,89% (71,70 - 98,42) | 99,95% (99,92 – 99,97) | 30 | 97,41% (94,62 - 98,77) | 99,96% (99,92 – 99,98) | 33 | 98,61% (98,00 – 99,04) | 99,96% (99,93 – 99,98) | 14 | 99,37% (IC95%: 95,41 - 99,91) | 99,76% (IC95%: 99,52 - 99,88) | NA | NA | NA |
| Mixto | 12 | - | -* | 12 | - | -* | 12 | 99,21% (98,21 – 99,65) | 99,97% (99,95 – 99,98) | 9 | 99,91% (IC95%: 92,34 – 99,99) | 99,79% (IC95%: 99,69 - 99,86 ) | NA | NA | NA |
| Tipo de embarazo | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Único | 22 | 97,90% (76,13 – 99,85) | 99,96% (99,91 – 99,98) | 25 | 97,90% (94,52 – 99,21) | 99,93% (99,87 – 99,97) | 30 | 98,70% (98,21 – 99,06) | 99,96% (99,94 – 99,97) | 14 | 99,59% (IC95%: 95,40 - 99,96) | 99,73% (IC95%: 99,39 - 99,88) | 6 | 97,88% (IC95%: 83,28 - 99,77) | 99,52% (IC95%: 98,79 - 99,81) |
| Único, general o de trillizos | 23 | 99,99% (16,56 – 100) | 99,96% (99,95 – 99,97) | 22 | 98,53% (96,07 – 99,46) | 99,97% (99,95 – 99,98) | 35 | 98,78% (98,29 – 99,13) | 99,97% (99,96 – 99,98) | 30 | 99,78% (IC95%: 98,67 - 99,96) | 99,73% (IC95%: 99,56 - 99,83) | 14 | 97,89% (IC95%: 93,69 - 99,32) | 99,52% (IC95%: 97,42 - 99,91) |
| Tipo de test | | | | | | | | | | | | | | | |
| MPS | 24 | 96,99% (17,77 – 100) | 99,96% (99,95 – 99,97) | 25 | 98,80% (94,28 – 99,76) | 99,97% (99,95 – 99,98) | 29 | 98,51% (97,98 – 98,90) | 99,97% (99,96 – 99,98) | 15 | 99,93% (IC95%: 95,92 - 99,99) | 99,78% (IC95%: 99,73 - 99,82) | 14 | 97,64% (IC95%: 93,02 - 99,23) | 99,40% (IC95%: 95,72 - 99,92) |
| Shallow WGS | 11 | 95,35% (78,33 – 99,14) | 99,95% (99,88 - 99,97) | 11 | 98,45% (91,80 – 99,72) | 99,96% (99,87 – 99,98) | 11 | 98,97% (97,90 – 99,49) | 99,96% (99,89 – 99,98) | 7 | 99,59% (IC95%: 97,50 - 99,93) | 99,46% (IC95%: 98,71 - 99,78) | NA | NA | NA |
| Otro | 11 | 98,84% (50,42 – 99,98) | 99,94% (99,89 - 99,97) | 16 | 97,80% (94,57 – 99,13) | 99,92% (99,82 – 99,96) | 19 | 99,75% (98,03 – 99,97) | 99,94% (99,86 – 99,97) | 4 | 99,46% (IC95%: 75,24 - 99,99) | 99,94% (IC95%: 99,91 - 99,97) | NA | NA | NA |

Nota: DANSR: Digital analysis of selected regions; DOR: Diagnostic Odds Ratio; K: numero de estudios;LR-: Cociente de Probabilidad Negativo;LR+;Cociente de Probabilidad Positivo; MPSS: *massively parallel signature sequencing*; NA: No aplica; Otro: Más de un test (por ejemplo, DANSR, NI, Rolling Circle Amplification, SNP, Targeted cfDNA sequencing, WGS paired-end); Riesgo: clasificación del riesgo de la gestante de padecer alteraciones cromosómicas; SNP: single nucleotide polymorphisms; Tipo de embarazo: categoría del embarazo según número de fetos; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; VPN;Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.
*El metaanálisis bivariado no pudo estimarse en algunos subgrupos debido a la ausencia de variabilidad en la especificidad que fue prácticamente perfecta (100%).

# Anexo 8. Perfiles de evidencia GRADE

**Pregunta**: ¿Debería usarse el cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías en el cromosoma 13 en mujeres embarazadas?

| | |
|---|---|
| **Sensibilidad** | 99,54% (IC95%: 91,01 – 99,97) |
| **Especificidad** | 99,96% (IC95%: 99,94 – 99,97) |

| | |
|---|---|
| **Prevalencia** | 0,0233% |

| **Desenlace** | **№ de estudios (№ de pacientes)** | **Diseño de estudio** | **Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia** | | | | | **Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados** | **QoE de precisión del test** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Riesgo de sesgo** | **Evidencia indirecta** | **Inconsistencia** | **Imprecisión** | **Sesgo de publicación** | **Probabilidad pre-test de 0,0233%** | |
| **Verdaderos positivos** (pacientes con aneuploidías en el cromosoma 13) | 45 estudios (1539860 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | Sospecha de sesgo de publicación[c] | 23 (21 a 23) | ⨁◯◯◯ Muy baja[a,b,c] |
| **Falsos negativos** (pacientes incorrectamente clasificados de no tener aneuploidías en el cromosoma 13) | | | | | | | | 0 (0 a 2) | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Verdaderos negativos** (pacientes sin aneuploidías en el cromosoma 13) | 45 estudios (1539860 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | Sospecha de sesgo de publicación[c] | 99937 (99917 a 99947) | ⊕◯◯◯ Muy baja[a,b,c] |
| **Falsos positivos** (pacientes clasificados incorrectamente como aneuploidías en el cromosoma 13) | | | | | | | | 40 (30 a 60) | |

**Explicaciones**
a. Riesgos de sesgo alto especialmente el cuarto dominio del QUADAS-2, cronograma y flujo de las pacientes, donde los principales problemas derivaron de pérdidas en el seguimiento y del uso diferencial de pruebas de confirmación, con verificación invasiva en resultados NIPT positivos y confirmación neonatal en resultados negativos.
b. Resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para la paciente (cambio en la estratificación del paciente; amniocentesis o biopsias coriales evitadas; morbilidad de la gestante; o mortalidad prenatal).
c. El análisis de sesgo de publicación reveló que existe probabilidad de la existencia de sesgo (P = 0,003).
Nota: QoE: calidad de la evidencia, del inglés *Quality of Evidence*

**Pregunta**: ¿Debería usarse el cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías en el cromosoma 18 en mujeres embarazadas?

| | |
|---|---|
| **Sensibilidad** | 98,03% (IC95%: 96,29 – 98,96) |
| **Especificidad** | 99,96% (IC95%: 99,93 – 99,97 |

| | |
|---|---|
| **Prevalencia** | 0,1059% |

| **Desenlace** | **№ de estudios (№ de pacientes)** | **Diseño de estudio** | **Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia** | | | | | **Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados** | **QoE de precisión del test** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Riesgo de sesgo** | **Evidencia indirecta** | **Inconsistencia** | **Imprecisión** | **Sesgo de publicación** | **Probabilidad pre-test de 0,1059%** | |
| **Verdaderos positivos** (pacientes con aneuploidías en el cromosoma 18) | 52 estudios (1558466 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | ninguno[c] | 104 (102 a 105) | ⊕⊕◯◯ Baja[a,b,c] |
| **Falsos negativos** (pacientes incorrectamente clasificados de no tener aneuploidías en el cromosoma 18) | | | | | | | | 2 (1 a 4) | |
| **Verdaderos negativos** (pacientes sin aneuploidías en el cromosoma 18) | 52 estudios (1558466 pacientes) | corte transversal (estudio | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | ninguno[c] | 99854 (99824 a 99864) | ⊕⊕◯◯ Baja[a,b,c] |

| Desenlace | № de estudios (№ de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia | | | | | Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados | QoE de precisión del test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | Probabilidad pre-test de 0,1059% | |
| **Falsos positivos** (pacientes clasificados incorrectamente como aneuploidías en el cromosoma 18) | | preciso de tipo cohorte) | | | | | | 40 (30 a 70) | |
| **Explicaciones**<br>a. Riesgos de sesgo alto especialmente el cuarto dominio del QUADAS-2, cronograma y flujo de las pacientes, donde los principales problemas derivaron de pérdidas en el seguimiento y del uso diferencial de pruebas de confirmación, con verificación invasiva en resultados NIPT positivos y confirmación neonatal en resultados negativos.<br>b. Resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para la paciente (cambio en la estratificación del paciente; amniocentesis o biopsias coriales evitadas; morbilidad de la gestante; o mortalidad prenatal).<br>c. El análisis de sesgo de publicación no mostró evidencia significativa de sesgo (P = 0,18).<br>Nota: QoE: calidad de la evidencia, del inglés *Quality of Evidence* | | | | | | | | | |

**Pregunta**: ¿Debería usarse el cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de aneuploidías en el cromosoma 21 en mujeres embarazadas?

| | |
|---|---|
| Sensibilidad | 98,70% (IC95%: 98,21 – 99,06) |
| Especificidad | 99,96% (IC95%: 99,94 – 99,97) |

| | |
|---|---|
| Prevalencia | 0,3233% |

| Desenlace | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia | | | | | Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados | QoE de precisión del test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | Probabilidad pre-test de 0,3233% | |
| **Verdaderos positivos** (pacientes con aneuploidías en el cromosoma 21) | 56 estudios (1762087 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | ninguno[c] | 319 (318 a 320) | ⨁⨁◯◯ Baja[a,b,c] |
| **Falsos negativos** (pacientes incorrectamente clasificados de no tener aneuploidías en el cromosoma 21) | | | | | | | | 4 (3 a 5) | |
| **Verdaderos negativos** (pacientes sin aneuploidías en el cromosoma 21) | 56 estudios (1762087 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | ninguno[c] | 99637 (99617 a 99647) | ⨁⨁◯◯ Baja[a,b,c] |
| **Falsos positivos** (pacientes clasificados | | | | | | | | 40 (30 a 60) | |

| Desenlace | № de estudios (№ de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia | | | | | Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados | QoE de precisión del test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | Probabilidad pre-test de 0,3233% | |
| incorrectamente como aneuploidías en el cromosoma 21) | | | | | | | | | |

**Explicaciones**
a. Riesgos de sesgo alto especialmente el cuarto dominio del QUADAS-2, cronograma y flujo de las pacientes, donde los principales problemas derivaron de pérdidas en el seguimiento y del uso diferencial de pruebas de confirmación, con verificación invasiva en resultados NIPT positivos y confirmación neonatal en resultados negativos.
b. Resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para la paciente (cambio en la estratificación del paciente; amniocentesis o biopsias coriales evitadas; morbilidad de la gestante; o mortalidad prenatal).
c. El análisis de asimetría de Deeks no mostró evidencia de sesgo de publicación (P = 0,71).
Nota: QoE: calidad de la evidencia, del inglés *Quality of Evidence*

**Pregunta:** ¿Debería usarse el cribado prenatal no invasivo universal mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de ACS en mujeres embarazadas?

| | |
|---|---|
| **Sensibilidad** | 99,78% (IC95%: 98,68 - 99,96) |
| **Especificidad** | 99,73% (IC95%: 99,59 - 99, 83) |

| | |
|---|---|
| **Prevalencia** | 0,4319% |

| **Desenlace** | **№ de estudios (№ de pacientes)** | **Diseño de estudio** | **Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia** | | | | | **Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados** | **QoE de precisión del test** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Riesgo de sesgo** | **Evidencia indirecta** | **Inconsistencia** | **Imprecisión** | **Sesgo de publicación** | **Probabilidad pre-test de 0,4319%** | |
| **Verdaderos positivos** (pacientes con ACS) | 30 estudios (793316 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | Sospecha de sesgo de publicación[c] | 431 (426 a 432) | ⊕◯◯◯ Muy baja[a,b,c] |
| **Falsos negativos** (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ACS) | | | | | | | | 1 (0 a 6) | |
| **Verdaderos negativos** (pacientes sin ACS) | 30 estudios (793316 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | Sospecha de sesgo de publicación[c] | 99299 (99160 a 99399) | ⊕◯◯◯ Muy baja[a,b,c] |
| **Falsos positivos** (pacientes clasificados incorrectamente como ACS) | | | | | | | | 269 (169 a 408) | |

| Desenlace | № de estudios (№ de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia | | | | | Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados | QoE de precisión del test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | Probabilidad pre-test de 0,4319% | |
| **Explicaciones**<br>a. Riesgos de sesgo alto especialmente el cuarto dominio del QUADAS-2, cronograma y flujo de las pacientes, donde los principales problemas derivaron de pérdidas en el seguimiento y del uso diferencial de pruebas de confirmación, con verificación invasiva en resultados NIPT positivos y confirmación neonatal en resultados negativos.<br>b. Resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para la paciente (cambio en la estratificación del paciente; amniocentesis o biopsias coriales evitadas; morbilidad de la gestante; o mortalidad prenatal).<br>c. La prueba de asimetría de Deeks mostró un resultado estadísticamente significativo (P = 0,019), lo que sugiere la posible presencia de asimetría y, por tanto, de sesgo de publicación en los estudios incluidos Nota: QoE: calidad de la evidencia, del inglés *Quality of Evidence* | | | | | | | | |

**Pregunta:** ¿Debería usarse el cribado prenatal no invasivo contingente mediante ADN fetal en sangre materna para la detección de ACS en mujeres embarazadas de alto riesgo?

| | |
|---|---|
| **Sensibilidad** | 97,89% (IC95%: 93,69 - 99,32) |
| **Especificidad** | 97,89% (IC95%: 93,69 - 99,32) |

| | |
|---|---|
| **Prevalencia** | **0,782%** |

| Desenlace | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia | | | | | Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados | QoE de precisión del test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | Probabilidad pre-test de 0,782% | |
| **Verdaderos positivos** (pacientes con ACS) | 14 estudios (81072 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | ninguno[c] | 765 (733 a 777) | ⨁⨁◯◯ Baja[a,b,c] |
| **Falsos negativos** (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ACS) | | | | | | | | 17 (5 a 49) | |
| **Verdaderos negativos** (pacientes sin ACS) | 14 estudios (81072 pacientes) | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | serio[a] | serio[b] | no es serio | no es serio | ninguno[c] | 98742 (96658 a 99139) | ⨁⨁◯◯ Baja[a,b,c] |
| **Falsos positivos** (pacientes clasificados incorrectamente como ACS) | | | | | | | | 476 (79 a 2560) | |

| Desenlace | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia | | | | | Efecto por cada 100.000 de pacientes evaluados | QoE de precisión del test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | Probabilidad pre-test de 0,782% | |
| **Explicaciones**<br>a. Riesgos de sesgo alto especialmente el cuarto dominio del QUADAS-2, cronograma y flujo de las pacientes, donde los principales problemas derivaron de pérdidas en el seguimiento y del uso diferencial de pruebas de confirmación, con verificación invasiva en resultados NIPT positivos y confirmación neonatal en resultados negativos.<br>b. Resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para la paciente (cambio en la estratificación del paciente; amniocentesis o biopsias coriales evitadas; morbilidad de la gestante; o mortalidad prenatal).<br>c. El análisis de asimetría de Deeks no mostró evidencia de sesgo de publicación (P = 0,18).<br>Nota: QoE: calidad de la evidencia, del inglés *Quality of Evidence* | | | | | | | | | |

# Anexo 9. Valoración de la calidad metodológica de la revisión sistemática de evaluaciones económicas hasta 2016

Valoración de la revisión sistemática de evaluaciones económicas de Nshimyumukiza *et al.* (37) con la escala AMSTAR-2 (40).

| Ítem | Valoración | Justificación |
|---|---|---|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyeron los componentes PICO? | Sí | La revisión define la población (mujeres embarazadas), la intervención (NIPT), el comparador (prácticas de cribado actuales) y el resultado (evaluaciones económicas completas). |
| 2. ¿El informe de la revisión contenía una declaración explícita de que los métodos de la revisión se establecieron antes de la realización de la revisión y el informe justificó cualquier desviación significativa del protocolo? | Parcialmente sí | La revisión se realizó de acuerdo con guías reconocidas (PRISMA, CRD, Cochrane Handbook). Se informa de elementos clave (estrategia de búsqueda, criterios de elegibilidad, evaluación de riesgo de sesgo). No se proporciona una declaración explícita de que el protocolo fue registrado antes de la realización de la revisión. |
| 3. ¿Los autores de la revisión explicaron su selección de los diseños de estudio para la inclusión en la revisión? | Sí | La revisión justifica la inclusión de evaluaciones económicas completas. |
| 4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? | Parcialmente sí | Se realizaron búsquedas en múltiples bases de datos (MEDLINE, Embase, CEA Registry, HTA database, NHS EED), se proporcionó la estrategia de búsqueda detallada y se justificó la restricción temporal. No se menciona la búsqueda en listas de referencias/bibliografías de estudios incluidos ni la consulta a expertos en el campo. |
| 5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado? | Sí | La evaluación de la elegibilidad del texto completo fue realizada independientemente por 2 pares de revisores. |
| 6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado? | Sí | La extracción de datos se llevó a cabo independientemente por 2 revisores y fue verificada por un tercer revisor. |
| 7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? | No | Aunque el flujo PRISMA identifica 11 artículos excluidos y proporciona las categorías generales de exclusión (p. ej., resúmenes de conferencias, comparadores irrelevantes), no se proporciona una lista de citas de los estudios excluidos con sus justificaciones individuales. |
| 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? | Sí | Las Tablas 1 y 2 detallan exhaustivamente la población, las intervenciones, los comparadores, los resultados, el horizonte temporal, la perspectiva del estudio, las consideraciones clave y las fuentes de financiación para cada estudio incluido. |

| | | |
|---|---|---|
| 9. ¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los estudios individuales incluidos en la revisión? | Sí | Se utilizó la herramienta Quality of Health Economic Studies (QHES), que es una herramienta validada y específica para evaluar la calidad metodológica de las evaluaciones económicas (NRSI). |
| 10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión? | Sí | La revisión reportó las fuentes de financiación y los conflictos de interés de los estudios individuales, señalando que muchos estudios estadounidenses recibieron fondos de compañías de pruebas cffDNA. |
| 11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión utilizaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? | NA | Los autores decidieron que un metaanálisis era inapropiado debido a la heterogeneidad sustancial anticipada y realizaron una síntesis narrativa. |
| 12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del RoB en los estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia? | Sí | En la síntesis narrativa, se evaluó la calidad (QHES) y se discutió la influencia de las limitaciones metodológicas (perspectiva, horizonte temporal, inclusión de costos de por vida) en los hallazgos de costo-efectividad. |
| 13. ¿Los autores de la revisión tuvieron en cuenta el RoB en estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión? | Sí | La discusión y las conclusiones se basaron en las características metodológicas de los estudios, vinculando explícitamente los hallazgos de dominancia a la inclusión de costos directos e indirectos de por vida y la perspectiva social. |
| 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación y discusión satisfactoria de cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? | Sí | La revisión dedica gran parte de la discusión a explicar la heterogeneidad, atribuyéndola a la elección del horizonte temporal, la perspectiva de análisis, los costos unitarios de NIPT y las tasas de captación, entre otros factores metodológicos y de contexto. |
| 15. Si realizaron síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? | NA | Dado que se realizó una síntesis narrativa en lugar de una síntesis cuantitativa (metaanálisis), este ítem no se aplica como defecto crítico. |
| 16. ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de intereses, incluida cualquier financiación que recibieron para realizar la revisión? | Sí | La revisión reportó la financiación (p. ej., PEGASUS, Genome Canada) y detalló los conflictos de interés relacionados con contribuciones en especie de corporaciones privadas que fabrican NIPT (Ariosa Diagnostics Inc, Illumina, etc.). |

# Anexo 10. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas

| | Nshimyumukiza 2018 | Kostenko 2019 | HQO 2019 | Le Bras 2019 | Xie 2020 | Soukkhaphone 2023 | Wongkrajang 2023 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Was a well-defined question posed in answerable form? | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| 2. Was a comprehensive description of the competing alternatives given (i.e. can you tell who did what to whom, where, and how often)? | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| 3. Was the effectiveness of the programme or services established? | Yes<br><br>Meta-analysis | Yes<br><br>RCT for NIPT; HTA report for FTS | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| 4. Were all the important and relevant costs and consequences for each alternative identified? | Yes | Yes | Yes | Partially<br><br>Narrow perspective, only few direct costs included. | Yes | Yes | Yes |
| 5. Were costs and consequences measured accurately in appropriate physical units (e.g. hours of nursing time, number of | Partially | Partially | No | Can't tell | No | Partially | No |

| | Nshimyukiza 2018 | Kostenko 2019 | HQO 2019 | Le Bras 2019 | Xie 2020 | Soukkhaphone 2023 | Wongkrajang 2023 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| physician visits, lost work-days, gained life years)? | No physical units for costs | | | Not reported in detail | | | |
| 6. Were the cost and consequences valued credibly? | Yes | Yes<br>Public tariffs for costs | Yes | Partially<br>Cost of FTS included in all strategies | Yes | Yes | Yes |
| 7. Were costs and consequences adjusted for differential timing? | No<br>NA | No<br>NA | No<br>NA | No<br>NA | No<br>NA | No<br>NA | Yes |
| 8. Was an incremental analysis of costs and consequences of alternatives performed? | Partially<br>Only incremental cost per T21 detected. | Yes<br>Cost per additional detected trisomy | Yes | No<br>Only cases detected and total costs reported | Yes | Yes | Partially<br>All strategies compared only to No screening. Possible errors in benefit-to-cost ratios in NIPT groups. |
| 9. Was allowance made for uncertainty in the estimates of costs and consequences? | Yes | Partially<br>Ranges based on literature or +-20% where data not available. Cost of NIPT not varied | Yes | Yes<br>Univariate | Yes | Yes | Yes |

| | Nshimyukiza 2018 | Kostenko 2019 | HQO 2019 | Le Bras 2019 | Xie 2020 | Soukkhaphone 2023 | Wongkrajang 2023 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10. Did the presentation and discussion of study results include all issues of concern to users? | Yes | Partially<br><br>Ethical issues not discussed | Yes | Partially | No<br><br>No ethics | Yes | Partially<br><br>No ethics |

# Anexo 11. Revisiones del informe

## Revisores externos

| Revisor /a | Comentarios revisores/as | Respuestas autores |
|---|---|---|
| R1 | Se utiliza de forma general "la prueba prenatal no invasiva (NIPT)". Se sugiere utilizar "Test Prenatal No Invasivo en ADN libre circulante (TPNI en ADNlc)" como nomenclatura de consenso en los ámbitos de genética y obstetricia. Se emplea en la Guía de consenso AEDP/AEGH publicada en 2025. Se recomienda no utilizar acrónimos de la traducción del inglés. | Se optó por la utilización del acrónimo en inglés. Al inicio define el acrónimo NIPT, para el presente informe, como "una tecnología de cribado diseñada para detectar anomalías cromosómicas en el feto durante el embarazo, mediante el test de ADN libre circulante (ADN-lc), denominado también test de ADN fetal libre circulante (cffDNA por sus siglas en inglés) o test prenatal no invasivo basado en la detección de ADN de origen placentario en sangre materna": |
| R1 | El término "NIPT extenso" no se emplea en la práctica clínica, se recomienda utilizar "extendido" o "expandido" si se quiere hacer referencia a estudios que incluyan el cribado de aneuploidías de todos los cromosomas y/o variaciones en el número de copias. | Se aceptó la sugerencia. |
| R1 | Impacto presupuestario neto anual sorprendentemente bajo para el NIPT contingente extenso. | El impacto neto se calcula como la diferencia entre el escenario actual y el escenario hipotético. El impacto neto relativamente bajo se debe a que el NIPT contingente extendido coincide en el uso de la mayoría de recursos con el escenario actual (NIPT contingente básico). |
| R2 | Entiendo que a las gestantes que tienen un riesgo alto de CCPT se les ofrece NIPT o test invasivo, y que el 91,15% eligen NIPT frente al invasivo, ¿no? Si es así, se debería redactar de una forma más clara. | En un cribado de NIPT contingente, a las mujeres con un riesgo aumentado (resultado de CCPT) se le ofrece la NIPT. Si la NIPT da resultado positivo, se le ofrece la prueba invasiva para establecer el diagnóstico. |
| R2 | Si las gestantes que provienen de otros países, como pueden ser países árabes o procedentes de América del Sur, el porcentaje de IVE disminuye. En nuestro centro, el 78% las gestantes con T21 reales elige IVE, el resto continua con la gestación. Se debe tener en cuenta cuál es la población que se realiza las pruebas. | El modelo utilizó datos del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV) de 2010-2015. Tras un diagnóstico positivo confirmado con prueba invasiva, se ha estimado que la madre recurre a una IVE, por este motivo, en un 91.68% de los casos cuando se diagnostican aneuploidías autosómicas y en un 87.80% cuando se trata de aneuploidías sexuales. Para las futuras evaluaciones se debe tener en cuenta un valor actualizado de estos porcentajes. |

| Revisor /a | Comentarios revisores/as | Respuestas autores |
|---|---|---|
| R2 | En algunos de los estudios incluidos en la Tabla 10, el método invasivo para confirmar los resultados de NIPT son CVS o amniocentesis. Existe una probabilidad de tener mosaicos confinados a placenta, sobre todo para T13 y T18, y en este caso se alterarían los valores de falsos positivos (FP) o falsos negativos (FN). De hecho, la tasa de FP de la Tabla 12 varían desde un 2.3% hasta un 0.01% (aprox.). | Estamos de acuerdo en que esta situación es especialmente relevante en algunas aneuploidías, como las trisomías 13 y 18, y puede contribuir a la aparición de resultados falsos positivos o falsos negativos.<br>Dado que la mayoría de los estudios incluidos no proporcionan información detallada sobre la presencia de mosaicismo placentario ni permiten ajustar las estimaciones de precisión diagnóstica en función de este fenómeno biológico, hemos incorporado esta cuestión como limitación en la sección de discusión del informe, destacando su posible impacto en la interpretación de los resultados de precisión diagnóstica. |
| R2 | La tasa de FP varía mucho entre los diferentes estudios. McLennan et al., 2016 tiene una tasa muy elevada de FP mientras que Liu et al., 2023, utilizando la misma tecnología, la tiene alrededor de 100 veces inferior. En la Tabla 13 pasa algo similar. ¿Se podrían valorar los resultados diferenciando en qué tejido se ha hecho la prueba invasiva? | Las diferencias en las tasas de falsos positivos entre estudios podrían estar influenciadas, entre otros factores, por el método de verificación diagnóstica empleado y el tipo de muestra analizada en la prueba confirmatoria (por ejemplo, biopsia corial, amniocentesis o confirmación citogenética posnatal).<br>Sin embargo, en los estudios incluidos en esta revisión el método de confirmación diagnóstica no fue homogéneo. En muchos casos se utilizaron distintos métodos de verificación dentro del mismo estudio, y la información sobre el método utilizado no siempre se informó de forma desagregada para cada caso o resultado. Por este motivo, no fue posible analizar las tasas de falsos positivos según el tipo de tejido analizado en la prueba confirmatoria.<br>No obstante, esta cuestión se ha incorporado en la sección de limitaciones de la discusión, señalando que las diferencias en los estándares de referencia y en los métodos de confirmación diagnóstica podrían contribuir a la variabilidad observada entre estudios en las estimaciones de precisión diagnóstica. |
| R2 | Llama la atención que el NIPT universal detecte casi 650 casos más que el NIPT contingente. En nuestra población realizamos un cribado contingente en gestantes con riesgo CCPT y CPPST entre 1/10 y 1/1100, y el número de casos no detectados en el resto de gestantes es de 2 por cada 35.000 gestantes (a lo que podríamos sumar hasta 5 casos adicionales correspondientes a diagnósticos realizados en el ámbito privado). Si extrapolamos esta cifra multiplicándola por 8 —para igualar el número total de gestantes analizadas en la Tabla 21— obtendríamos aproximadamente 80 casos adicionales, pero en ningún caso los 650 que muestra la tabla. Según la literatura publicada, el NIPT universal permite detectar aproximadamente entre un 10% y un 15% más de gestantes con aneuploidías fetales en | Reconocemos que el punto de corte del riesgo varía entre CCAA o centros hospitales. Nuestro objetivo era utilizar datos más actuales y completos de España, por eso se utilizó un estudio observacional realizado en Andalucía (Sainz et al. 2020). En este estudio, el riesgo aumentado fue establecido en 1/270. Además, un riesgo mayor de 1/50 fue considerado como muy alto y se recomendaba directamente una prueba invasiva (sin pasar por NIPT), sin incluir los resultados de este grupo. Esto resulta en que solamente el 3.49% de mujeres obtiene un riesgo aumentado a partir del CCPT. Esto explica la diferencia mucho mayor entre el cribado contingente y el universal que describe el revisor, ya que en su caso, el % de mujeres con riesgo aumentado será mayor. |

| Revisor /a | Comentarios revisores/as | Respuestas autores |
|---|---|---|
| | comparación con el modelo contingente. Por todo ello, ¿podrían los autores revisar estos valores? | En el análisis de sensibilidad se añadieron nuevos escenarios para mostrar cómo influye la probabilidad de resultado positivo, tanto en el cribado contingente como en el universal, en el número de casos detectados y la RCEI. |
| R6 | En el caso de mas de dos alternativas, las guias metodologicas recomiendan un analisis incremental, es decir, un RCEI calculado con respeto a la intervencion con menor efectividad, excluyendo opciones dominadas y dominancia extendida".<br><br>La compariicion versus CCB es un ejemplo del calculo de la "ratio media" , no la RCEI.<br><br>Consulta Pinto Prades y Sanchez Martinez. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/metodos_evaluacion.pdf<br><br>Igual en las tablas del analisis de sensibilidad | En nuestro caso, las distintas estrategias de cribado evaluadas se comparan con el cribado contingente básico, ya que es la práctica clínica habitual en España, y, en todos los casos, se realiza un análisis incremental, donde comparamos a través de ratios, los costes y beneficios incrementales de las intervenciones comparadas. No obstante, el ejercicio de ordenar todas las estrategias en términos de efectividad también se realizó, obteniéndose las mismas conclusiones, es decir, el orden de las estrategias según las ratios coste-efectividad incremental (RCEI) es el mismo que el mostrado en el informe: CCE, CUE y CUB.<br><br>En el caso del informe aportado por el revisor, entendemos que la equivalencia se hace con el ejemplo de la página 157. Sin embargo, en ese ejemplo se habla de "ratio coste-efectividad media" ya que se compara una estrategia evaluada (en el ejemplo, "tecnología T") con una intervención (en el ejemplo, "sin tratamiento") cuyos costes y beneficios son cero, por lo que al realizar la RCEI (costes incrementales/beneficios incrementales) entre la intervención ("tecnología") y el comparador ("sin tratamiento"), el resultado es igual al de la ratio coste-efectividad media de la intervención. |
| R6 | No vi en el manuscrito una descripcion y costing de las consecuencias tanto de una VP como una FN. Es decir, el coste del intervenciones para aneuploidías o IVE, etc en el caso de VP, y el coste de tratamiento de la enfermedad despues del parto en el caso de FN. | En el caso de intervenciones para aquellos casos en los que se confirma el diagnóstico de aneuploidías, durante el embarazo el seguimiento médico es distinto que en embarazos sin dicho diagnóstico. Como se explica en el informe, mientras que el seguimiento de embarazos sin diagnóstico lo realiza, en mayor medida, los/as matronas, en embarazos con diagnóstico de aneuploidías lo realiza el ginecólogo. Esto conlleva, en términos económicos, un mayor coste de los embarazos con este tipo de diagnóstico para el sistema sanitario.<br><br>Respecto a las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE), el modelo considera el coste de estas intervenciones y de su respectivo seguimiento médico (una visita a la matrona y dos visitas a la ginecología), extraídos de boletines oficiales de las comunidades autónomas, en los casos en los que la madre decide realizarla, como se explica en el apartado IV.3.1.1. y la Tabla 20. |

| Revisor /a | Comentarios revisores/as | Respuestas autores |
|---|---|---|
| | | Por último, el coste del tratamiento de la enfermedad tras el parto no se tiene en cuenta en el modelo, ya que tiene lugar fuera del horizonte temporal considerado, que abarca desde el momento en el que la mujer entra en el programa de cribado en el primer trimestre hasta el final del embarazo. |
| R7 | En el título o al principio del texto añadiría que es en el cribado prenatal de primer trimestre de gestación, ya que no queda claro si es primero y/o segundo hasta la página 19 | El título del informe no se puede modificar. La información detallada aparece en el resumen (p19). |
| R7 | Las semanas de realización del CCPT entre al 10-13 parecen pocas comparado con muchos centros que es entre 8-13 (protocol cribratge prenatal anomalies congenites 2018 Generalitat de Cataluña) | Se ha cambiado: "… realizándose entre las 9+0 y 13+6 semanas de gestación, aunque la mayor tasa de detección mediante estos marcadores bioquímicos se consigue en las semanas 9ª a 11ª." |
| R7 | El % de mujeres que realizan un IVE con un feto afecto de T21,18 o13 varia bastante según la etnia de la población y dependerá de las comunidades autónomas | El modelo utilizó datos del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV) de 2010-2015. Tras un diagnóstico positivo confirmado con prueba invasiva, se ha estimado que la madre recurre a una IVE, por este motivo, en un 91.68% de los casos cuando se diagnostican aneuploidías autosómicas y en un 87.80% cuando se trata de aneuploidías sexuales. Para las futuras evaluaciones se debe tener en cuenta un valor actualizado de estos porcentajes. |
| R7 | ¿En el precio de las estrategias CUB y CUE se tiene en cuenta el precio de la ecografía, porque esta debe hacerse igualmente? | Sí, en las estrategias universales se incluye el coste de la ecografía inicial, mientras que en las estrategias contingentes se incluye el coste del CCPT. |
| R7 | ¿Realmente los casos con aneuploidía correctamente detectados (VP) varia del CCB 213.98 al CUB 862.95, aproximadamente se escapan unos 600casos? Me parecen demasiados teniendo en cuenta que el CCB es CCPT+NIPT, entendiendo que en todos los estudios el punto de corte es 1/250 (hay comunidades y estudios que se hace un punto de corte intermedio hasta 1/1000) | Nuestro objetivo era utilizar datos más actuales y completos de España, por eso se utilizó un estudio observacional realizado en Andalucía (Sainz et al. 2020). En este estudio, el riesgo aumentado fue establecido en 1/270. Además, un riesgo mayor de 1/50 fue considerado como muy alto y se recomendaba directamente una prueba invasiva (sin pasar por NIPT), sin incluir los resultados de este grupo. Esto resulta en que solamente el 3.49% de mujeres obtiene un riesgo aumentado a partir del CCPT. Esto explica la diferencia entre el cribado contingente y el universal. Con el punto de corte de 1/1000 es muy probable que más mujeres se harían la NIPT y se detectarían más casos, pero no se dispone de evidencia suficiente de este escenario para alimentar el modelo económico.<br><br>En el análisis de sensibilidad se añadieron nuevos escenarios para mostrar cómo influye la probabilidad de resultado positivo, tanto en el cribado contingente como en el universal, en el número de casos detectados y la RCEI. |

# Pacientes

| Revisor /a | Comentarios revisores/as | Respuestas autores |
|---|---|---|
| R5 | Aparece el tema de los “costes futuros del cuidado de por vida de los nacidos con discapacidad” como ratio de decisión, y también en otros puntos del documento. El capacitismo va ligado a la eugenesia, y en la página 193 se afirma que “el objetivo legítimo del cribado prenatal es promover la autonomía reproductiva....., no reducir la incidencia de discapacidad”.<br>En la 201 (línea 14) también se habla de los costes de por vida de una persona discapacitada, y de la valoración de la vida de estas personas. Este enfoque implica una mercantilización de la vida humana y un deficiente marco bioético.<br>Insistir en la idea (se menciona también en página 199) de que la NIPT sea tratada y considerada como una herramienta de cribado, y no como herramientas de selección de nacimientos, discriminación por discapacidad o sesgos eugenésicos como se está haciendo ahora. | El informe evalúa el coste "por un caso adicional correctamente detectado", no el ahorro por evitar nacimientos. De hecho, el informe aclara explícitamente que no se han tenido en cuenta los costes sanitarios y sociales a largo plazo porque el objetivo de la prueba es contribuir al consejo genético, y "no es objetivo de la prueba evitar nacimientos ni costes futuros de personas nacidas con alguna anomalía". |
| R5 | “Rutinización”. Los datos de desajuste ético y emocional, no se destacan de forma suficiente: el paso de que las pruebas se plantean como algo rutinario. Las implicaciones y la falta de acompañamiento ante la presunción de un diagnóstico, no se están trabajando bien en los protocolos actuales (las familias nos lo dicen, una y otra vez).<br>Existe una presión muy dura tanto a nivel social como dentro del mismo ámbito sanitario, y siempre en la misma línea, eugenésica.<br>Evitaría o reduciría mucho los arrepentimientos que se mencionan. | Estamos de acuerdo. El informe advierte reiteradamente sobre los peligros de la "rutinización" de la prueba, alertando de que esta dinámica compromete el consentimiento informado, reduce la percepción de elección y diluye la reflexión previa sobre las implicaciones éticas y emocionales. |
| R5 | “Reservas ante la expansión excesiva de la NIPT”.<br>Podemos añadir, y cuando se amplien a patologías de base o componente genético todavía desconocidos en la actualidad, ¿se actuará como ahora?<br>Cuando conozcamos la genética de, por ejemplo, la diabetes mellitus, ¿también lo generalizaremos atendiendo a los costes futuros que esa persona va a generar de por vida? No ponemos más ejemplos. | El documento subraya la necesidad de fijar límites claros al alcance del cribado. Actualmente se han priorizado los cromosomas 21, 18 y 13 por ser las aneuploidías autosómicas más comunes y graves (T18 y T13 suponen un severo riesgo vital). La hipotética expansión a otras condiciones clínicas sin validez y utilidad clara es sin duda éticamente problemática. |

| Revisor /a | Comentarios revisores/as | Respuestas autores |
|---|---|---|
| R5 | Aquí y en otras partes (188. Perspectiva de los profesionales sanitarios) se habla mucho de los aspectos éticos vinculados a la aceptación de las ACS en la NIPT. Llama un poco la atención que no se tengan en cuenta estas mismas valoraciones al hablar de las aneuploidías. Nuevamente da la impresión de un sesgo eugenésico, de que hay vidas con condiciones de menos valor que son tratadas como de menor dignidad humana. | La mayor atención ética sobre las ACS en el informe se debe a que los aspectos éticos de cribado de las trisomías T21, T18 y T13 fueron cubiertos en el anterior informe de RedETS-SESCS en 2016 (18).<br>Las ACS plantean nuevos y serios conflictos porque presentan una expresividad incierta, fenotipos muy variables y no son incompatibles con la vida, lo que genera riesgos de daño psicosocial y ansiedad innecesaria. |
| R5 | Sugerimos añadir este párrafo en el primer párrafo:<br>"...Sin embargo, muchas mujeres indican que necesitan que se mejore la información completa ANTES y EN el proceso, y explican la situación de que muchas decisiones no son plenamente informadas actualmente. Además, los resultados muestran...".<br>Añadiría además que, en muchos casos, las decisiones no son plenamente informadas y están condicionadas por factores como el coste futuro del cuidado o por prejuicios en torno a la discapacidad. Esto favorece prácticas sesgadas y dificulta avanzar hacia modelos basados en derechos, al seguir valorando a la persona con discapacidad desde criterios utilitaristas y no como sujeto pleno de derechos. | Es una apreciación muy válida que refuerza nuestros hallazgos. El informe ya alerta del riesgo de que el cribado prenatal se entrecruce con normas sociales que pueden reforzar estigmas y visiones patologizantes de la diversidad física y cognitiva. Consideramos esencial la protección de una autonomía verdaderamente informada para que las mujeres puedan tomar decisiones libres de coerción. |
| R5 | Sugerimos añadir este nuevo párrafo (2º) en el apartado de Consideraciones:<br>"El actual uso de las NIPT y el proceso de asesoramiento genético adolece de fallos generales, en la información y en los condicionantes de presión hacia la mujer y por lo tanto de implícita discriminación de género (ya que es la mujer el objeto básico de esta presión). Es necesario que los sistemas y protocolos de uso de la NIPT y del Consejo Genético incorporen los criterios de que la información otorgada sea NEUTRA, VERAZ, EQUILIBRADA, COMPLETA y AJUSTADA a la situación de la mujer o la pareja." | Esta solicitud está plenamente alineada con la conclusión de nuestra evaluación ética. El informe apunta de que la implementación organizativa de estas pruebas "requiere recursos, formación y circuitos asistenciales que actualmente no están garantizados". |

# Industria

| Industria | Alegaciones realizadas | Respuestas autores |
|---|---|---|
| I1 | Las referencias a microdeleciones deberían eliminarse en todo el informe, ya que su evaluación queda explícitamente fuera del alcance de esta ETS. El análisis se limita a las aneuploidías básicas (trisomías 21, 18 y 13) y a las aneuploidías de los cromosomas sexuales; la inclusión de microdeleciones puede generar confusión y resta coherencia interna a la evaluación. | Las microdeleciones se mencionan solamente en relación con estudios incluidos en las RS, cuando estos, además de las trisomías comunes o ACS, incluyeron estas anomalías. No se recogieron datos específicos para las microdeleciones ni se consideraron en el modelo económico. |
| I1 | En varias secciones, el informe plantea dudas sobre la idoneidad del NIPT como herramienta diagnóstica. Este enfoque es conceptualmente incorrecto, ya que el NIPT es, por definición, una prueba de cribado y no está destinado ni propuesto como procedimiento diagnóstico. Este planteamiento puede resultar engañoso y debería evitarse. | Estamos de acuerdo. Se ha corregido en varias secciones para evitar confusiones. Asimismo, el texto enfatiza que todo resultado positivo requiere confirmación mediante una prueba diagnóstica invasiva, como la amniocentesis o la biopsia corial. |
| I1 | Aunque el término “NIPT” (Non-Invasive Prenatal Testing) se utiliza ampliamente, varios expertos clínicos locales han señalado que esta terminología puede resultar engañosa, ya que la prueba no es de naturaleza diagnóstica. El informe debería reconocer esta limitación terminológica y utilizar de forma coherente un lenguaje que no implique intención diagnóstica. | Este término está ampliamente utilizado en la literatura. La definición de la tecnología deja claro que se trata de una herramienta de cribado y no de diagnóstico. |
| I1 | Aunque el informe reconoce la importancia de la participación de los pacientes, sería conveniente recomendar explícitamente la implicación de representantes de pacientes no solo durante la fase de evaluación, sino también en la planificación de la implementación, el seguimiento y la evaluación, así como en futuras actualizaciones del informe. | La participación de los pacientes en los informes de RedETS está regulada por la propia red y se puede consultar en un documento metodológico de RedETS (https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=detalle&id=818). |
| I1 | El informe podría reforzarse recomendando el establecimiento de mecanismos formales de retroalimentación para las familias sometidas a cribado. La recogida sistemática de la opinión de pacientes y familias apoyaría la evaluación continua del circuito de cribado e identificaría necesidades no cubiertas. | La recomendación o el diseño de mecanismos formales de retroalimentación clínica no se encuentra entre los objetivos de este informe de ETS.<br>El alcance de nuestro documento se limita estrictamente a evaluar la seguridad, la efectividad, el coste-efectividad y los aspectos éticos, legales, sociales y organizativos derivados de la incorporación de la NIPT (universal o contingente) en el programa de cribado prenatal |

| Industria | Alegaciones realizadas | Respuestas autores |
|---|---|---|
| I1 | Si el NIPT se implementa como práctica rutinaria, el informe debería destacar de forma más explícita la necesidad de un asesoramiento adecuado antes y después de la prueba para garantizar una toma de decisiones informada, incluyendo información equilibrada sobre el alcance, las limitaciones y los posibles resultados de la prueba. | El informe destaca de forma explícita la necesidad de garantizar un adecuado asesoramiento genético previo y posterior a la prueba para proteger el consentimiento informado frente a los riesgos de la "rutinización" |
| I1 | Aunque el impacto psicosocial se menciona como resultado secundario, su relevancia para las personas y familias sometidas a cribado sugiere que merece mayor énfasis. El informe debería considerar resaltar el apoyo psicosocial posterior a la prueba como un componente importante de los programas de cribado de calidad, especialmente tras resultados positivos o inciertos. | El informe analiza la literatura publicada sobre los aspectos éticos, legales, sociales y organizativos derivados de la incorporación de la NIPT. |
| I1 | La evaluación podría beneficiarse de la consideración de guías clínicas internacionales adicionales de alta calidad y de evidencia reciente revisada por pares que respalde la validez clínica, el rendimiento y el impacto en los pacientes del cribado prenatal no invasivo (NIPT), incluyendo su aplicación en las aneuploidías de los cromosomas sexuales. Referencias clave de organizaciones como el ACMG, el ACOG/SMFM y la ISPD, así como revisiones sistemáticas recientes y estudios poblacionales, aportan recomendaciones de consenso actualizadas y evidencia del mundo real que podrían contribuir a fundamentar mejor las decisiones de política sanitaria relacionadas con la implementación y el alcance del NIPT.<br>Por favor, véase a continuación una lista de referencias adicionales recomendadas.<br>American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Evidence-based clinical guideline for noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. Genetics in Medicine. 2023.<br>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM).<br>Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin. Updated 2024–2025.<br>Hui L, et al.<br>International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) position | Los informes de ETS siguen una metodología rigurosa basada en revisiones sistemáticas, asegurando que se ha considerado toda la literatura y evidencia primaria relevante revisada por pares.<br>Aunque las guías de práctica clínica y los documentos de consenso de las sociedades científicas internacionales (como el ACMG, que de hecho se cita en los antecedentes del informe) resultan de indudable interés para contextualizar las recomendaciones, normalmente no cumplen con los estrictos criterios de inclusión metodológica para formar parte de la síntesis de evidencia en una revisión sistemática de ETS. |

| Industria | Alegaciones realizadas | Respuestas autores |
|---|---|---|
| | statement on prenatal screening and diagnosis. Prenatal Diagnosis. 2023.<br>Rose NC, et al.<br>Performance of non-invasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidies: a systematic review and meta-analysis. Prenatal Diagnosis. 2022.<br>Loughry L, et al.<br>Impact of population-based non-invasive prenatal testing on prenatal detection of 47,XXY (Klinefelter syndrome). Prenatal Diagnosis. 2023.<br>Bernardi L, et al.<br>Parental experiences following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies. European Journal of Human Genetics. 2022.link | |
| I1 | La elección del resultado y el horizonte temporal corto pueden infraestimar los beneficios del NIPT universal (por ejemplo, reducción de la ansiedad materna, evitación de la desutilidad asociada a procedimientos y costes/resultados posteriores para nacimientos afectados). Se debería añadir un análisis secundario utilizando AVAC (QALYs) y/o un escenario a más largo plazo (posnatal) que capture los costes neonatales y de por vida cuando sea pertinente; informar tanto el ICER basado en casos como los resultados basados en AVAC con análisis de sensibilidad. Si no fuera posible, esto debería indicarse como una limitación. | Es cierto que el horizonte temporal corto es una limitación del modelo económico y está reconocido en la discusión.<br>Consideramos éticamente muy problemático añadir un análisis secundario utilizando AVAC o un escenario a largo plazo que capture los costes neonatales y de por vida de los nacimientos afectados. Como se detalla en el informe, el uso de AVAC no se considera una medida de efectividad apropiada ni factible en este contexto, dada la extrema dificultad de comparar éticamente los resultados de salud de un recién nacido con una anomalía frente a la terminación del embarazo. Además, la adopción de esta limitación responde a consideraciones éticas fundamentales sobre la valoración de la vida de las personas con discapacidad. El objetivo de la prueba de cribado es dotar de información valiosa a los padres para el diagnóstico y el consejo genético, y en ningún caso el objetivo de la NIPT es evitar nacimientos para ahorrar costes futuros al sistema sanitario y social. Nuestro enfoque se alinea con la metodología predominante en la literatura científica internacional, donde la mayoría de las evaluaciones económicas publicadas sobre el cribado prenatal también se limitan al horizonte temporal del embarazo (hasta el nacimiento) y utilizan el coste por caso adicional detectado en lugar del coste incremental por AVAC. |
| I1 | En la descripción de la estrategia CCB, el informe indica que el NIPT se ofrece a mujeres con un resultado de “alto riesgo” tras el CCPT; sin embargo, ni aquí ni en otras partes del documento se | El punto de corte utilizado en el modelo económico fue de 1:270, en base a los datos del estudio primario de Sainz et al. 2020. Este dato se añadió en el texto del informe. |

| Industria | Alegaciones realizadas | Respuestas autores |
|---|---|---|
| | especifica explícitamente el umbral de riesgo que define “alto riesgo” (por ejemplo, 1:250, 1:500, 1:1000). Este parámetro es un supuesto estructural clave del modelo contingente, ya que determina directamente la proporción de mujeres que reciben NIPT y, por tanto, influye tanto en los costes como en los resultados. El informe debería definir claramente y aplicar de forma coherente el punto de corte de riesgo del CCPT utilizado para la CCB a lo largo de todo el análisis. | Por otro lado, si el riesgo calculado en el CCPT es mayor a 1:50, se considera “muy alto riesgo” y se recomienda la prueba invasiva sin pasar por la NIPT. |
| I1 | El informe indica que “no se incluyeron los costes asociados a aquellas mujeres que presentan un riesgo muy alto de aneuploidías autosómicas en el cribado combinado o en la ecografía”. Sin embargo, el cribado combinado del primer trimestre se caracteriza por una tasa relativamente alta de falsos positivos (≈5–6%; 4,9% en la Tabla 19) y un valor predictivo positivo muy bajo (<5%). Excluir los costes de los procedimientos de seguimiento generados por estos resultados falsos positivos (consultas adicionales, pruebas diagnósticas y la carga asociada para las pacientes) introduce un sesgo sistemático a favor de la estrategia de cribado actual. Estos costes evitados representan un beneficio clave de las estrategias basadas en NIPT y deberían incorporarse en la evaluación económica para garantizar una comparación equilibrada de las alternativas. | Solo se excluyeron los costes de seguimiento de mujeres que inicialmente obtuvieron un resultado de muy alto riesgo, es decir, una translucencia nucal muy aumentada o malformación mayor. Este grupo no es susceptible para la NIPT y por eso su seguimiento no se consideró en el modelo. Sí se consideraron los costes iniciales de la ecografía (en estrategias universales) o de CCPT (en estrategias contingentes). |
| I1 | El informe indica que los costes unitarios se derivaron de las tarifas públicas medias de las Comunidades Autónomas y se extrajeron de boletines oficiales regionales; sin embargo, las fuentes específicas no se citan explícitamente. Por motivos de transparencia, reproducibilidad y evaluación crítica, el informe debería referenciar claramente los boletines oficiales utilizados (incluyendo región y año) y enumerar estas fuentes en la sección de referencias. | Las tarifas de las CCAA se recogen periódicamente en una base de datos, calculando una media. La base de datos está públicamente accesible y se pueden revisar las fuentes de los boletines oficiales (https://doi.org/10.5281/zenodo.7966745). |
| I1 | El informe señala que se consultó a expertos clínicos durante la fase de validación por apariencia del modelo; sin embargo, no se especifica qué expertos participaron ni qué aspectos del análisis revisaron. Para mayor transparencia, la sección de agradecimientos debería identificar claramente a los expertos | La experta clínica forma parte del grupo de trabajo (autores) de este informe. Fue consultada en varias rondas para asegurar la corrección de la metodología del modelo, la estructura del modelo, los parámetros y los supuestos asumidos. |

| Industria | Alegaciones realizadas | Respuestas autores |
|---|---|---|
| | clínicos consultados y especificar las áreas de la evaluación en las que contribuyeron. | |
| I1 | La proporción asumida de mujeres que se someten a NIPT tras un resultado positivo de CCPT (65%, excluyendo los casos de riesgo muy alto) parece baja y se basa en una estimación. Dada la amplia implementación del NIPT en el sistema público español, este supuesto debería contrastarse con datos de utilización en la práctica real disponibles a nivel de las Comunidades Autónomas. Cuando no sea posible una validación directa, el informe debería reconocer la incertidumbre de este parámetro y justificar el valor elegido. | Este dato fue corregido. El porcentaje de mujeres que se realizan la NIPT en los cribados contingentes o en los universales fue estimado en el 91.15% (Sainz et al. 2020). |
| I1 | El coste base del NIPT (300 €, excluida la extracción de sangre) se presenta sin una cita explícita de los boletines oficiales regionales de los que se derivó este valor. Por motivos de transparencia y reproducibilidad, deberían referenciarse claramente las fuentes específicas. Además, el análisis de sensibilidad debería explorar un rango inferior más amplio de precios, incluyendo valores hasta 200 €, para evaluar mejor el impacto de los supuestos de coste del NIPT en los resultados de coste-efectividad. | En el análisis de sensibilidad se varió este parámetro con un 20%, igual que con otros parámetros de costes, lo que resulta en un precio mínimo de 240€ por prueba. Creemos que precios más bajos no serían plausibles, lo que confirman también los datos extraídos de las EE publicadas. |
| I1 | El NIPT universal da lugar a 1.086 casos correctamente detectados adicionales en comparación con el cribado combinado y a 1.048 casos adicionales en comparación con el NIPT contingente. Este aumento sustancial del rendimiento diagnóstico representa un aspecto muy positivo para las familias, ya que permite una información más temprana, clara y fiable, apoyando la toma de decisiones informadas y reduciendo la incertidumbre durante el embarazo. | De acuerdo. |
| I1 | Se recomienda añadir a la sección ética la revisión de Johnston et al. (Prenatal Diagnosis, 43(2), DOI: 10.1002/pd.6217), centrada específicamente en los dilemas éticos del cribado de SCAs mediante NIPT (autonomía, consentimiento informado, incertidumbre, ansiedad y requisitos de asesoramiento), para reforzar la actualidad y solidez del análisis ético del informe. Referencia: Johnston M, Warton C, Pertile MD, Taylor-Sands M, Delatycki MB, Hui L, Savulescu J, Mills C. Ethical issues associated with prenatal screening using non-invasive prenatal | Gracias por informar de este estudio, que plantea cuestiones de gran interés desde el punto de vista ético. En la revisión de la literatura desarrollada en el dominio ELOSA, establecimos como criterios de inclusión únicamente estudios cualitativos y encuestas que incluyeran preguntas abiertas, dado que nuestro objetivo era indagar en las percepciones y experiencias tanto de las mujeres que se sometieron a este cribado como de los profesionales de diferentes disciplinas implicados, ya fuera en la propuesta de la prueba o en el asesoramiento posterior. Dado que el estudio de Johnston et al. (2023) es una revisión narrativa, no cumplía dichos criterios y no fue incluido en nuestra |

| Industria | Alegaciones realizadas | Respuestas autores |
|---|---|---|
| | testing for sex chromosome aneuploidy. Prenatal Diagnosis. 43(2):226–234. DOI: 10.1002/pd.6217 | revisión. No obstante, hemos constatado que sus hallazgos más relevantes —las tensiones relacionadas con la autonomía reproductiva, el riesgo de estigmatización, la posible determinación del sexo fetal con fines no médicos o los intereses comerciales que impulsan la expansión de la prueba, — fueron abordados en los apartados de resultados y discusión del dominio ELOSA del informe. |
| I1 | La referencia 193 se menciona en la discusión, pero no está incluida en el desarrollo del informe: van Prooyen Schuurman L, de Koning HJ, Meier E, Galjaard R-JH, van Ravesteyn NT (2025), PLoS Med 22(11): e1004790. Dada su relevancia, debería incluirse en la revisión y tenerse plenamente en cuenta. | Esta evaluación económica se publicó en noviembre de 2025, por lo que no pudo incluirse en la RS del informe. Sin embargo, en la discusión se comentan sus conclusiones que confirman lo hallazgos de nuestra RS. |
| I1 | La evaluación económica adopta una perspectiva a corto plazo y utiliza el “coste por caso correctamente detectado” como resultado principal. Aunque el informe menciona preocupaciones éticas en relación con los AVAC, el enfoque actual excluye consecuencias importantes a largo plazo y relevantes para las familias, incluidos los costes sanitarios de por vida, la atención social y educativa a largo plazo, los efectos sobre la productividad y la carga familiar más amplia. Estas omisiones deberían reconocerse explícitamente como limitaciones importantes y, cuando sea posible, explorarse mediante análisis de escenarios o discutirse en relación con la toma de decisiones. | Consideramos éticamente muy problemático añadir un análisis secundario utilizando AVAC o un escenario a largo plazo que capture los costes neonatales y de por vida de los nacimientos afectados.<br>Como se detalla en el informe, el uso de AVAC no se considera una medida de efectividad apropiada ni factible en este contexto, dada la extrema dificultad de comparar éticamente los resultados de salud de un recién nacido con una anomalía frente a la terminación del embarazo. Además, la adopción de esta limitación responde a consideraciones éticas fundamentales sobre la valoración de la vida de las personas con discapacidad. El objetivo de la prueba de cribado es dotar de información valiosa a los padres para el diagnóstico y el consejo genético, y en ningún caso el objetivo de la NIPT es evitar nacimientos para ahorrar costes futuros al sistema sanitario y social.<br>Nuestro enfoque se alinea con la metodología predominante en la literatura científica internacional, donde la mayoría de las evaluaciones económicas publicadas sobre el cribado prenatal también se limitan al horizonte temporal del embarazo (hasta el nacimiento) y utilizan el coste por caso adicional detectado en lugar del coste incremental por AVAC. |