

Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



GARCÍA PÉREZ, L.

Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13 / L. García Pérez... [et al.]. –Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 250 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: Anticipo de edición

1. Cribado prenatal
 2. Diagnóstico genético prenatal
 3. Test prenatal no invasivo
 4. Síndrome de Down
 5. Síndrome de Patau
 6. Síndrome de Edwards
 7. Revisión sistemática
 8. Coste-efectividad
- I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

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, Servicios Sociales e Igualdad. 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, Servicios Sociales e Igualdad 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 de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe:

García Pérez L, Ferrer Rodríguez J, Pino Sedeño T, Álvarez de la Rosa Rodríguez M, Imaz Iglesia I, Toledo Chávarri A, Bayón Yusta JC, Valcárcel Nazco C, Brito García N, Cuéllar Pompa L, Ramos García V, Serrano Aguilar P. Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González, Isabel Portillo, Laura Vallejo, Yolanda Ramallo y Estefanía Herrera, por su asesoramiento y apoyo técnico, a los autores contactados que se prestaron a resolver dudas (Javier Pérez-Pedregosa, Thomas J. Musci, Renee Stokowski, Darija Strah, Jeanne Meck, Alexandra Benachi), a las compañías que han facilitado información, y a los revisores externos por sus aportaciones y contribuciones en la revisión del manuscrito.

Índice

| | |
|--|-----------|
| Siglas y acrónimos | 13 |
| Resumen | 15 |
| Summary | 21 |
| I. Introducción | 27 |
| I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología | 27 |
| I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología | 28 |
| II. Objetivos | 33 |
| Objetivos principales | 33 |
| Objetivo secundario | 33 |
| III. Metodología | 35 |
| III.1. Revisión sistemática de la literatura | 35 |
| III.1.1. Validez de la prueba | 35 |
| III.1.2. Coste-efectividad | 39 |
| III.2. Análisis económico | 41 |
| III.2.1. Evaluación económica | 41 |
| III.2.2. Análisis de impacto presupuestario | 46 |
| III.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes | 47 |
| III.4. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones | 48 |
| IV. Resultados | 51 |
| IV.1. Revisión sistemática | 51 |
| IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica | 51 |
| IV.1.2. Validez de la prueba | 54 |
| IV.1.3. Coste-efectividad | 115 |

| | |
|--|------------|
| IV.2. Análisis económico | 131 |
| IV.2.1. Evaluación económica | 131 |
| IV.2.2. Análisis del impacto presupuestario | 150 |
| IV.3. Aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes | 153 |
| IV.4. Valoración de la calidad de la evidencia | 158 |
| V. Discusión | 161 |
| V.1. Validez de la prueba | 162 |
| V.2. Coste-efectividad | 163 |
| V.3. Consideraciones finales | 165 |
| VI. Conclusiones | 167 |
| VII. Recomendaciones | 169 |
| Contribución de los autores y revisores externos | 171 |
| Declaración de intereses | 174 |
| Referencias | 175 |
| Anexos | 189 |
| Anexo 1. Estrategia de búsqueda | 189 |
| Anexo 2. Valoración de la transferibilidad de las evaluaciones económicas | 192 |
| Anexo 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE | 193 |
| Anexo 4. Referencias de estudios excluidos y motivos de exclusión | 195 |
| Anexo 5. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas | 203 |
| Anexo 6. Hojas de extracción de datos de los nuevo estudios incluidos | 204 |
| Anexo 7. Resumen de los resultados del meta-análisis | 224 |
| Anexo 8. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática | 226 |

| | |
|---|-----|
| Anexo 9. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales | 235 |
| Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE | 236 |

Índice de tablas

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Pruebas prenatales no invasivas en el mercado (Octubre 2016)..... | 31 |
| Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica..... | 51 |
| Tabla 3. Características principales de las revisiones sistemáticas más actuales | 59 |
| Tabla 4. Resultados del meta-análisis del informe de Blue Cross 2014 | 63 |
| Tabla 5. Resultados del meta-análisis de Gil et al. 2015..... | 63 |
| Tabla 6. Resultados del meta-análisis de Taylor-Phillips et al. 2016 | 64 |
| Tabla 7. Resultados del meta-análisis de Mackie et al. 2016..... | 66 |
| Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016..... | 70 |
| Tabla 9. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en nuestra actualización..... | 86 |
| Tabla 10. Calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas por medio del instrumento QUADAS-2 | 92 |
| Tabla 11. Resultados obtenidos en cada estudio para Trisomía 21..... | 96 |
| Tabla 12. Resultados obtenidos en cada estudios para Trisomía 18..... | 99 |
| Tabla 13. Resultados obtenidos en cada estudios para Trisomía 13..... | 102 |
| Tabla 14. Número de falsos negativos y tasa por 100.000 embarazos..... | 104 |
| Tabla 15. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21..... | 104 |
| Tabla 16. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18..... | 108 |
| Tabla 17. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13..... | 111 |
| Tabla 18. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática | 121 |
| Tabla 19. Resultado de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática que solo evalúan casos de T21..... | 125 |
| Tabla 20. Resultado de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática que evalúan T13 y/o T18 además de T21 | 128 |
| Tabla 21. Probabilidades de ocurrencia..... | 133 |
| Tabla 22. Uso de recursos y costes unitarios | 140 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 23. Resultados del caso base (para 100.000 embarazos)..... | 145 |
| Tabla 24. Resultados del modelo: casos, pruebas invasivas y pérdidas fetales (para 100.000 embarazos) | 146 |
| Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico..... | 147 |
| Tabla 26. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico..... | 149 |
| Tabla 27. Estimación de embarazos en España susceptible de recibir NIPT ... | 150 |
| Tabla 28. Resultados del análisis de impacto presupuestario anual para varios escenarios..... | 151 |
| Tabla 29. Impacto neto (€) por CC. AA. (para un Coste de NIPT de 289 €) | 152 |

Índice de figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Árbol de decisión..... | 45 |
| Figura 2. Proceso de selección de estudios..... | 53 |
| Figura 3. Gráfico de asimetría Deeks para el sesgo de publicación (cribado prenatal no invasivo para la detección del Síndrome de Down)..... | 107 |
| Figura 4. Gráfico de asimetría Deeks para el sesgo de publicación (cribado prenatal no invasivo para la detección del Síndrome de Edwards)..... | 111 |
| Figura 5. Gráfico de asimetría Deeks para el sesgo de publicación (cribado prenatal no invasivo para la detección del síndrome de Patau) | 115 |
| Figura 6. Plano coste-efectividad: estrategia de cribado prenatal con NIPT frente a estrategia de cribado prenatal habitual (sin NIPT)..... | 149 |

Siglas y acrónimos

| | |
|----------|--|
| ACC | Análisis coste-consecuencia |
| ACE | Análisis coste-efectividad |
| aCGH | Array comparative genomic hybridization |
| ACS | Anomalías en los cromosomas sexuales |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| API | Aborto (o pérdida fetal) asociada a prueba invasiva |
| Beta-hCG | Subunidad beta cuantificada - hormona gonadotropina coriónica |
| BVC | Biopsia de vellosidades coriales |
| CC | Cribado combinado |
| CC. AA. | Comunidades Autónomas |
| CCPT | Cribado combinado de primer trimestre |
| CPN | Cociente de probabilidad negativo |
| CPP | Cociente de probabilidad positivo |
| DANSR | Digital analysis select regions |
| DE | Desviación estándar |
| DV-PIV | Índice de pulsatilidad para venas del ductus venoso |
| E | Especificidad |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EE. UU. | Estados Unidos de América |
| ETS | Evaluación de tecnología sanitaria |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment |
| FN | Falsos negativos |
| FP | Falsos positivos |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation |
| IC | Intervalo de confianza |
| IVE | Interrupción voluntaria del embarazo |
| MeSH | Medical Subject Headings |

| | |
|--------|--|
| MPS | Massively parallel sequencing |
| MPSS | Massively parallel shotgun sequencing |
| N | Tamaño muestral |
| 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 fetal presentes en el plasma materno. |
| P | P valor |
| PAPP-A | Proteína plasmática A asociada al embarazo |
| RCEI | Ratio coste-efectividad incremental |
| S | Sensibilidad |
| SNP | Single nucleotide polymorphisms |
| SNS | Sistema Nacional de Salud |
| T13 | Trisomía en el cromosoma 13 (Síndrome de Patau) |
| T18 | Trisomía en el cromosoma 18 (Síndrome de Edwards) |
| T21 | Trisomía en el cromosoma 21 (Síndrome de Down) |
| TN | Translucencia nucal |
| VN | Verdaderos negativos |
| VP | Verdaderos positivos |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| VPP | Valor predictivo positivo |

Resumen

Introducción

El diagnóstico prenatal permite conocer precozmente si el feto sufre algún defecto congénito. En la actualidad se ofrece a la mujer embarazada el programa de cribado combinado del primer trimestre de trisomías autosómicas consistente en: medición ecográfica de la translucencia nucal, determinación en sangre materna de los niveles de dos hormonas y valoración de otros datos como la edad de la mujer. Cuando este cribado concluye que existe un riesgo alto de alteraciones cromosómicas, se aconseja la realización de una prueba invasiva, amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales (BVC). Desde 2011 se ha incorporado una nueva tecnología denominada prueba prenatal no invasiva (non-invasive prenatal testing, NIPT por sus siglas en inglés), que consiste en el análisis de fragmentos de ADN fetal presentes en el plasma materno. El análisis de estas células permite detectar trisomías en el feto. La prueba se realiza a partir de la semana 10 de gestación formando parte de un programa de cribado puesto que no se considera diagnóstica.

Objetivos

Objetivos principales:

- Revisar la validez de la prueba prenatal no invasiva consistente en análisis de fragmentos de ADN fetal presentes en el plasma materno (NIPT) en la detección de las trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13 en el feto.
- Revisar el coste-efectividad del NIPT como parte del cribado y diagnóstico de las trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13.
- Evaluar el coste-efectividad de la estrategia de cribado que incluye el NIPT para la detección de las trisomías 21, 18 y 13 en el feto frente a la estrategia de cribado prenatal habitual, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Objetivo secundario:

- Informar sobre las dimensiones éticas, organizativas, legales y de otro tipo del NIPT con el objeto de ayudar a la toma de decisiones.

Metodología

Revisión sistemática de estudios de pruebas diagnósticas

Se actualizó una revisión previa por Taylor-Phillips y colaboradores. Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Tipo de participantes: Mujeres con embarazo único o múltiple que participen en un programa de cribado prenatal debido o no a la existencia de un posible riesgo de anomalía en el feto.
- Tipo de intervención (Prueba índice): NIPT para la detección de trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13 (T21, T18 y T13).
- Tipo de comparadores (Prueba estándar de referencia): Pruebas invasivas como amniocentesis, BVC, cordocentesis, estudio anatomo-patológico del feto después del aborto, evaluación postnatal de fenotipo. El análisis de la muestra fetal debía realizarse mediante métodos habituales como determinación del cariotipo, FISH o QF-PCR.
- Tipo de medidas de resultados: Para ser incluidos los estudios tenían que informar de la sensibilidad y la especificidad de la prueba, o al menos informar de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos, de modo que se pudiera estimar la sensibilidad y la especificidad. Por lo tanto todas las mujeres deben recibir tanto el NIPT como el estándar de referencia independientemente del resultado obtenido en uno u otro.
- Tipo de estudios: Se incluyeron trabajos originales completos publicados con todo tipo de diseño. Se excluyeron casos y controles de menos de 15 casos y estudios de cohorte de menos de 50 mujeres embarazadas.
- Tipo de publicación e idioma de la publicación: Se incluyeron estudios publicados en inglés o español. Se excluyeron protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión o editoriales.

Se aplicó en febrero de 2016 una estrategia de búsqueda en MEDLINE y PreMEDLINE, EMBASE y Cochrane Library (DARE, HTA, NHS EED), desde enero de 2006 en adelante, sin restricción de idioma. Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios. La evaluación de sesgos fue realizada de forma independiente por dos revisores mediante el instrumento QUADAS-2. La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo

revisor. Las discrepancias entre revisores fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos, informando por separado de los hallazgos para T21, T18 y T13. Se realizaron meta-análisis sobre el rendimiento del NIPT para la detección de cada trisomía siguiendo un modelo de efectos aleatorios bivalente. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología GRADE.

Revisión sistemática de coste-efectividad

Los criterios de selección de las evaluaciones económicas fueron similares a los criterios de selección de estudios de pruebas diagnósticas. Brevemente se incluyeron evaluaciones económicas completas en las que se comparaba una estrategia de cribado que incluya el NIPT con el objetivo de identificar T21, T18 y T13 en el feto con alguna otra estrategia de cribado que no incluya NIPT o la alternativa no cribado. Los estudios tenían que informar de casos detectados y del coste de cada alternativa en comparación o de los valores de las ratios coste-efectividad incremental (RCEI). Se utilizó la misma búsqueda de estudios de pruebas diagnósticas. La evaluación de la calidad metodológica fue realizada mediante el instrumento de López-Bastida *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 diagnosticados de T21, T18 y T13 y costes de dos estrategias de cribado prenatal, la estrategia habitual (cribado de primer o segundo trimestre) frente a otra estrategia en la que se incluye el NIPT como prueba contingente. Un panel de expertos y la revisión de literatura ayudaron a definir las características de las estrategias, el curso clínico y el uso de recursos de cada estrategia. Los valores de sensibilidad y especificidad provienen del meta-análisis realizado en el presente informe para población de alto riesgo. Se construyó un árbol de decisión donde se representó el proceso diagnóstico durante un horizonte temporal de corto plazo, hasta el parto. El análisis se realizó para una cohorte hipotética de 100.000 mujeres embarazadas y desde la perspectiva del SNS por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios cubiertos por el SNS en España. Los costes se expresaron en euros de 2016. Se

estimaron los costes y la efectividad de las alternativas de cribado y la RCEI. Complementariamente se valoraron otras medidas de resultado como pérdidas fetales involuntarias 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 que supondría la incorporación de NIPT en el programa de cribado prenatal de trisomías en España en mujeres embarazadas con sospecha de riesgo alto de trisomía en el feto. A partir de estadísticas poblacionales y supuestos se estima el número de embarazos excluyendo embarazos gemelares o múltiples. Se estima el impacto presupuestario neto para varios escenarios en función del precio del NIPT y del porcentaje de embarazos seguidos en la sanidad pública.

Resultados

Estudios de pruebas diagnósticas

Se incluyeron en la revisión 49 estudios, 41 incluidos en la revisión de Taylor-Phillips *et al.* y 8 nuevos estudios aparecidos en la actualización. La mayoría de los estudios tenía diseño de estudio de cohorte con recogida de datos prospectiva e incluía embarazos de feto único. En 26 estudios se incluyeron mujeres con embarazos de alto riesgo. Solo 8 estudios incluyeron únicamente mujeres en el primer trimestre. La T21 fue analizada en 48 estudios, la T18 en 44 estudios y la T13 en 36 estudios. El riesgo de sesgo fue alto en la mayoría de estudios. De acuerdo a nuestros meta-análisis la sensibilidad y la especificidad globales del NIPT se estimó en 99,76% y 99,96%, respectivamente, para T21; 96,49% y 99,93% para T18; 96,19% y 99,94% para T13. En el análisis por subgrupos se observa que los mejores resultados se obtienen en poblaciones de riesgo alto.

Estudios de coste-efectividad

Se identificaron 12 estudios que cumplían con los criterios de inclusión especificados. Tres estudios realizados en EE. UU. evaluaban las 3 trisomías. Dos de ellos, con cierta falta de transparencia, concluyeron que el NIPT contingente es coste-efectivo. El tercer estudio, de mejor calidad

metodológica, concluyó que el NIPT como cribado universal domina a las otras alternativas desde la perspectiva social, mientras que desde la perspectiva del pagador el NIPT contingente detecta más casos y es más caro que el cribado habitual. El resto de evaluaciones económicas valoró únicamente el NIPT para la detección de T21 encontrando resultados heterogéneos. Un estudio realizado en España por OSTEBA dentro de RedETS concluyó que, desde la perspectiva del SNS, el NIPT como prueba contingente tiene un menor coste y reduce el número de pérdidas fetales relacionadas con las pruebas invasivas aunque detecta menos casos de T21 que el cribado habitual.

Evaluación económica

El cribado prenatal con NIPT contingente supondría un menor coste y un menor número de casos con trisomía (T21, T18 y T13) correctamente diagnosticados. La RCEI se estimó en 234.596 € por caso de trisomía correctamente diagnosticado. El cribado prenatal con NIPT contingente tiene la ventaja de conllevar un menor número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas. El análisis de sensibilidad probabilístico confirma los resultados del caso base.

Impacto presupuestario

En un escenario hipotético que suponga el mantenimiento del número anual de embarazos en España (325.373), asumiendo un incremento del porcentaje de embarazos atendidos en el sistema sanitario público (de 80% a 85%), y para un precio de NIPT de 289 €, el impacto presupuestario neto para el SNS se estimaría en más de 12 millones de euros anuales.

Conclusiones

- La sensibilidad del 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 del 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.
- Las evaluaciones económicas identificadas presentan resultados heterogéneos. Un estudio realizado en España dentro de la

RedETS concluyó que el NIPT como prueba contingente tiene un menor coste y una menor efectividad en términos de casos con T21 detectados, aunque reduce el número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas, en comparación con el cribado habitual.

- La nueva evaluación económica realizada para este informe evaluó NIPT como prueba contingente dentro del programa de cribado prenatal en comparación con el cribado combinado habitual en España, concluyendo que el cribado con NIPT tiene un menor coste para el SNS y una menor efectividad en términos de casos con T21, T18 y T13 detectados, aunque reduce el número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas, en comparación con el cribado habitual.
- El impacto presupuestario de la introducción del NIPT en el SNS depende de factores como el precio del NIPT o el número de embarazos seguidos en el sistema sanitario.
- La introducción del NIPT en el SNS requiere considerar aspectos técnicos, organizativos, legales e informativos.

Summary

Introduction

The prenatal diagnosis is aimed to know if the fetus has a birth defect. Currently the pregnant women are offered the first trimester combined screening of autosomic trisomies, that is, nuchal translucency by means of ultrasonography, determination of two hormones in the mother's blood, and assessment of other data such as woman's age. When there is an increased risk of chromosomic anomalies according to the screening results, it is recommended an invasive test such as amniocentesis or chorionic villus sampling (CVS). Since 2011 there is a new technology, the so-called non-invasive prenatal testing (NIPT), that analyse fragments of fetal DNA found in the maternal blood. The test is performed in week 10 or later and it is part of the screening program because it is not considered a diagnostic test.

Objectives

Main objectives:

- To review the validity of the NIPT for the detection of trisomies in chromosomes 21, 18 and 13 in the fetus.
- To review the cost-effectiveness of the NIPT for the detection of trisomies in chromosomes 21, 18 and 13.
- To assess the cost-effectiveness of the screening strategy that includes the NIPT for the detection of trisomies 21, 18 and 13 in the fetus versus the usual prenatal screening program from the National Health System (NHS) perspective in Spain.

Secondary objective:

- To report on aspects related to ethical, organizational, legal, and other domains with the aim of informing the decision making.

Methods

Systematic review of diagnosis test studies

A previous systematic review by Taylor-Phillips et al. was updated. The selection criteria were:

- Types of participants: Women with single or multiple pregnancies that participate in a prenatal screening programme due to a potential risk of anomalies in the fetus or without that risk.
- Types of interventions (index test): NIPT for the detection of trisomies in chromosomes 21, 18 and 13 (T21, T18 and T13).
- Type of comparators (standard of reference): Invasive tests such as amniocentesis, CVS and cordocentesis, post-mortem examinations, phenotypic analysis. The analysis of the fetal sample should be made by means of usual methods such as karyotype, FISH or QF-PCR.
- Types of outcomes: To be included the study had to report the sensitivity and specificity of the test, or at least, the true positives, false positives, true negatives and false negatives. Every women had to be tested with NIPT and with the standard independently of the result in each test.
- Types of studies: Every type of design. Cases and controls studies with less than 15 cases and cohort studies with less than 500 women were excluded.
- Type of report and languages: We included studies published in English or Spanish. We excluded protocols of studies without results, conference abstracts, letters, editorials, and discussion papers.

We conducted a systematic search in MEDLINE and PreMEDLINE, EMBASE and Cochrane Library (DARE, HTA, NHS EED), from January 2006, without language restrictions. Two independent reviewers selected the studies. The assessment of bias was conducted by two reviewers by means of the QUADAS-2 instrument. The data extraction of the included studies was carried out by one reviewer and verified by a second reviewer. The differences between reviewers were resolved through discussion and/or with a third reviewer. The information gathered was summarized through a narrative synthesis and the results were shown in tables, informing separately of results related to T21, T18 and T13. We conducted meta-analyses of the yield of NIPT for the detection of each trisomy by means of a bivariate random effects model. Quality of the evidence and

strength of recommendations were assessed using the GRADE methodology.

Systematic review of cost-effectiveness

The selection criteria of economic evaluations were similar to the selection criteria of diagnosis test studies. Briefly, we included full economic evaluations that compared a screening strategy that included NIPT to detect T21, T18 and T13 in the fetus with a screening strategy not including NIPT or the alternative 'no screening'. The studies had to report detected cases and the costs of each alternative or the incremental cost-effectiveness ratios (ICER). The search strategy of diagnosis test studies was used. The assessment of the methodological quality was conducted by means of the tool by López-Bastida et al. The synthesis of the cost-effectiveness studies was only narrative.

Economic evaluation

We conducted an economic evaluation where we compared detected cases of T21, T18 and T13 and costs of two screening strategies, the usual screening (first or second trimester screening) vs. the screening where NIPT is a contingent test. Experts and a review of literature were used to define the strategies, the clinic course and the resource use of every strategy. The values of sensitivity and specificity used were the results of the meta-analyses conducted for this review in high risk population. A decision tree was designed with a short-term horizon, until birth. The analysis was conducted for a cohort of 100,000 pregnant women and from the point of view of the NHS, therefore only direct medical costs in Spain were included. The costs were expressed in EUROS 2016. Costs and effectiveness of each alternative and ICERs were estimated. We also estimated the number of invasive test related fetal losses. We conducted deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

Budget impact analysis

It was estimated the annual budget impact if the NIPT for the detection of trisomies in high risk pregnancies were included in the NHS. The number of pregnant women is estimated from national statistics and assumptions, and excluding twins or multiple pregnancies. The net impact was estimated for several sceneries depending on the price of NIPT and the percentage of women attending the public healthcare.

Results

Diagnosis test studies

A total of 49 articles were included in this review, 41 studies already included in the review by Taylor-Phillips et al. and 8 studies found during the update. Most of the studies had a cohort design with prospective collection of data and single pregnancies. High risk pregnancies were included in 26 studies. Only 8 studies included only women in their first trimester. T21 was analysed in 48 studies, T18 in 44 studies and T13 in 36 studies. The risk of bias was high in most of the studies. According to our meta-analyses the global sensitivity and specificity of NIPT was estimated 99.76% and 99.96%, respectively, for T21; 96.49% and 99.93% for T18; 96.19% and 99.94% for T13. The subgroup analyses showed that the best results are found for high risk populations.

Cost-effectiveness studies

We identified 12 studies that fulfilled the inclusion criteria. Three studies conducted in the USA assessed the three trisomies. Two of them, with limited transparency, concluded that contingent NIPT is cost-effective. The third study, with better methodological quality, concluded that universal NIPT dominated the other alternatives from the societal perspective, whereas from the payer perspective contingent NIPT finds more cases and is most costly than the usual screening. The other economic evaluations only assessed T21 finding heterogeneous results. OSTEBA conducted a Study in Spain from the NHS perspective that found contingent NIPT less costly and with a reduced number of invasive test related fetal losses although it detects less T21 cases than the usual screening.

Economic evaluation

The prenatal screening with contingent NIPT is less costly and less effective in terms of number of cases with trisomies (T21, T18 and T13) with a correct diagnosis. The estimated ICER was €234,596 per correctly diagnosed case. The prenatal screening with contingent NIPT has the advantage of a reduced number of invasive test related fetal losses. The probabilistic sensitivity analysis confirmed the results of the base case.

Budget impact

In a scenery with constant annual pregnancies in Spain (325,373), assuming an increase of the percentage of pregnancies monitored by the public healthcare system (from 80% to 85%), and for a price of NIPT of €289, the net budget impact for the NHS is estimated to be more than €12 million per year.

Conclusions

- The sensitivity of NIPT for the detection of T21, T18 or T13 in general population is 94.5%, 89.77% y 61.47%, respectively (Quality of evidence: low or very low).
- The specificity of NIPT for the detection of T21, T18 or T13 in general population is higher than 99% (Quality of evidence: moderate to high).
- In populations with high risk better estimations are obtained.
- The economic evaluations show heterogeneous results. A Spanish study concluded that contingent NIPT is less costly and less effective in terms of T21 cases than the usual screening, although it reduces the number of invasive test related fetal losses.
- The economic evaluation included in this report found that contingent NIPT is less costly for the NHS and less effective in terms of T21, T18 and T13 cases than the usual screening in Spain, although it reduces the number of invasive test related fetal losses.
- The budget impact of including NIPT in the NHS depends on the price of NIPT or the number of pregnancies monitored by the public healthcare system.
- The inclusion of NIPT in the NHS requires considerations related to technical, organizational, legal and informational aspects.

I. Introducción

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

Las alteraciones cromosómicas se pueden clasificar en anomalías numéricas y en alteraciones cromosómicas estructurales. Entre las primeras se encuentran las aneuploidías autosómicas que son alteraciones en el número de copias de los cromosomas no sexuales como el Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), el Síndrome de Edwards (trisomía del cromosoma 18) o el Síndrome de Patau (trisomía del cromosoma 13); y las aneuploidías sexuales que son alteraciones en el número de copias de los cromosomas sexuales, como por ejemplo el Síndrome de Turner.

Las alteraciones cromosómicas son una de las principales causas de defectos congénitos. En un estudio realizado a partir del análisis de 29.883 muestras de líquido amniótico en un laboratorio español entre 1998 y 2009, se obtuvo una incidencia de alteraciones cromosómicas del 2,9%, de los cuales el 48,1% eran aneuploidías autosómicas, siendo el Síndrome de Down la más frecuente [1]. Según estadísticas nacionales, 4,84 de cada 10.000 nacimientos presentaron Síndrome de Down en 2011 [2].

El diagnóstico prenatal permite conocer precozmente si el feto sufre de algún defecto congénito con el fin de ofrecer a los padres consejo genético. En la actualidad se ofrece a la mujer embarazada el llamado cribado combinado del primer trimestre (también conocido como *triple screening*) de trisomías autosómicas consistente en: 1) medición de la translucencia nucal por medio de ecografía; 2) determinación en sangre materna de los niveles de dos hormonas producidas por la placenta (PAPP-A o proteína plasmática asociada al embarazo y la Beta-hCG); y 3) modificación del riesgo inherente a la edad de la mujer [3]. Cuando el resultado del riesgo combinado de la translucencia nucal y de las pruebas bioquímicas es superior al punto de corte establecido, se considera que el feto tiene un riesgo alto de alteraciones cromosómicas, por lo que se indica la realización de una amniocentesis o de biopsia de vellosidades coriales (BVC) para realizar el análisis genético y confirmar la posible anomalía.

La amniocentesis es una técnica diagnóstica invasiva que consiste en la extracción de una muestra del líquido amniótico que rodea al feto por medio de una punción a través de la pared abdominal. De esta muestra se obtienen células fetales que son analizadas mediante estudio citogenético, de ahí que sea una prueba con muy alta fiabilidad para la detección de alteraciones cromosómicas y, por tanto, muy utilizada para tal fin y considerada el estándar de referencia. La biopsia corial es una técnica diagnóstica invasiva que consiste en la obtención de vellosidades coriales. Ambas técnicas, al ser invasivas, conllevan riesgos entre los que se incluye el aborto espontáneo o pérdida fetal.

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

Desde 2011 se ha incorporado una nueva tecnología denominada habitualmente prueba prenatal no invasiva (*non-invasive prenatal testing*, NIPT por sus siglas en inglés). Aunque no es una prueba diagnóstica sino de cribado ni es la única prueba de cribado no invasiva, se la conoce por este término y por este motivo se utiliza en el presente informe. El NIPT consiste en el análisis de fragmentos de ADN fetal presentes en el plasma materno. Fragmentos libres de ADN fetal circulan en la sangre materna debido a la lisis de las células fetales y placentarias. El análisis de estos fragmentos permite detectar trisomías y aneuploidías en los cromosomas sexuales (ACS) del feto. La prueba se realiza a partir de la semana 10, momento en el que son detectables los fragmentos de ADN fetal; se suele realizar normalmente entre las semanas 10 y 22 de gestación [4]. Es una prueba no invasiva puesto que solo es necesario una extracción de sangre de la madre. Esta sangre es procesada en laboratorio y el resultado puede tardar alrededor de una semana. Al ser una prueba no invasiva no supone un riesgo para el feto a diferencia de la amniocentesis o la biopsia corial. Su principal ventaja radica en que a un menor número de mujeres se les indica pruebas diagnósticas invasivas y por tanto el riesgo de pérdida del feto y de complicaciones se reduce. Por este motivo la prueba prenatal no invasiva se ha ido extendiendo con rapidez en medicina materno-fetal en los últimos años, provocando una disminución significativa de las pruebas invasivas de diagnóstico prenatal como la amniocentesis o la biopsia corial [5,6].

Las revisiones sistemáticas de la literatura más recientes concluyen que la prueba prenatal no invasiva es superior a los métodos de cribado convencionales al ofrecer una mayor tasa de detección y una menor tasa

de falsos positivos, y que los resultados para las trisomías en los cromosomas 13 (síndrome de Patau) y 18 (síndrome de Edwards) y aneuploidías de los cromosomas sexuales son peores que los resultados para trisomías en el cromosoma 21 (síndrome de Down) [7]. El meta-análisis más actual concluye que la prueba prenatal no invasiva tiene una sensibilidad y especificidad muy altas para el síndrome de Down (99,3% y 99,9% respectivamente) y no tan alta para los síndromes de Edwards y Patau (97,4% y 99,9% respectivamente) [8]. Sin embargo, concluye, no es 100% precisa ni diagnóstica y por tanto no debería utilizarse como diagnóstico definitivo cuando los resultados son positivos [8].

En línea con estos hallazgos se han manifestado la European Society of Human Genetics (ESHG) y la American Society of Human Genetics (ASHG). Según sus recomendaciones, la prueba prenatal no invasiva es más precisa para detectar las aneuploidías autosómicas más comunes que los cribados actuales como la prueba de cribado combinado del primer trimestre [9]. Sin embargo, un resultado positivo en el NIPT nunca debe considerarse diagnóstico ya que pueden aparecer falsos positivos. Por lo tanto, en el caso de un resultado positivo se aconseja realizar una prueba de confirmación mediante amniocentesis o biopsia corial si la mujer está considerando interrumpir el embarazo [9].

Esta prueba ha sido validada para su uso en mujeres con riesgo alto de feto con ciertas aneuploidías. Entre los principales criterios para la realización de esta prueba se encuentran: la obtención de un resultado de alto riesgo en la prueba combinada del cribado prenatal, la edad avanzada de la madre (gestante), o tener una historia familiar con alguna aneuploidía, entre otras. Las evidencias actuales muestran que no debería ser una prueba de cribado universal o de primera línea pero sí podría considerarse como una prueba de cribado contingente o de segunda línea.

No obstante, existen algunas contraindicaciones que desaconsejan el uso de esta prueba como la obtención de un resultado en la prueba de translucencia nucal $> 3,5$ mm, embarazos múltiples, o presentar una obesidad que comprometa la cantidad de fracción fetal que puede obtenerse en la sangre materna. Estar bajo un tratamiento de inmunoterapia, células madre, transfusión de sangre, o haber recibido un trasplante son otras de las contraindicaciones del NIPT.

En términos generales, esta prueba, independientemente del laboratorio que la realice sigue un mismo proceso de extracción y procesamiento. La sangre materna es almacenada en tubos EDTA, o en tubos de recogida de sangre cuando no existe un retraso mayor a 8 horas en la transferencia de la muestra. La sangre se centrifuga y el ADN fetal

se extrae del plasma utilizando diferentes tecnologías dependiendo del laboratorio que realice el proceso. Cualquier plasma restante y los gránulos de las células de la sangre se almacenan a -80°C con fines de control de calidad y análisis hasta conocer los resultados definitivos. Bibliotecas de pacientes agrupados se preparan y someten al análisis bioinformático según la tecnología empleada por el laboratorio. Estas muestras son almacenadas a -20°C hasta que el resultado definitivo de la prueba esté disponible por si se requiere la repetición de la prueba [10].

Las empresas que ofrecen el NIPT utilizan diversas tecnologías para analizar el ADN fetal. Algunas detectan cantidades relativas más altas de ADN en un feto con aneuploidías mediante la comparación con un cromosoma de referencia, determinando si existe normalidad y observando si se muestra una mayor o menor cantidad de la esperada en secuencias particulares de ADN encontradas en ciertos cromosomas. Otras empresas secuencian y analizan los polimorfismos de un solo nucleótido para diferenciar entre genotipos maternos y fetales.

Entre los métodos utilizados para secuenciar el ADN encontramos el MPS (*massively parallel sequencing*), una nueva tecnología de secuenciación de ADN que ha superado varias limitaciones en la resolución de la metodología, la escalabilidad y el rendimiento frente a los tradicionales métodos de secuenciación, permitiendo el análisis de múltiples tipos de marcadores y la secuenciación de múltiples muestras de análisis genéticos. Otro método de análisis es el DANSR (*digital analysis of selected regions*), el cual permite la cuantificación simultánea de cientos de *loci* por concentración de ADN fetal dependiente de dos oligonucleótidos específicos a través de un oligo para formar un molde/plantilla PCR. Este método genera resultados de manera eficiente ya que se centra en los cromosomas de mayor relevancia clínica [11]. Por último, otros tests utilizan SNP (*single nucleotide polymorphisms*). Estos polimorfismos de nucleótido único o mutaciones puntuales son los tipos más comunes de la variación genética que determinan una parte importante de la diversidad del fenotipo entre los individuos. Mutaciones puntuales cambian la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada y por tanto los SPN están involucrados en las características de un individuo [12].

En España el NIPT está disponible desde 2012 en clínicas y laboratorios privados. En la actualidad varios hospitales públicos (en la Comunidad de Madrid, Galicia o Cantabria, por ejemplo), hospitales privados y aseguradoras incluyen el NIPT en su cartera de servicios integrándolo en sus protocolos de cribado prenatal. En la Tabla 1 se

recogen las principales características de las pruebas no invasivas disponibles en el mercado.

| Tabla 1. Pruebas prenatales no invasivas en el mercado (Octubre 2016) | | | | |
|---|----------------------------|-------------|-----------------------|---------------|
| NIPT | Fabricante | País | Elegibilidad | Método |
| Pruebas disponibles en España | | | | |
| Baby Test Plus | Sistemas Genómicos | España | Alto riesgo | NGS |
| Harmony | Ariosa Diagnostic-Roche | EE.UU. | General y alto riesgo | TMPS (DANSR) |
| MaternitiT21 Plus | Sequenom | EE.UU. | Alto riesgo | MPSS |
| NACE | igenomics | España | General y alto riesgo | NGS |
| Neobona | Labco-Illumina | Europa | General y alto riesgo | MPSS |
| Panorama | Natera | EE.UU. | General y alto riesgo | SNP TMPS |
| Trisomin | NIMGenetics | España | Alto riesgo | NGS |
| Verifi | Verinata Health (Illumina) | EE.UU. | Alto riesgo | MPSS |
| Otras pruebas* | | | | |
| Bambni | Berry Genomics | China | General y alto riesgo | MPSS |
| IONA | Premaita | Reino Unido | General y alto riesgo | MPSS |
| NIFTY | BGI-Health | China | General y alto riesgo | MPSS |
| Prendia | Genesupport | Suiza | Alto riesgo | MPSS |
| Praenat | LifeCodexx | Alemania | Alto riesgo | MPSS |
| <p>(*) No ha sido posible confirmar el grado de acceso a todas estas tecnologías en España ni su mercado CE. No se ha podido contactar con todas las empresas.</p> <p>MPSS: Massively parallel shotgun sequencing; NGS: Next Generation Sequencing; SNP: Single nucleotide polymorphisms; TMPS: Targeted massively parallel sequencing.</p> | | | | |

II. Objetivos

Objetivos principales

- Revisar la validez de la prueba prenatal no invasiva consistente en análisis de fragmentos de ADN fetal presentes en el plasma materno (NIPT) en la detección de las trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13 en el feto.
- Revisar el coste-efectividad del NIPT como parte del cribado y diagnóstico de las trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13.
- Evaluar el coste-efectividad de la estrategia de cribado que incluye el NIPT para la detección de las trisomías 21, 18 y 13 en el feto frente a la estrategia de cribado prenatal habitual, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Objetivo secundario

- Informar sobre las dimensiones éticas, organizativas, legales y de otro tipo del NIPT con el objeto de ayudar a la toma de decisiones.

III. Metodología

III.1. Revisión sistemática de la literatura

Una revisión de la literatura preliminar no permitió identificar informes previos que incluyeran todos los dominios recomendados por EUnetHTA [13] con suficiente amplitud o calidad como para proceder a su actualización/adaptación. Esta revisión sí permitió identificar una revisión sistemática con meta-análisis de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad metodológica [8] por lo que se procedió a su actualización.

Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas original dado que no se identificó una revisión actual y que el ritmo de publicación de estudios relacionados con la tecnología podría ser considerable.

III.1.1. Validez de la prueba

III.1.1.1. Criterios de selección de estudios

Los criterios de selección de los estudios de pruebas diagnósticas fueron los siguientes:

- Tipo de participantes: Mujeres con embarazo único o múltiple que participen en un programa de cribado prenatal debido o no a la existencia de un posible riesgo de anomalía en el feto.
- Tipo de intervención (Prueba índice): Prueba prenatal (durante el periodo gestacional) para identificar trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13 (T21, T18 y T13) en el feto mediante análisis genético del ADN fetal encontrado en suero, plasma o sangre materna. Se excluyeron aquellos estudios que informaban de la cuantificación de células fetales y que utilizaban niveles elevados de ADN genómico total o marcadores epigenéticos como instrumento de cribado/diagnóstico.
- Tipo de comparadores (Prueba estándar de referencia): Pruebas invasivas para el diagnóstico prenatal como amniocentesis, BVC, cordocentesis, estudio anatómico-patológico del feto después del

aborto, evaluación postnatal de fenotipo. El análisis de la muestra fetal debía realizarse mediante métodos habituales como determinación del cariotipo, FISH o QF-PCR.

- Tipo de medidas de resultados: Para ser incluidos los estudios tenían que informar de la sensibilidad y la especificidad de la prueba, o al menos informar de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos, de modo que se pudiera estimar la sensibilidad y la especificidad. Por lo tanto todas las mujeres deben recibir tanto el NIPT como el estándar de referencia independientemente del resultado obtenido en uno u otro.
- Tipo de estudios: Se incluyeron trabajos originales completos publicados con todo tipo de diseño. Se excluyeron casos y controles de menos de 15 casos y estudios de cohorte de menos de 50 mujeres embarazadas.
- Tipo de publicación e idioma de la publicación: Se incluyeron estudios publicados en inglés o español. Se excluyeron protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión o editoriales.

Se seleccionaron revisiones sistemáticas similares a la presente en las que se analizaban al menos dos de las tres trisomías con un doble objetivo: 1) identificar estudios que potencialmente pudieran cumplir con los criterios de inclusión de esta revisión sistemática, y 2) comparar sus resultados con los obtenidos en esta revisión. Se excluyeron, por tanto, los siguientes diseños: revisiones no sistemáticas, editoriales, casos aislados, estudios ecológicos y cualitativos, resúmenes de congresos.

III.1.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Dado que hay una revisión sistemática con meta-análisis reciente y de alta calidad metodológica [8], se replicó la misma estrategia de búsqueda utilizada en esa revisión. Se realizaron búsqueda en las bases de datos MEDLINE y PreMEDLINE, EMBASE y Cochrane Library (DARE, HTA, NHS EED), desde enero de 2006 en adelante (al ser una tecnología reciente es suficiente con revisar los últimos 10 años), sin restricción de idioma aplicado en la búsqueda (véase estrategias en Anexo 1). También se creó un sistema de alertas para identificar estudios incorporados a las bases de datos con posterioridad a la realización de la búsqueda y con

anterioridad a la publicación definitiva de este informe, se realizó una búsqueda manual en los listados bibliográficos de los artículos incluidos y de las revisiones sistemáticas identificadas. Se previó el contacto con los autores de los estudios cuando se considerara necesario.

III.1.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisores 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 fueron analizados de forma independiente por dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La evaluación de sesgos fue realizada de forma independiente por dos revisores; las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

Los sesgos fueron evaluados mediante el instrumento QUADAS-2 [14], instrumento específico para la valoración de la calidad metodológica de estudios de pruebas diagnósticas. Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas con el AMSTAR [15].

III.1.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Se diseñó una hoja de extracción de datos (en formato Excel) de los artículos incluidos en la revisión de estudios de pruebas diagnósticas que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de estudio, duración del estudio, características de la prueba en estudio y de la prueba de referencia, características de la población), y con los resultados del

estudio (casos detectados, validez de la prueba, cociente de probabilidad positivo y negativo, valores predictivos, etc.)

III.1.1.6. 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 T21, T18 y T13, de forma global y atendiendo a subgrupos dependiendo de las siguientes características: tipo de tecnología, tipo de embarazo (gemelar o único), nivel de riesgo de trisomía según cribado combinado, trimestre, y tipo de diseño (cohortes o no). También se realizó una síntesis cuantitativa o meta-análisis.

Tras comprobar la homogeneidad metodológica en los estudios incluidos y con el fin de realizar los meta-análisis del rendimiento de la prueba para la detección de las trisomías 21, 18 y 13, se extrajeron los valores de sensibilidad y especificidad informados en cada estudio o se estimaron a partir de los datos a los que se tuvo acceso en cada caso. Se escogieron los valores de sensibilidad y especificidad para realizar el meta-análisis y no los valores predictivos, dado que estos últimos dependen de la prevalencia de la condición que se esté estudiando y podría existir demasiada variabilidad de estudio a estudio. Se especificaron a priori las siguientes variables confusoras para un potencial análisis de subgrupos: mujeres en el primer trimestre (que se dicotomizó, 100% vs <100%); riesgo del gestante de padecer alteraciones cromosómicas (alto, moderado y bajo) y tipo de test empleado para la secuenciación del ADN.

Se realizaron los meta-análisis sobre el rendimiento del NIPT para la detección de cada trisomía en estudio siguiendo un modelo de efectos aleatorios bivalente, tal y como recomienda *The Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group* [16], que parte de la asunción de que los *logit* de sensibilidad y especificidad siguen una distribución normal bivalente. Este modelo tiene la ventaja sobre un meta-análisis univariante de que contempla la eventual correlación entre sensibilidad y especificidad, modeliza la distinta precisión con la que han sido estimados ambos índices e incorpora una fuente de heterogeneidad adicional debida a la varianza entre estudios [17]. En los casos en los que alguno de los estudios incluidos no presentó ningún caso verdadero positivo y ningún falso negativo se aplicó la corrección por continuidad, dado que la exclusión de los estudios podría dar lugar a resultados sesgados. Posteriormente, se llevaron a cabo una serie de análisis de

sensibilidad para comprobar la robustez de los resultados. Se excluyeron todos los estudios con cero casos verdadero positivo y falso negativo.

La heterogeneidad estadística en los resultados del meta-análisis fue evaluada gráficamente presentando la sensibilidad y especificidad de cada estudio en un *forest plot* o diagrama de bosque, así como mediante el test estadístico de heterogeneidad de la I² de Higgins *et al.* [18] para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar.

El sesgo de publicación fue evaluado mediante el gráfico de asimetría de Deeks [19] y se consideró un nivel de significación del 0,05 a partir del cual sospechamos de la existencia de sesgo de publicación.

El meta-análisis se realizó con ayuda de los comandos de usuario *metandi* [20] y *midas* [21] del programa estadístico Stata/MP 14 para Windows.

III.1.2. Coste-efectividad

III.1.2.1. Criterios de selección de estudios

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

- Tipo de participantes: Mujeres con embarazo único o múltiple que participen en un programa de cribado prenatal debido o no a la existencia de un posible riesgo de anomalía en el feto.
- Tipo de intervención: La intervención a evaluar tenía que consistir en una estrategia de cribado que incluya el NIPT con el objetivo de identificar T21, T18 y T13 en el feto mediante análisis genético del ADN fetal encontrado en suero, plasma o sangre materna.
- Tipo de comparadores: El comparador tenía que consistir en alguna estrategia de cribado en la que no se incluye NIPT como el cribado combinado de primer trimestre o cribado de segundo trimestre (estrategia habitual). El cribado combinado consiste en el uso de marcadores serológicos y ecográficos, y posteriormente pruebas invasivas para confirmar el diagnóstico. También se incluye como posible comparador la alternativa no cribado.

- Tipo de medidas de resultado: Los estudios tenían que informar de casos detectados como medida de efectividad y del coste de cada alternativa en comparación o de los valores de las RCEI.
- Tipo de estudios: Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir, aquellas en las que se comparan tanto costes como resultados de al menos dos alternativas. Se incluyeron tanto evaluaciones económicas desarrolladas en paralelo a estudios primarios (ensayos clínicos por ejemplo) como modelos económicos. Se incluyeron evaluaciones abordadas desde distintos tipos de análisis, esto es, análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste-consecuencia (ACC) y análisis de minimización de costes (AMC). Por lo tanto, se excluyeron evaluaciones económicas parciales.
- Tipo de publicación e idioma de la publicación: Se incluyeron estudios publicados en inglés o español. Se excluyeron protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión o editoriales.

III.1.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

No se llevó a cabo una búsqueda específica de evaluaciones económicas ya que la búsqueda definida para identificar estudios de pruebas diagnósticas fue diseñada sin restricciones de tal forma que permitía encontrar las evaluaciones económicas. Véase apartado previo para más detalle.

III.1.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de evaluaciones económicas se realizó, al igual que en la revisión sistemática de estudios de pruebas diagnósticas, por dos revisores de forma independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. Al menos dos de los tres revisores eran economistas.

III.1.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica y de la transferibilidad

La valoración de la calidad fue realizada de forma independiente por dos

revisores; las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las evaluaciones económicas fueron evaluadas con ayuda de la lista de comprobación de López Bastida *et al.* [22]. Con el fin de determinar la posibilidad de adaptar alguna de las evaluaciones económicas identificadas al contexto español, se valoró la transferibilidad de dichos estudios mediante el instrumento diseñado para tal fin por EUnetHTA [23] (véase Anexo 2).

III.1.2.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La hoja diseñada en Excel 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, 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, ratio coste-efectividad incremental, resultados del análisis de sensibilidad).

III.1.2.6. Síntesis de los datos

La síntesis de los estudios de coste-efectividad es únicamente narrativa. Los costes de cada alternativa y los ratios se presentan en unidades monetarias originales, así como la conversión a euros de España de 2015 mediante el CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter [24,25].

III.2. Análisis económico

III.2.1. Evaluación económica

III.2.1.1. Descripción del modelo

Se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon resultados diagnósticos y costes de dos estrategias de cribado prenatal,

la estrategia habitual frente a otra estrategia en la que se incluye el NIPT como prueba de cribado de segunda línea, es decir, en casos seleccionados. Se descartó incorporar como estrategia aquella en la que NIPT es prueba de cribado de primera línea ya que los resultados de los estudios científicos son escasos y poco concluyentes y las guías no recomiendan que en este momento se utilice NIPT en todos los embarazos independientemente del riesgo debido a la alta probabilidad de falsos positivos en embarazos de bajo riesgo.

Con la ayuda de un panel de 4 expertos y de la guía “Práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías” [26] se describieron las características básicas del cribado prenatal de trisomías implementado en la actualidad en España. Con el objetivo de seleccionar la población de algo riesgo, en la actualidad el cribado prenatal comprende la realización de las pruebas bioquímicas Fracción β libre de la gonadotropina coriónica (Beta-hCG) y Proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), y ecográficas en mujeres que entran en el programa de cribado prenatal durante el primer trimestre de embarazo. Las mujeres que entran en el programa durante el segundo trimestre se realizan las pruebas Beta-hCG y Alfafetoproteína (AFP). A estos cribados se les llama cribado combinado de primer trimestre o cribado de segundo trimestre. Cuando con estas pruebas se obtiene un riesgo de trisomía elevado se indica una prueba invasiva, amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriales para tomar muestras “fetales” que serán analizadas en laboratorio mediante cariotipo u otras pruebas genéticas con el fin de determinar el diagnóstico definitivo.

Con la ayuda del panel y en vista de los resultados de las revisiones sistemáticas más actuales se determinó cuál sería la estrategia alternativa en la que se incluiría el NIPT. Se incluye NIPT como una posible prueba en el caso de que exista riesgo alto de trisomía en el feto, es decir, riesgo fundado o alta sospecha de la existencia de trisomías en el feto. Es decir, no en todas las mujeres, sino en aquellas que hayan presentado un riesgo superior al establecido como resultado del cribado combinado. Solo a aquellas mujeres con resultado positivo con NIPT se les ofrecerá la prueba invasiva. En una parte de estas mujeres el resultado del cribado combinado será tan elevado, indicando anomalía muy grave, que hará innecesaria la realización del NIPT.

Se construyó un árbol de decisión (Figura 1) donde se representó el proceso diagnóstico durante un horizonte temporal equivalente a la duración de la gestación que llega a término, es decir, 9 meses o hasta el parto. Dada la naturaleza del problema, que incluye toma de decisiones sobre pruebas y decisiones posteriores en un periodo de tiempo de corto

plazo, se optó por un árbol de decisión para su representación y resolución. Habida cuenta de la incertidumbre debida a la falta de información en la literatura científica, 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/revisores externos. Del primer y principal nodo de decisión parten 2 ramas, una por cada estrategia de cribado. La rama superior ("Cribado habitual") representa la práctica habitual para el cribado prenatal, mientras que la rama inferior ("Cribado con NIPT") representa el mismo cribado que la rama superior pero incorporando NIPT como prueba contingente para aquellas mujeres que tras realizarse la prueba combinada hayan obtenido un riesgo de trisomía para el feto superior al considerado de alto riesgo según han establecido las guías clínicas.

El análisis se realizó para una cohorte hipotética de 100.000 mujeres embarazadas con embarazo único y que entran en el cribado en primer o segundo trimestre. Se excluyen los embarazos gemelares y múltiples dadas las deficiencias técnicas actuales del NIPT que desaconsejan su uso en estos casos. El análisis se realiza desde la perspectiva del SNS por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios cubiertos por el SNS en España (coste de pruebas invasivas y no invasivas, coste de pruebas de laboratorio, coste de visitas a matronas y especialistas, coste de complicaciones serias, y coste de interrupción voluntaria del embarazo (IVE)). Los costes se expresaron en euros de 2016. Se realizó un análisis coste-efectividad (ACE) en el que se tomó como medida de resultado el número de diagnósticos patológicos acertados. No fue necesario descontar costes ni beneficios dado que el horizonte temporal fue de corto plazo.

Definimos diagnóstico patológico como aquel en el que se detectó trisomía en el cromosoma 21, 13 o 18, confirmado mediante el análisis del cariotipo de las muestras obtenidas mediante prueba invasiva y/o resultados posteriores (análisis de muestras fetales, tras nacimiento o fenotipo de nacido). Realizamos por separado un modelo para cada trisomía debido a que varios parámetros son distintos dependiendo de la trisomía (prevalencia, sensibilidad o especificidad de las pruebas). No obstante, al tratarse de la misma prueba de cribado los resultados se muestran conjuntamente y por separado para cada trisomía.

La elección del número de diagnósticos patológicos como medida de resultado se debe a que esta es la medida de resultado de los programas de cribado y diagnóstico prenatales. Puede considerarse una medida de resultado intermedia pero se ha preferido utilizar esta medida puesto que medidas a más largo plazo como los años de vida o los años

de vida ajustados por calidad 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 del embarazo condicionadas por el contexto).

Los valores de los parámetros fundamentales, sensibilidad y especificidad, provienen de los resultados del meta-análisis realizado en el presente informe para población de alto riesgo.

Complementariamente se valoraron otras medidas de resultado como pérdidas fetales involuntarias asociadas a pruebas invasivas.

Se combinaron los resultados estimados de costes y efectividad de las alternativas de cribado estudiadas mediante la ratio coste-efectividad incremental (RCEI). De forma genérica se representa de la siguiente manera [27].

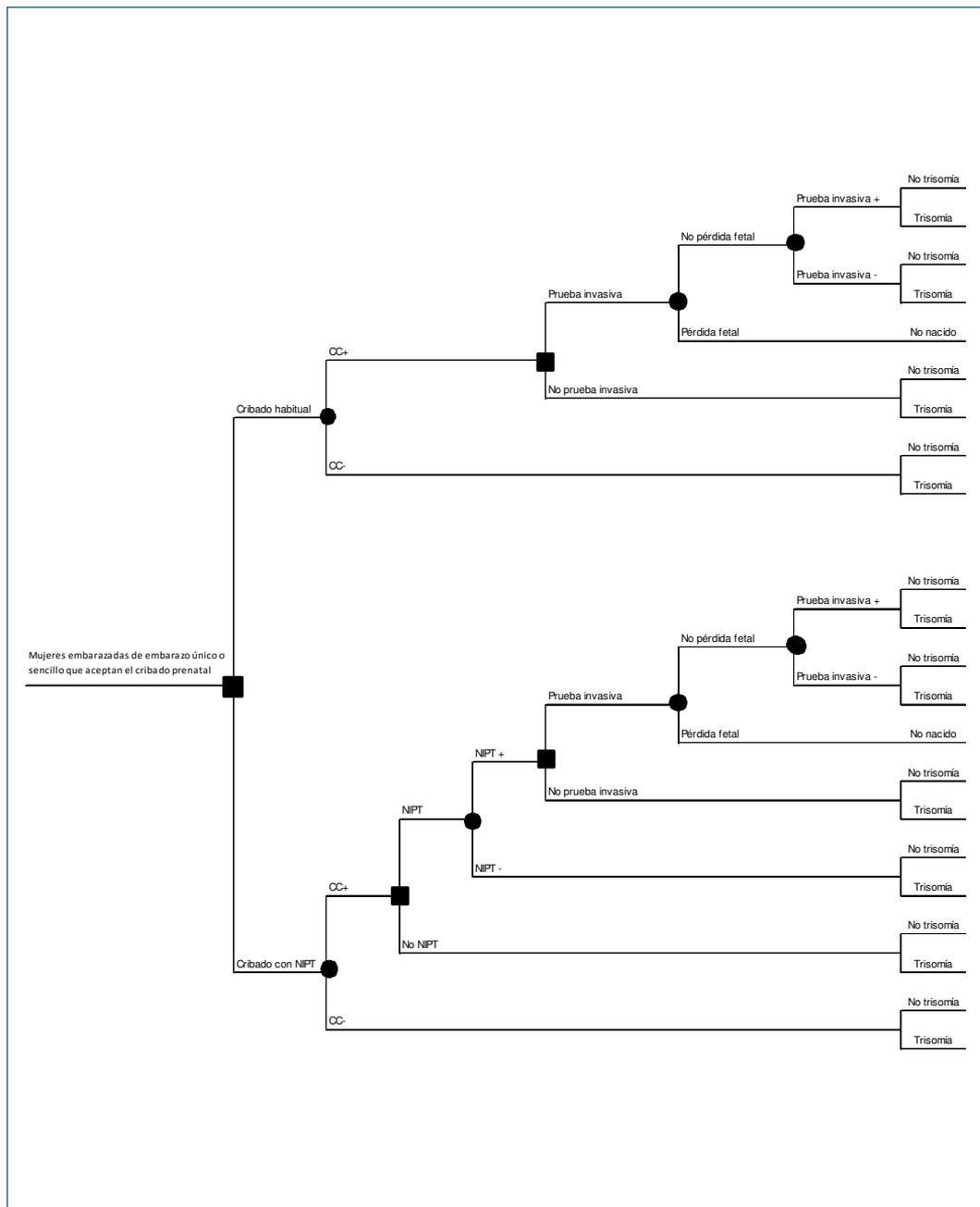
Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental

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

Esta ratio indica el coste por caso correctamente diagnosticado adicional, donde C representa el coste, E la efectividad (o capacidad diagnóstica), y A y B las dos estrategias en comparación. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico sobre los parámetros en los que había incertidumbre y un análisis de sensibilidad probabilístico. De ambos se dan detalles en el apartado correspondiente. Los análisis se realizaron con el programa informático Microsoft Excel 2013.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida *et al.* 2010 [22] y las recomendaciones metodológicas estándares [28].

Figura 1. Árbol de decisión



III.2.1.2. 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 y multivariantes. Se variaron los valores de los parámetros clave o con más incertidumbre (precio del NIPT, sensibilidad y especificidad del NIPT, entre otros) tomando datos extremos basados en supuestos a partir de la consulta con expertos y otras fuentes. Los valores utilizados pueden verse en el apartado de resultados.

Dadas las desventajas del análisis de sensibilidad determinístico, 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 y las utilidades. En el caso de las probabilidades, alfa y beta representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento. Los valores de los parámetros utilizados en las funciones de distribución pueden consultarse en el apartado de Resultados. Los parámetros de las funciones de costes tomaron de media el valor del caso base y de desviación estándar $\pm 20\%$ de la media. Simulaciones de Monte Carlo de 1000 iteraciones permitieron obtener el plano coste-efectividad probabilístico.

III.2.2. Análisis de impacto presupuestario

Realizamos una estimación del impacto presupuestario de la incorporación de NIPT en el programa de cribado prenatal de trisomías en España y para cada una de las CC. AA. durante un año. Para ello estimamos el coste del programa de cribado actual, el coste de un escenario hipotético donde el programa de cribado actual es reemplazado por un programa de cribado que incorpora el NIPT como prueba contingente en mujeres embarazadas con sospecha de riesgo alto de trisomía en el feto tras realización de las pruebas del cribado combinado, y el coste incremental o impacto presupuestario neto.

Para la estimación del impacto presupuestario se asumen los siguientes supuestos:

- Se asume que el número de embarazos en España en 2014 equivale al número de partos registrados (incluyendo nacimientos y muertes fetales tardías) por el Instituto Nacional de Estadística (INE) [29]. No se han contabilizado los embarazos gemelares o múltiples (2%) dadas las limitaciones que el NIPT presenta para este tipo de casos. Tampoco se incluye, por falta de estadísticas, el número de abortos espontáneos no viables.
- Se asume una adherencia al programa de cribado prenatal del 99%. Este alto porcentaje se repite en varias fuentes de información para distintas CC. AA. en España según opinión de expertos y estadísticas locales [30].
- Se asume que el 20% de las mujeres acuden a la sanidad privada para el seguimiento de sus embarazos incluido el cribado prenatal.

El impacto bruto y el impacto neto por CC. AA. se han estimado de forma proporcional al porcentaje de partos que representa cada CC. AA. sobre el total nacional en 2014. No se realiza una estimación del impacto presupuestario plurianual, ya que se asumen que el número de embarazos en España y para cada CC. AA. se mantiene estable actualmente por lo que el impacto presupuestario sería proporcional al horizonte temporal utilizado para el análisis.

El AIP se implementa en el mismo modelo matemático donde se modeliza la evaluación económica. Para el escenario actual se utilizan los mismos valores de los parámetros del caso base de la evaluación económica. Complementariamente se estima el impacto presupuestario neto para varios escenarios en los que a) el precio del NIPT es inferior al del caso base, y b) se asumen distintos grados de cobertura del sistema sanitario público o porcentaje de embarazos seguidos en la sanidad pública. Este último supuesto implica que, aunque la población de embarazadas permanezca estable, la población de mujeres dentro de los programas de cribado prenatal del SNS aumentaría.

III.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales y organizacionales específicos relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo de EUnetHTA así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y

Prestaciones del Sistema Nacional de Salud [13,31]. El marco evaluativo de EUnetHTA que plantea un enfoque multimétodo y una aproximación axiológica que consiste en los siguientes pasos: identificar y analizar los retos éticos, sociales y organizativos de la tecnología, identificar a los actores implicados, seleccionar las preguntas relevantes para la implementación de la tecnología, realizar una búsqueda de literatura en relación a las preguntas anteriores, analizar la literatura y responder a las preguntas y resumir los aspectos más importantes. Asimismo se han utilizado las herramientas de verificación propuestas en el Core Model [13]. En el anexo se muestran las respuestas a las preguntas del listado de verificación para los posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales que deban tenerse en cuenta para el NIPT.

La identificación de los aspectos éticos, sociales, legales y organizacionales procede los artículos de la búsqueda sistemática general que trataban estas cuestiones. Se identificaron y analizaron 24 artículos por esta vía. Además, se han realizado búsquedas complementarias que añadieron 6 artículos adicionales. Cartografiados los documentos producidos por los actores interesados en la tecnología analizada pacientes, asociaciones de pacientes y sociedades científicas se incluyeron 8 documentos más.

Las perspectivas de pacientes recogidas de blogs y webs de asociaciones de pacientes estaban en gran medida recogidas por la bibliografía analiza. Se ha considerado necesario recabar las experiencias de cribado con respecto a los Síndromes de Edwards y Patau puesto que de estas condiciones se ha encontrado un volumen de información mucho menor. Por ello, se ha consultado a la Asociación Trisomía 13, Trisomía 18 y otras malformaciones genéticas que ha proporcionado la perspectiva de las mujeres y parejas que recibieron un resultado positivo del cribado prenatal mediante declaraciones por escrito [32]. Cuatro personas de la asociación han compartido sus puntos de vista sobre el proceso diagnóstico y las necesidades de información en el mismo. Con estos elementos se realizó un análisis narrativo.

III.4. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

Las recomendaciones se realizaron siguiendo la metodología GRADE [33]. Previamente fue necesario determinar cuáles serían las medidas de resultado claves que servirían para la formulación de recomendaciones. El equipo investigador acordó clasificar las medidas de resultado según

las puntuaciones medias atribuidas. Como medidas de resultado críticas o claves se señalaron: la sensibilidad (9) y la especificidad (9), y el número de pérdidas fetales debido a pruebas diagnósticas invasivas (8).

Para el establecimiento de recomendaciones no solo se tuvo en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectuó una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención, sus riesgos, su aplicabilidad en la población a tratar y, finalmente, sus costes y coste-efectividad. Las recomendaciones emitidas se clasifican en 5 grados: fuerte en contra, débil en contra, ni a favor ni en contra, débil a favor y fuerte a favor.

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología GRADE (véase Anexo 3) [33]. Para la calidad de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios, la metodología GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analiza la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el posible riesgo de sesgo de publicación.

Considerando una combinación de estos componentes, se definió la calidad como: alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación); moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado); baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Además de los factores fundamentales citados, para la estimación global de la calidad de la evidencia se tuvieron en cuenta otros factores como el número de sujetos estudiado, la fuerza de las asociaciones encontradas y el reconocimiento o no de posibles factores de confusión identificados por los evaluadores. Todos estos factores se consideran de forma acumulativa.

IV. Resultados

IV.1. Revisión sistemática

IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

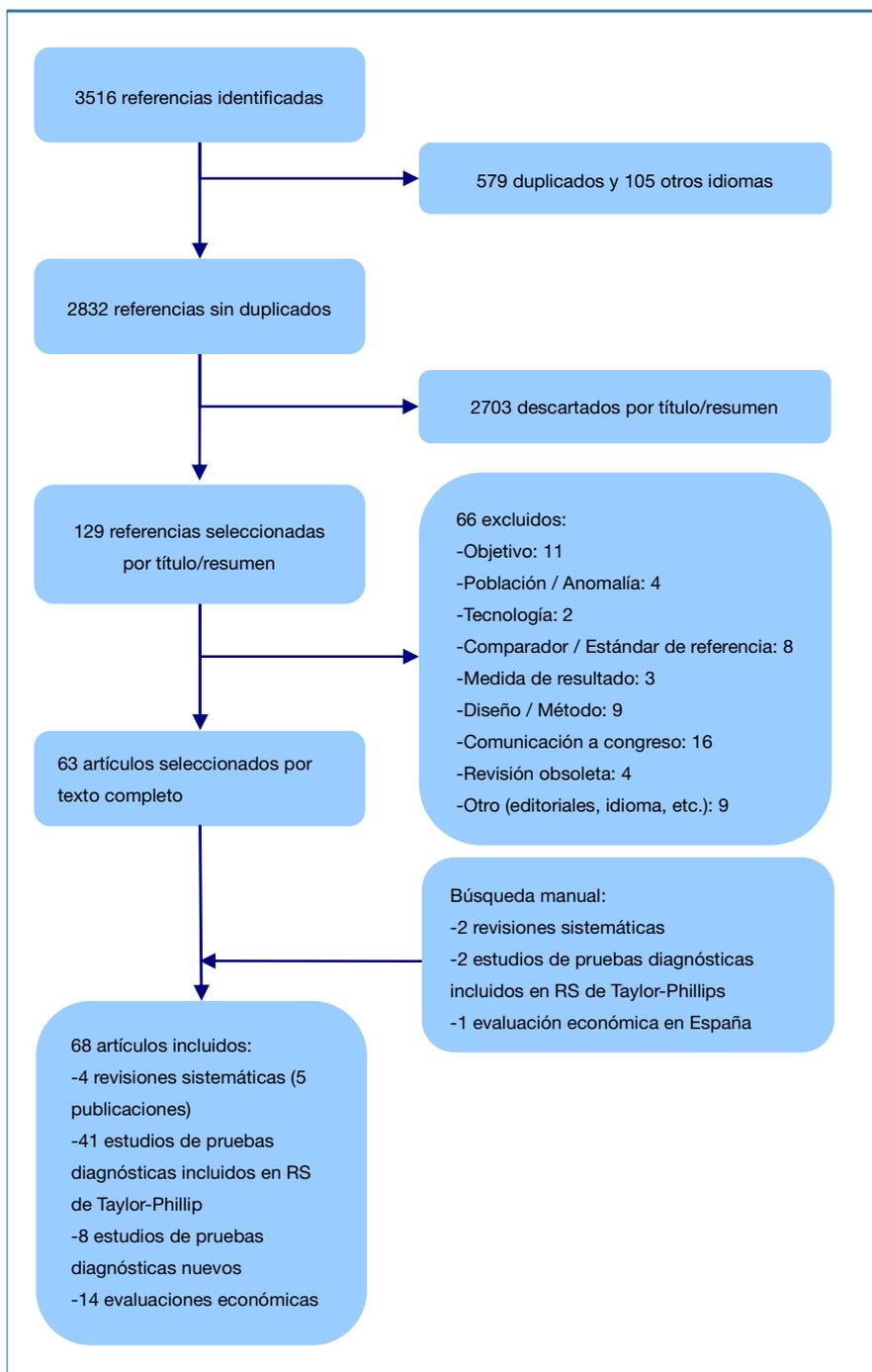
Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 3516 referencias bibliográficas, 2832 referencias una vez eliminados los duplicados (Tabla 2).

| Base de datos | Plataforma de acceso | Periodo buscado | Fecha de acceso | Nº de resultados |
|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| MEDLINE y PreMEDLINE | OvidSP | 2006-2016 | 05/02/2016 | 733 |
| EMBASE | Elsevier | 2006-2016 | 10/02/2016 | 1543 |
| Cochrane Library | Wiley Online Library | 2006-2016 | 10/02/2016 | 1240 |
| TOTAL | | | | 3516 |
| Otros idiomas | | | | 105 |
| Duplicados | | | | 579 |
| TOTAL sin duplicados | | | | 2832 |

A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 129 artículos, 66 de los cuales fueron excluidos. La búsqueda manual permitió identificar 5 estudios adicionales: dos revisiones sistemáticas recientes, incluida la revisión sistemática de Taylor-Phillips *et al.* [8], dos artículos incluidos en dicha revisión que no aparecieron en la búsqueda electrónica y una evaluación económica publicada recientemente en España [30]. En total se incluyen en esta revisión 68 artículos: tres revisiones sistemáticas (4 publicaciones puesto que una publicación es una actualización de una revisión previa), 49 estudios de pruebas diagnósticas (41 ya incluidos en la revisión de Taylor-Phillips y 8 estudios adicionales identificados durante esta revisión) y 14 evaluaciones económicas. La Figura 2 muestra las cifras de referencias bibliográficas y artículos seleccionados, incluidos y excluidos a lo largo del proceso. Los detalles de los motivos de exclusión pueden solicitarse a los autores de este informe. A continuación se

presentan los resultados en tres apartados: un primer apartado con el análisis de los estudios secundarios encontrados (revisiones sistemáticas); un segundo apartado con el análisis de la validez de la prueba a partir de los estudios primarios de pruebas diagnósticas identificados (incluyendo los resultados de los meta-análisis); y un último apartado informando sobre la literatura identificada sobre el coste-efectividad del NIPT para la detección de T21, T18 y T13.

Figura 2. Proceso de selección de estudios



IV.1.2. Validez de la prueba

IV.1.2.1. Estudios secundarios

Durante el proceso de revisión se identificaron 4 revisiones sistemáticas sobre el NIPT [7,8,34-36]. Las características principales de estas revisiones se recogen en la Tabla 3. La calidad metodológica valorada mediante el instrumento AMSTAR se recoge en el Anexo 5. A continuación describimos su calidad metodológica y los resultados a los que llegan.

La calidad metodológica de la revisión sistemática incluida en el informe de la *Blue Cross* [34] no es valorada positivamente en todos sus ítems dado que no se detallan lo suficiente algunas de sus características. En concreto, no se aporta información sobre la existencia de un protocolo definido previamente, no se informa si el proceso de selección y extracción de datos se realizó por pares ni se proporciona un listado de estudios excluidos. La revisión realizada por Gil *et al.* [7] cumple con algunos criterios adicionales de calidad por lo que es mejor valorada que la anterior. Gil *et al.* tampoco informan de la existencia de un protocolo, ni informan explícitamente del proceso de extracción de datos. Aunque sí informan del procedimiento de selección por pares, los criterios de selección no se presentan muy detalladamente. Sobre la búsqueda se aportan términos y fechas pero no una estrategia de búsqueda completa. Una de las principales críticas que autores de meta-análisis posteriores han hecho del análisis de Gil *et al.* es el haber realizado análisis univariados, sintetizando por separado la sensibilidad y la especificidad. La revisión de Mackie *et al.* [36], aunque realiza análisis bivariado, a diferencia de Gil *et al.*, adolece de algunas limitaciones como la ausencia de extracción por pares de todos los datos, o cierta falta de transparencia al no informar de los estudios excluidos, no valorar el sesgo de publicación o no informar detalladamente de la valoración de la calidad de los estudios individuales. Por último, la revisión sistemática de Taylor-Phillips *et al.* [8], además de ser la más actual y realizar análisis bivariados, es también de alta calidad metodológica al cumplir con todos los criterios valorados en el AMSTAR. Tanto Mackie *et al.* como Taylor-Phillips *et al.* registraron sus revisiones sistemáticas en la base de datos PROSPERO.

El informe de la *Blue Cross* [34] perseguía responder a 3 preguntas: validez analítica, validez clínica medida a través de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, y utilidad clínica (casos detectados y casos perdidos para el caso de NIPT positivos seguidos de prueba invasiva) de las T13 y T18. Con respecto a la primera pregunta, no encontraron evidencia directa de la validez analítica por lo que sintetizan

la tasa de muestras con resultados indeterminados de los otros estudios identificados. Esta tasa varía de 1% a 13% aunque no es uniformemente informada, entre otros motivos, porque los laboratorios siguen distintos procedimientos por ejemplo para el control de la calidad [34].

Con respecto a la validez clínica (Tabla 4), esta revisión identificó 18 estudios que evaluaban la T13, 15 estudios con mujeres con embarazo de alto riesgo y 3 estudios con embarazos de riesgo medio; y 22 estudios que evaluaban la T18, 16 estudios con mujeres con alto riesgo y 6 estudios con mujeres de riesgo medio. Los autores solo incluyeron en el meta-análisis los estudios con 5 casos o más. Esta condición descartó la mayoría de los estudios con población de riesgo medio. Sin embargo, dicen, el efecto sobre los resultados es pequeño. La tasa de detección de T13 varía de 76% a 92% y la tasa de detección de T18 varía de 91% a 97%. La especificidad para ambas trisomías es cercana a 100%. Las probabilidades post-test estimadas para T13 y T18 muestran que un resultado positivo requeriría analizar mediante cariotipo para confirmar o descartar la presencia de T13 y T18. Mientras, un resultado negativo refleja una baja probabilidad de presencia de aneuploidía, por lo que previene la necesidad de diagnosticar con cariotipo [34].

Con respecto a la tercera pregunta, los autores del informe construyeron un modelo de decisión simple para comparar la tasa de detección de T18 y T13 con NIPT con las tasas obtenidas mediante pruebas estándar [34]. Este modelo no incluye costes por lo que no es incluido en nuestra revisión de evaluaciones económicas.

Gil *et al.* publicaron en 2014 un meta-análisis que en 2015 actualizan [7,35]. A continuación se informa de los resultados obtenidos en el segundo meta-análisis [7].

Un total de 18 estudios analizaron la validez de NIPT para identificar T13. Estos 18 estudios suman 139 casos de T13 y 18.059 embarazos únicos sin T13. La tasa de detección varía de 40% a 100% y la tasa de FP varía de 0% a 1,14%. El meta-análisis estimó una tasa de detección de 91,0% (IC 95%: 85,0%-95,6%) y una tasa de FP de 0,13% (IC 95%: 0,05%-0,26%) [7].

Un total de 21 estudios analizaron la validez de NIPT para identificar T18. Estos 21 estudios suman 389 casos de T18 y 21.306 embarazos únicos sin T18. La tasa de detección varía de 90% a 100% y la tasa de FP varía de 0% a 1,98%. El meta-análisis estimó una tasa de detección de 96,3% (IC 95%: 94,3%-97,9%) y una tasa de FP de 0,13% (IC 95%: 0,07%-0,20%) [7].

Un total de 24 estudios analizaron la validez de NIPT para identificar T21. Estos 24 estudios suman 1051 casos de T21 y 21.608 embarazos

únicos sin T21. La tasa de detección varía de 94,4% a 100% y la tasa de FP varía de 0% a 2,05%. El meta-análisis estimó una tasa de detección de 99,2% (IC 95%: 98,5%-99,6%) y una tasa de FP de 0,09% (IC 95%: 0,05%-0,14%) [7].

Esta revisión también informa con más detalle de los 4 estudios incluidos (que analizaban la existencia de trisomías) que comparaban el rendimiento del cribado con NIPT con los métodos de cribado tradicionales [7].

Los resultados obtenidos permiten a los autores de esta revisión sistemática concluir que NIPT en embarazos únicos es superior a otros métodos para el cribado de la T21 [7]. Las tasas de detección para T18 y T13 son menores aunque sospechen incluso que están sobreestimadas. Concluyen, por último, que expandir la indicación de NIPT a las T18 y T13 (y ACS) aumentaría 8 veces la tasa de FP acumulada (de 0,09% a 0,72%) [7].

Taylor-Phillips *et al.* publican en 2016 la revisión sistemática más actual y completa hasta la fecha [8]. Dada su actualidad y calidad metodológica en el momento de comenzar esta revisión sistemática fue elegida para ser actualizada para este informe, por lo tanto, los métodos seguidos en esa revisión (estrategia de búsqueda, criterios de selección, instrumento de valoración de la calidad metodológica) son similares a los seguidos para nuestra revisión sistemática. Hasta 2015 (incluyendo el primer trimestre) estos autores identificaron e incluyeron en su revisión un total de 41 estudios, donde 40 analizaban la detección de T21, 36 analizaban T18 y 30 analizaban T13. Estos autores encontraron alta probabilidad de sesgo de publicación mediante el análisis de la significación de los coeficientes en el test de asimetría de Deeks: $p=0,0001$ para T18 y T21, $p=0,045$ para T13.

Para la T21 la sensibilidad se estimó en 99,3% (98,9%-99,6%) y la especificidad se estimó en 99,9% (99,9%-100%) (40 estudios). Para la T18 la sensibilidad se estimó en 97,4% (95,8%-98,4%) y la especificidad se estimó en 99,9% (99,9%-100%) (33 estudios). Para la T13 la sensibilidad se estimó en 97,4% (86,1%-96,6%) y la especificidad se estimó en más de 99,9% (99,9%-100%) (24 estudios) [8].

Según el análisis de subgrupos las estimaciones de sensibilidad son menores para estudios de cohorte con muestreo consecutivo en comparación con el resto de estudios los cuales tienen mayor probabilidad de sufrir sesgo de espectro. No se encontraron diferencias importantes según el tipo de análisis (DANSR, MPSS, SNP) o según el año de publicación. En poblaciones con embarazos de alto riesgo (definido de diversas formas) la sensibilidad estimada es mayor que en

población general. La sensibilidad es menor en estudios que incluyeron solo a mujeres en el primer trimestre de embarazo en comparación con estudios en los que se incluyeron mujeres con embarazo más avanzado. Las variaciones por subgrupos con respecto al meta-análisis para todos los estudios son siempre mayores para T13 que para T18 [8].

La tasa de fallo analítico varía de 0% a 12,7%; y entre los embarazos en los que se repitió la muestra el fallo es de 13,9%. Los resultados indeterminados por su parte varían de 0% a 11,1%. Algunos estudios apuntan a que la tasa de fallo es mayor cuando la edad gestacional es menor y en embarazos trisómicos. Cuando se incluyen los resultados fallidos en el meta-análisis (en un análisis de intención de diagnosticar), la sensibilidad disminuye en un 1,7% en T21, 1,6% en T18 y 7,1% en T13. Por este motivo los autores concluyen que excluir los resultados fallidos podría estar sobreestimando la validez de la prueba. El análisis por subgrupos cuando se incluyen los resultados fallidos confirma esta conclusión [8].

Con estos resultados los autores concluyen que la validez de NIPT es muy buena pero no es perfecta [8]. Los resultados son mejores en población con alto riesgo y en embarazos en el segundo y tercer trimestre. Se debe tener en cuenta la menor sensibilidad de NIPT en población general que participa en el cribado en el primer trimestre. Recomiendan que NIPT no sea considerada como una prueba diagnóstica y que ante un resultado positivo con NIPT se realice amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales para confirmar el diagnóstico de trisomía [8].

Con posterioridad a la publicación de Taylor-Phillips *et al.*, en mayo de 2016, fue publicada una revisión sistemática con meta-análisis por Mackie *et al.* [36]. Esta revisión incluye un mayor número de estudios (117) aunque solo 71 analizaban la detección de las trisomías 21, 18 y 13. Un total de 31 estudios analizaron la validez del NIPT para identificar T21 en los que se recogen 148.344 casos. El meta-análisis estimó una sensibilidad de 0,994 (IC 95%: 0,983–0,998) y una especificidad de 0,999 (IC 95%: 0,999–1,000). El tipo de NIPT y el riesgo de la población no tuvieron ningún efecto significativo sobre los resultados de T21. Se analizaron 24 estudios para T18 con 146.940 casos. El meta-análisis estimó una sensibilidad de 0,977 (IC 95%: 0,952–0,989) y una especificidad de 0,999 (IC 95%: 0,998–1,00). Por último, un total de 16 estudios fueron analizados para T13 sumando 134.691 casos determinando a través del meta-análisis una sensibilidad de 0,906 (IC 95%: 0,823–0,958) y una especificidad de 1,00 (IC 95%: 0,999–1,00). Todos los casos recogidos en Mackie 2016 se han limitado a embarazos únicos por lo que se han podido determinar unos niveles de sensibilidad

y especificidad superiores a otros estudios. Este autor afirma tras su estudio que hay un cuerpo de evidencia suficiente en la exactitud y la reproducibilidad del NIPT para permitir su introducción en la práctica clínica habitual en el Reino Unido [36].

Tabla 3. Características principales de las revisiones sistemáticas más actuales

| Estudio | Objetivo | Fuentes y Estrategia | Criterios de selección | Valoración de la calidad y síntesis |
|-----------------|---|---|---|---|
| Blue Cross 2014 | Determinar si las pruebas basadas en secuenciación de ADN para la detección de T13, T18 y ACS mediante ADN fetal libre mejora los resultados en salud netos en comparación con la estrategia de cribado tradicional basada en la combinación de análisis serológicos y ecografía. | -PubMed y EMBASE en abril de 2014 (actualizado junio 2014). -Restricción temporal: desde 2009 -Restricción de idioma: solo inglés. -Explicitan estrategias de búsqueda. | Población: Mujeres embarazadas en cribado para T13, T18 o ACS Tecnologías: Cribado basado en NIPT mediante ADN fetal libre en plasma (mediante secuenciación disponible en la clínica y con medidas de control de calidad de laboratorio) frente a análisis de cariotipo (FISH si el cariotipo no es posible en casos individuales) o fenotipo al nacimiento. Diseños: No explícito Medidas de resultado: Sensibilidad y especificidad o suficiente información para calcular esos parámetros. | Calidad medida mediante QUADAS-2 Síntesis narrativa y cuantitativa FN, FP, CPN, CPP. |

Tabla 3. Características principales de las revisiones sistemáticas más actuales

| Estudio | Objetivo | Fuentes y Estrategia | Criterios de selección | Valoración de la calidad y síntesis |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| Gil 2015 [actualiza Gil 2014] | Revisar los hallazgos de la validación clínica o estudios de implementación del NIPT en el cribado de las aneuploidías y explora el potencial uso de este método en la clínica práctica. | -PubMed, EMBASE, The Cochrane Library. -Restricción temporal: entre enero 2011 y enero de 2015 (conjunto de revisión y actualización). -Restricción de idioma: ninguna en Gil 2014; solo inglés en Gil 2015. -Se citan algunos términos de la búsqueda. | Población: No explícito Tecnologías: NIPT como parte del cribado de aneuploidías Diseños: No explícito, aunque se excluyeron los estudios en los que los que se conocía el resultado del cariotipo o del embarazo en el momento de realizar el análisis. Los estudios tenían que informar de datos de resultados del embarazo en al menos el 85% de la población. Medidas de resultado: No explícito. | Calidad medida mediante QUADAS-2 Síntesis narrativa y cuantitativa de tasa de detección y tasa de FP. |

Tabla 3. Características principales de las revisiones sistemáticas más actuales

| Estudio | Objetivo | Fuentes y Estrategia | Criterios de selección | Valoración de la calidad y síntesis |
|---|---|---|--|--|
| Mackie 2016 PROSPERO CRD42014007174 | Determinar la precisión del NIPT basado en ADN fetal libre para todas las condiciones y evaluar la influencia de otros factores en el rendimiento de la prueba. | -MEDLINE, EMBASE, CINAHL, The Cochrane Library. -Restricción temporal: desde 1997 hasta abril 2015. -Restricción de idioma: ninguna. - Se citan algunos términos de búsqueda y se presenta la estrategia en una base de datos. | Población: Mujeres con embarazo único en cualquier trimestre y cualquier nivel de riesgo. Tecnologías: NIPT utilizando ADN fetal libre en sangre materna. Como estándar de referencia: análisis de cariotipo, resultado postnatal (muestra de sangre o fenotipo). Diseños: Estudios de cohortes. Se excluyeron casos y controles y series de casos con menos de 5 participantes. Medidas de resultado: Diagnostic accuracy (sensibilidad, especificidad) para varias condiciones no determinadas según protocolo (aunque T21, T18 y T13 se encuentran entre ellas). | Calidad evaluada mediante QUADAS-2 Síntesis narrativa y cuantitativa de sensibilidad, especificidad, CPP, CPN |

Tabla 3. Características principales de las revisiones sistemáticas más actuales

| Estudio | Objetivo | Fuentes y Estrategia | Criterios de selección | Valoración de la calidad y síntesis |
|--|---|---|--|---|
| Taylor-Phillips 2016 PROSPERO CRD42014014947 | Sintetizar la accuracy de NIPT para la detección de T21, T18 y T13 en embarazos en el primer trimestre, con el fin de informar al UK National Screening Committee sobre la introducción de este test en el cribado actual de anomalías fetales en el Reino Unido. | -PubMed, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, The Cochrane Library. -Restricción temporal: entre enero 1997 y febrero 2015 (con alertas hasta 1/4/2015). -Restricción de idioma: solo inglés. -Se aportan las estrategias completas. | Población: Mujeres embarazadas en cualquier trimestre para la detección de T21, T18 o T13 en el feto. Tecnologías: NIPT utilizando ADN fetal libre derivado de sangre materna (suero, plasma, sangre completa). Como estándar de referencia: Verificación genética por medio de amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, cordocentesis, examen patológico del feto después del aborto, evaluación postnatal de fenotipo. Diseños: Todo tipo de diseño. Se excluyeron casos y controles de menos de 15 casos y estudios de cohorte con menos de 50 mujeres embarazadas. Medidas de resultado: Cualquier medida sobre <i>accuracy</i> de la prueba o tasas de fallo del test o resultados indeterminados. Se excluyeron aquellos estudios que no permitieron estimar la tabla 2x2 completa. | Calidad medida mediante QUADAS-2 Síntesis narrativa y cuantitativa de sensibilidad y especificidad, incluido análisis por subgrupos. |

ACS: Anomalías en los cromosomas sexuales; ADN: Ácido desoxirribonucleico; FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; CPN: Cociente de probabilidad negativo; CPP: Cociente de probabilidad positivo; T13: Trisomía en el cromosoma 13 (Síndrome de Patau); T18: Trisomía en el cromosoma 18 (Síndrome de Edwards); T21: Trisomía en el cromosoma 21 (Síndrome de Down)

Tabla 4. Resultados del meta-análisis del informe de Blue Cross 2014

| Aneuploidía | Número de estudios | Casos / Normal | Sensibilidad | | | Especificidad | | |
|-------------|---------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------------|---------------|--------------------------|---------------------------------|
| | | | FN | Pooled Estimate (95% CI) | I2, % | FP | Pooled Estimate (95% CI) | I2, % |
| T13 | 7 | 95 / 8 724 | 8 | 0,86 (0,76-0,92) | 0 | 20 | 0,99 (0,99-1) | 0 |
| T18 | 15 | 392 / 22 754 | 10 | 0,95 (0,91-0,97) | 0 | 15 | 1 (0,99-1) | 68 |
| Aneuploidía | Prevalencia /Riesgo | Prevalencia por 100 000 | CCP | | Probabilidad tras test positivo | CPN | | Probabilidad tras test negativo |
| T13 | Alta | 60 | 86 | | 0,049 | 0,14 | | 0,00008 |
| T13 | Media | 13 | 86 | | 0,011 | 0,14 | | 0,00002 |
| T18 | Alta | 170 | 95 | | 0,14 | 0,05 | | 0,00009 |
| T18 | Media | 40 | 95 | | 0,037 | 0,05 | | 0,00002 |

Tabla 5. Resultados del meta-análisis de Gil *et al.* 2015

| | Pooled Estimate (95% CI) | | Q de Cochran | Estadístico I2 (% (IC 95%)) | Sesgo de publicación (Test de Egger) |
|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| | Modelo de efectos fijos | Modelo de efectos aleatorios | | | |
| Tasa de detección | | | | | |
| T21 | 99,2 (98,5-99,6) | 99,2 (98,5-99,6) | 10,7230 (P=0,9858) | 0,0 (0,0-39,6) | -0,0512 (P=0,6525) |
| T18 | 96,3 (94,3-97,9) | 96,3 (94,3-97,9) | 11,9512 (P=0,9177) | 0,0 (0,0-41,5) | -0,2031 (P=0,2831) |
| T13 | 91,7 (86,9-95,5) | 91,0 (85,0-95,6) | 21,6858 (P=0,1971) | 21,6 (0,0-55,3) | -0,6143 (P=0,1104) |
| Falsos positivos | | | | | |
| T21 | 0,09 (0,05-0,13) | 0,09 (0,05-0,14) | 27,2044 (P=0,2474) | 15,5 (0,0-48,6) | 0,2367 (P=0,2270) |
| T18 | 0,12 (0,08-0,17) | 0,13 (0,07-0,20) | 29,7620 (P=0,0738) | 2,8 (0-59,5) | 0,4687 (P=0,0513) |
| T13 | 0,11 (0,06-0,16) | 0,13 (0,05-0,26) | 50,2813 (P<0,0001) | 66,2 (38,7-78,2) | 0,5732 (P=0,0907) |

Tabla 6. Resultados del meta-análisis de Taylor-Phillips et al. 2016

| | Número de estudios | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | Prevalencia mediana | Tabla 2x2 | VPP | Probabilidad de FN |
|---|--------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|-----------|-----|--------------------|
| Todos los estudios | | | | | | | |
| T21 | 40 | 0,993 (0,989-0,996) | 0,999 (0,999-1,000) | | | | |
| T18 | 33 | 0,974 (0,958-0,984) | 0,999 (0,999-1,000) | | | | |
| T13 | 24 | 0,974 (0,861-0,996) | 1,000 (0,999-1,000) | | | | |
| Análisis de subgrupos | | | | | | | |
| Clasificación de riesgo | | | | | | | |
| General | | | | | | | |
| T21 | 6 | 0,959 (0,874-0,987) | 0,999 (0,998-1,000) | | | | |
| T18 | 4 | 0,865 (0,627-0,961) | 0,998 (0,997-0,999) | | | | |
| T13 | 4 | 0,775 (0,135-0,987) | 1,000 (0,999-1,000) | | | | |
| Alto Riesgo | | | | | | | |
| T21 | 22 | 0,973 (0,951-0,985) | 0,997 (0,994-0,998) | | | | |
| T18 | 19 | 0,930 (0,892-0,955) | 0,997 (0,995-0,999) | | | | |
| T13 | 11 | 0,953 (0,864-0,985) | 0,999 (0,996-1,000) | | | | |
| Otra población (mixto/ no claro) | | | | | | | |
| T21 | 12 | 0,974 (0,940-0,989) | 0,999 (0,998-0,999) | | | | |
| T18 | 10 | 0,958 (0,907-0,982) | 0,999 (0,999-1,000) | | | | |
| T13 | 9 | 0,988 (0,547-1,000) | 1,000 (0,999-1,000) | | | | |
| 1^{er} Trimestre | | | | | | | |
| 100% | | | | | | | |
| T21 | 7 | 0,960 (0,887-0,987) | 0,999 (0,998-1,000) | | | | |
| T18 | 5 | 0,925 (0,814-0,972) | 0,998 (0,997-0,999) | | | | |
| T13 | 5 | 0,850 (0,770-0,906) | 0,999 (0,998-0,999) | | | | |

Tabla 6. Resultados del meta-análisis de Taylor-Phillips et al. 2016

| | Número de estudios | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | Prevalencia mediana | Tabla 2x2 | VPP | Probabilidad de FN |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|-----------------------------|-----|--------------------|
| Otros | | | | | | | |
| T21 | 33 | 0,973 (0,958-0,983) | 0,998 (0,997-0,999) | | | | |
| T18 | 28 | 0,939 (0,910-0,960) | 0,998 (0,997-0,999) | | | | |
| T13 | 19 | 0,966 (0,872-0,992) | 1,000 (0,999-1,000) | | | | |
| Tipo de test | | | | | | | |
| DANSR | | | | | | | |
| T21 | 9 | 0,958 (0,898-0,983) | 0,999 (0,997-1,000) | | | | |
| T18 | 6 | 0,948 (0,879-0,979) | 0,998 (0,996-0,999) | | | | |
| T13 | 3 | 0,606 (0,216-0,895) | 1,000 (0,998-1,000) | | | | |
| MPSS | | | | | | | |
| T21 | 25 | 0,978 (0,963-0,987) | 0,998 (0,997-0,999) | | | | |
| T18 | 23 | 0,936 (0,899-0,960) | 0,998 (0,997-0,999) | | | | |
| T13 | 16 | 0,959 (0,989-0,991) | 1,000 (0,999-1,000) | | | | |
| SNP | | | | | | | |
| T21 | 4 | 0,984 (0,937-0,996) | 0,998 (0,993-1,000) | | | | |
| T18 | 4 | 0,918 (0,751-0,976) | 0,998 (0,994-1,000) | | | | |
| T13 | 5 | 0,870 (0,647-0,960) | 0,998 (0,992-0,999) | | | | |
| <i>Resultados del pool de datos</i> | | | | | | | |
| Población general* | | | | | | | |
| T21 | 6 | 95,9% | 99,9% | 0,43% | VP:417 FP:94 VN:99471 FN:18 | 82% | 1 de 5570 |
| T18 | 5 | 86,5% | 99,8% | 0,10% | VP:89 FP:154 VN:99744 FN:14 | 37% | 1 de 7194 |
| T13 | 5 | 77,5% | >99,9% | 0,05% | VP:40 FP:42 VN:99906 FN:12 | 49% | 1 de 8506 |
| Población con riesgo alto** | | | | | | | |

Tabla 6. Resultados del meta-análisis de Taylor-Phillips et al. 2016

| | Número de estudios | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | Prevalencia mediana | Tabla 2x2 | VPP | Probabilidad de FN |
|-----|--------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|-----|--------------------|
| T21 | 22 | 97% | 99,7% | 3,33% | VP:324 FP:31 VN:9636 FN:11 | 91% | 1 de 1054 |
| T18 | 19 | 93% | 99,7% | 1,5% | VP:140 FP:26 VN:9824 FN:11 | 84% | 1 de 930 |
| T13 | 11 | 95% | 99,9% | 0,5% | VP:47 FP:7 VN:9943 FN:3 | 87% | 1 de 4265 |

*Estimaciones para 100 000 embarazos.

** Estimaciones para 10 000 embarazos.

FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; IC: Intervalo de confianza; VN: Verdaderos negativos; VP: Verdaderos positivos; VPP: Valor predictivo positivo

Tabla 7. Resultados del meta-análisis de Mackie et al. 2016

| | Número de estudios | Prevalencia (%) Mediana (IQR) | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | CPP (IC 95%) | CPN (IC 95%) | Odds ratio diagnóstica (IC 95%) |
|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Todos los estudios | | | | | | | |
| T21 | 31 | 9 (2-19) | 0,994 (0,983-0,998) | 0,999 (0,999-1,000) | 1720 (1111-2662) | 0,006 (0,002-0,017) | 285903 (124215-658053) |
| T18 | 24 | 2 (0,4-0,8) | 0,977 (0,952-0,989) | 0,999 (0,998-1,00) | 1569 (810-3149) | 0,023 (0,011-0,048) | 68110 (29137-159209) |
| T13 | 16 | NI | 0,906 (0,823-0,958) | 1,00 (0,999-1,00) | 453 (26-7864) | 0,188 (0,080-0,44039) | NI |
| Población con riesgo alto** | | | | | | | |
| T21 | 23 | 11 (4 -26) | 0,994 (0,973-0,9986) | 0,9995 (0,9984- 1,00) | 2183 (591-8071) | 0,006 (0,001-0,027) | 347284 (53547-2252355) |
| T18 | 18 | 4 (2-11) | 0,972 (0,933-0,988) | 0,999 (0,9985-0,9998) | 1848 (673-5075) | 0,028 (0,012-0,067) | 64940 (18640-226251) |

Tabla 7. Resultados del meta-análisis de Mackie *et al.* 2016

| | Número de estudios | Prevalencia (%) Mediana (IQR) | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | CPP (IC 95%) | CPN (IC 95%) | Odds ratio diagnóstica (IC 95%) |
|--------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------|
| Tipo de test: MPSS | | | | | | | |
| T21 | 16 | 9 (3 -22) | 0,996 (0,961-1,00) | 0,999 (0,997-1,00) | 1581 (318-7867) | 0,004 (0,000-0,040) | 414689 (317589-5414774) |
| T18 | 13 | 3 (1-11) | 0,984 (0,805-0,999) | 0,999 (0,997-1,00) | 1406 (277-7138) | 0,016 (0,001-0,229) | 85708 (4677-1570723) |

*Estimaciones para 100 000 embarazos.

**Estimaciones para 10 000 embarazos.

CCN: Coeficiente de probabilidad negativo; CCP: Coeficiente de probabilidad positivo; FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; IC: Intervalo de confianza; Rango intercuartílico; NI: No se indica.

IV.1.2.2. Estudios primarios

Mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas se identificaron 8 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión especificados [37-44]. Taylor-Phillips *et al.* [8] no incluyeron estos estudios en su revisión al haber sido publicados con fecha posterior a abril de 2015 (fecha límite para su revisión de las bases de datos) o haber sido publicados en español, idioma excluido de su revisión.

La búsqueda manual no permitió identificar estudios adicionales. Estos estudios unidos a los 41 estudios incluidos en el meta-análisis de Taylor-Phillips *et al.* (2016) [8] conforman los 49 estudios primarios incluidos en esta revisión sistemática. En los siguientes apartados se describen las características, resultados y calidad metodológica de los estudios incluidos. Los datos de los 41 estudios incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips *et al.* se toman directamente de la mencionada revisión.

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron en la revisión 49 estudios, 41 incluidos en la revisión de Taylor-Phillips *et al.* [8] y 8 nuevos estudios aparecidos en la actualización acometida para esta revisión sistemática (Tabla 8).

La mayoría de los estudios incluidos, 37, tenía diseño de estudio de cohorte; 30 con recogida de datos prospectiva [38,39,41,42,47-49,53,54,59-66,68,69,71-74,76-78,80,81,83,84]; y 7 retrospectiva [37,40,43,44,55,66,82], también se incluyeron 12 estudios de casos y controles [45,46,50-52,56-58,70,75,79,85].

En 33 estudios se incluían embarazos de feto único [39,41,44-46, 49-54,56,58,60,62,66-75,77-82,84,85], 3 estudios incluían solo embarazos gemelares [48,55,59] y 7 estudios incluían ambos tipos de embarazos [38,42,43,47,64,76,83]; en otros 6 estudios no está claro el tipo de embarazo [37,40,57,61,63,65].

En 26 estudios se incluyeron mujeres con embarazos de alto riesgo por diversos motivos [38,39,45-47,50-52,56-60,63,65,67,68,70,72,74,75,77,79-82], en 12 estudios se incluían mujeres con variedad de niveles de riesgo [40,43,44,48,54,62,64,71,76,83-85], mientras que en 7 estudios se incluyeron población obstétrica general [41,49,53,66,69,73,78]; en cuatro estudios el riesgo inicial no estaba claro [37,42,55,61].

Ocho estudios incluyeron mujeres en el primer trimestre [43,46,55,66,67,69,73,77]; el resto (41 estudios) incluían mujeres en

primer o segundo trimestre, o no está claro [37-42,44,45,47-54,56-65,68,70-72,74-76,78-85].

Las pruebas consistían en MPSS en 29 estudios [37-39,43-45,49-52,54,57,59-61,63-65,70,72,74-78,80,82-84], DANSR en 10 estudios [41,46,48,55,66,68,69,73,79,81] y tecnología SNP en 5 estudios [58,62,67,71,85]; cuatro estudios ofrecieron más de una tecnología tipo NIPT [40,42,47,53]. Dhallan *et al.* utilizaron una *DNA-SNP allelic ratio approach* [56].

En 37 estudios las muestras fueron recogidas antes de la prueba invasiva [38,39,43,45-48,50-55,57,59,60,62-70,72-78,80-84] y en 3 estudios algunas de las muestras fueron recogidas después de la prueba invasiva [49,71,85]; en 9 estudios no está claro si la muestra de sangre materna se recogió antes o después de la prueba invasiva [37,40-42,44,56,58,61,79].

Las trisomías analizadas en los estudios fueron la T21 en 48 estudios [37-50,52-85]; la T18 en 44 estudios [37-44,46-51,53-55,58-80,82-85]; y la T13 en 36 estudios [37-42,44,47-51,53,55,58,61-65,67,69-78,80,82-85].

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|--------------|-------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|--------------|--------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Alberti 2015 | Francia | Marzo 2010 | Casos y controles | 976 / 3 | Único | NI | Alto | EMA; Eco; PB | 35,2 \pm 6,7 | 14 \pm 2 | <100 % | T21 | NI | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |
| Ashoor 2012 | Reino Unido | NI | Casos y controles | 400 / 1 | Único | NI | Alto | CCPT >1:300 | NI | Rango: 11-13 | 100% | T18 (y T21) | Harmony | DANSR | Cariotipo tras BVC |
| Beamon 2014 | EE.UU. | Enero 2012 | Cohorte, prospectivo | 208 / 1 | Amos | NI | Alto | EMA; Eco anormal; PB anormal; CCPT; cribado cuádruple, cribado integrado; HF; ansiedad | 36 \pm 5,5; (19-47) | 15,6 \pm 4,3 (10-34) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Mater niT21; Verifi | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis, cordocentesis o BVC; fenotipo al nacer |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|-----------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|------------------------|--------------|---------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Bevilacqua 2015 | Bélgica, Reino Unido y España | Mayo 2013 | Cohorte, prospectivo | 515 / NI | Gemelar | NI | Mixto | Alto riesgo según CCPT, test triple o cuádruple de segundo trimestre, o Eco NIPT como primer método de cribado | NI | Mediana: 13 (IQR: 10-28) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Harm ony | DANS R | Cariotipo tras amniocentesis, cordocentesis, BVC; fenotipo al nacer |
| Bianchi 2012 | EE.UU. | NI | Casos y controles, prospectivo | 2882 / 53 | Único | NI | Alto | EM>38; riesgo cribado positivo; Eco anormal; AP | 35,2 \pm 6,4 (18-46) | 15,1 \pm 3,16 (10-23) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Verifi | MPSS | Cariotipo tras BVC |
| Bianchi 2014 | EE.UU. | Julio 2012 | Cohorte, prospectivo | 2052 / 21 | Único | NI | General | Población obstétrica general | 29,6 \pm 5,54 (18-48,6) | 20,3 \pm 8,6 (8-39,4) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Verifi | MPSS | Fenotipo al nacer o cariotipo |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|------------|---|--------------------|--------------------------------|------------------|------------------------|--------------|---------|---|--|---|-----------------------|------------------|-------------------|----------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Chen 2011 | Hong Kong, Reino Unido, Países Bajos, China | NI | Casos y controles, prospectivo | 392 / 10 | Único | NI | Alto | Indicadores clínicos | NI | NI | <100 % | T18, T13 | Mater niT21 | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |
| Chiu 2011 | Hong Kong, Reino Unido, Países Bajos, China | Octubre 2008 | Casos y controles, prospectivo | 824 / 10 | Único | NI | Alto | Alto riesgo en cribado convencional (>1:300); riesgo intermedio (1:300-1:1000); antecedentes T21; Eco anormal | Mediana: 35,4 | Mediana: 13+1 | <100 % | T21 | Mater niT21 | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |
| Comas 2015 | España | Enero 2013 | Cohorte, prospectivo | 333 / 1 | Único | NI | General | Población general | 37 (21-46) | 14,6 (9,5-23,5) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Harmony; Panorama | SNP-DANS R | Cariotipo tras prueba invasiva; fenotipo al nacer |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|--------------|-------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------|------------------------|--------------|----------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|--------------------------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Dan 2012 | China | Primer trimestre de 2010 | Cohorte, prospectivo | 11263 / 49 | Único | ≥ 18 | Mixto | Cribado convencional de T21 positivo o negativo; EM \geq 35; HF; Eco anormal | Mediana: 31 (IQR: 18-49) | Mediana: 20 (IQR: 9-28) | <100 % | T18 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo o cuestionario al nacer |
| Gil 2014 | Reino Unido | NI | Cohorte, retrospectivo | 207 / 1 | Gemelar | NI | No claro | NI | Rango: 26-41 | Rango: 11-13 | 100% | T18, T13 (y T21) | Harmony | DANSR | Resultados tras parto |
| Dhallan 2007 | EE.UU. | Enero 2004 | Observacional, prospectivo, no claro | 60 / 10 | Único | ≥ 18 | Alto | NI | 32,8 (18-43) | 19+6 (8+1 – 38+6) | <100 % | T21 | Ravgen | DNA-SNP allelic ratio approach | Amniocentesis o informes al nacer |
| Ehrich 2011 | EE.UU. | Mayo 2009 | Casos y controles, prospectivo | 480 / NI | NI | NI | Alto | PB; Eco | Mediana: 37 (18-47) | Mediana: 16 (8-36) | <100 % | T21 | MaterniT21 | MPSS | Cariotipo, FISH o QF-PCR tras amniocentesis o BVC |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|------------|-----------------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|--------------|--------|---------------------------------------|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Hall 2014 | EE.UU. | Marzo 2012 | Casos y controles | 68 / NI | Único | ≥ 18 | Alto | PB anormal; Eco anormal; EM ≥ 35 | NI | Mediana: 16 (IQR: 12,1-22,7) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Panorama | SNP | BVC, amniocentesis o prueba genética de sangre del cordón umbilical, bucal, saliva o productos de concepción |
| Huang 2014 | China, Dinamarca, Hong Kong | NI | Cohorte, prospectivo | 189 / 7 | Gemelar | NI | Alto | NI | Mediana: 31 (IQR: 22-44) | Mediana: 19 (IQR: 11-36) | <100 % | T18 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis, BVC o cordocentesis |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|--------------|----------|---|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|------------------------------|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Jeon 2014 | Corea del Sur, China | Marzo 2012 | Cohorte, prospectivo | 155 / 1 | Único | ≥ 19 | Alto | Cribado de aneuploidías estándar con puntuaciones de riesgo individuales e interpretaciones por laboratorios clínicos acreditados | 30,73 \pm 4,99 (19-43) | NI | <100 % | T18 (y T21) | NI | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis |
| Jiang 2012 | China | Junio 2009 | Cohorte, prospectivo | 903 / 3 | No claro | NI | No claro | Población obstétrica general, pero todas las mujeres tenían pruebas invasivas | Rango: 20-45 | Rango: 13-34 | <100 % | T18, T13 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|--------------|--------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Korostelev 2014 | Rusia | 2012 | Cohorte, prospectivo | 1968 / NI | Único | NI | Mixto | Alto riesgo según CCPT; EM \geq 35 Mujeres sin riesgo | 34,4 (26-45) | 14 (9-33) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Panorama | SNP | Cariotipo o microarrays tras prueba invasiva; fenotipo al nacer |
| Lau 2012 | Hong Kong, China, Japón | NI | Cohorte, prospectivo | 108 / 1 | No claro | NI | Alto | CCPT positivo; Eco anormal; anomalías estructurales ; AP; ansiedad | 37 \pm 4,3 | Mediana: 12,5 (IQR: 11+4-28+0) | <100 % | T18, T13 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |
| Lau 2014 | Hong Kong, EE.UU., China | Agosto 2011 | Cohorte, prospectivo | 1982 / 1 | Amos | NI | Mixto | AP; HF Ninguna prueba de cribado previa | 36 \pm 4,35 (20-46) | Mediana: 14,5 | <100 % | T18, T13 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo de amniocentesis o BVC; cariotipo postnatal; fenotipo al nacer |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------|------------------|------------------------|--------------|---------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Liang 2013 | China | Marzo 2009 | Cohorte, prospectivo | 435 / 3 | No claro | NI | Alto | EMA; PB anormal; Eco anormal; AP; indicaciones múltiples | 31 \pm 5,9 | Mediana: 21+3 (IQR: 11+3-39+3) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Bambini | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis, BVC o cordocentesis |
| Nicolaides 2012 | Reino Unido | Octubre 2010 | Cohorte, retrospectivo | 2230 / 1 | Único | NI | General | Población general con CCPT | Mediana: 31,8 (IQR: 27,7-35,4) | Rango: 11+0 - 13+6 | 100% | T18 (y T21) | Harmony | DANSR | Cariotipo de amniocentesis o BVC; fenotipo al nacer |
| Nicolaides 2013 | Reino Unido | NI | Cohorte, prospectivo | 242 / 1 | Único | ≥ 18 | Alto | CCPT >1:300; EMA; AP; prueba células falciformes | 35,7 (18,5-46,5) | Mediana: 13,1 (IQR: 11,3-13,9) | 100% | T18, T13 (y T21) | Panorama | SNP | Cariotipo tras BVC |
| Norton 2012 | EE.UU., Países Bajos, Suecia | Agosto 2010 | Cohorte, prospectivo | 4002 / 48 | Único | ≥ 18 | Alto | Prueba invasiva para cualquier indicación | 34,3 \pm 6,4 (18-50) | 16,9 \pm 4,1 (10-38,7) | <100 % | T18 (y T21) | Harmony | DANSR | Cariotipo, FISH o QF-PCR tras amniocentesis o BVC |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|---------------|----------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|--------------|---------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Norton 2015 | EE.UU., Suecia | Marzo 2012 | Cohorte, prospectivo | 18955 / 35 | Único | ≥ 18 | General | NI | 31 (18-48) | 12,5 (10-14,3) | 100% | T18, T13 (y T21) | Harm ony | DANS R | Amniocentesis o BVC; prueba genética postnatal; pruebas en productos de concepción; examen del neonato |
| Palomaki 2012 | EE.UU. | Abril 2009 | Casos y controles | 4664 / 27 | Único | NI | Alto | CCPT positivo; cribado segundo trimestre positivo; cribado integrado positivo; Eco anormal; EM \geq 38; indicaciones múltiples; AP | 37,2 \pm 5.0 | Mediana: 14,6 (IQR: 9-22) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Mater niT21 | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|----------------|--------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|--------------|--------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Pergament 2014 | EE.UU. | NI | Cohorte, prospectivo | 1064 / 36 | Único | NI | Mixto | Alto riesgo: PB anormal; Eco anormal; Edad \geq 35. Bajo riesgo: EM <35 y no indicios de alto riesgo | 30,3 \pm 7,4 (18-47) | 17,0 \pm 4,1 (7,6-40,6) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Panorama | SNP | Cariotipo o FISH tras amniocentesis o BVC; prueba genética de sangre del cordón umbilical, muestra bucal o saliva o productos de concepción |
| Porreco 2014 | EE.UU. | Septiembre 2009 | Cohorte, prospectivo | 4170 / 31 | Único | NI | Alto | TN anormal; cribado triple o cuádruple anormal; Eco anormal; EM \geq 35; HF; indicaciones múltiples | 35,1 \pm 5,6 | 16,3 \pm 3,5 (9-37) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Mater nit21 | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|--------------|-------------|--------------------|----------------------|--|------------------------|--------------|---------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Quezada 2015 | Reino Unido | Octubre 2012 | Cohorte, prospectivo | 2905 / 1 | Único | NI | General | Población general sin cribado previo | 36,9 (20,4-51,9) | Mediana: 10+4 (IQR: 10+0-11+6) | 100% | T18, T13 (y T21) | Harmony | DANS R | Cariotipo tras amniocentesis o BVC; examen post-mortem y cariotipo; fenotipo al nacer |
| Sago 2015 | Japón | Abril 2013 | Cohorte, prospectivo | 7740 / 15 (abril 2013) 37 (marzo 2014) | Único | NI | Alto | Edad \geq 35; HF; Eco anormal; translocación equilibrada Robertsoniana | 38,3 (21-48) | 13,3 (10-19,9) | <100% | T18, T13 (y T21) | MaterniT21 | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC; muerte fetal y cariotipo; fenotipo al nacer |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|------------------|------------------------|--------------|----------|---|--|--|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Sehnert 2011 | EE.UU. | Abril 2009 | Casos y controles, prospectivo | 1014 / 13 | Único | NI | Alto | EMA \geq 35; cribado positivo; NT incrementado; otra anomalía congénita | 35,6 \pm 5,66 (17-47) | 15+4 (6+1 - 38+1) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Verifi | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |
| Shaw 2014 | Taiwán, China | Junio 2012 | Cohorte, prospectivo | 201 / 11 | Ambo s | NI | Mixto | Muy alto riesgo: riesgo T21 >1:30 o NT >3,0 Bajo riesgo: riesgo T21 <1: 1500 | Alto riesgo: 35,1 \pm 3,2 Bajo riesgo: 34,6 \pm 2,6 | Alto riesgo: 17,3 \pm 2,1 Bajo riesgo: 16,1 \pm 3,0 | <100 % | T18, T13 (y T21) | Bamb ni | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o resultado al nacer |
| Song 2013 | China | Abril 2011 | Cohorte, prospectivo | 1916 / 2 | Único | <35 | Gener al | Población general <35 Alto riesgo: PB >1:270; TN aumentado; otras indicaciones | 29,03 \pm 2,7 (20-34) | 16,57 \pm 1,56 (11 - 21+6) | <100 % | T18, T13 (y T21) | Bamb ni | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis, BVC o cordocentesis; fenotipo al nacer |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|-------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|------------------|------------------------|--------------|--------|---|---|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media ± DE (rango)** | Edad gestacional: media ± DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Song 2015 | China | Mayo 2012 | Cohorte, prospectivo | 213 / 1 | Único | ≥35 | Alto | EM≥35 | 37,25 (35-45) | 9+6 (8+0 - 12+6) | 100% | T18, T13 (y T21) | Bambini | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC; fenotipo al nacer |
| Sparks 2012 | EE.UU. | NI | Casos y controles, prospectivo | 338 / NI | Único | ≥18 | Alto | Alto riesgo de trisomía fetal | Muestra validación: 33,5 ± 7,1 (18-51) Muestra entrenamiento: 34,5 ± 6,3 (18-44) | Muestra validación: 18,6 ± 4,0 (11,0-36,1) Muestra entrenamiento: 17,6 ± 4,4 (10,3-33,0) | <100% | T18 (y T21) | Harmony | DANSR | Cariotipo o FISH tras pruebas invasivas |
| Stumm 2014 | Alemania, Suiza | NI | Cohorte, prospectivo | 522 / 5 | Único | ≥18 | Alto | EM>35, PB anormal; Eco anormal; HF; anomalía cromosómica parental; otros. | 36 (19-47) | 15,6 (11+0 - 32+1) | <100% | T18, T13 (y T21) | Praenat | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis, BVC o cordocentesis |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|--------------|---------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|--------------|--------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Verweij 2013 | Países Bajos, Noruega, Suecia, EE.UU. | Mayo 2011 | Cohorte, prospectivo | 595 / 6 | Único | NI | Alto | PB; NT; EM; Eco; Antecedentes; Otros | 36,4 \pm 4,6 (20-47) | 14 \pm 2,1 (10-28) | <100 % | T21 | Harm ony | DANS R | Cariotipo o QF-PCR tras amniocentesis o BVC |
| Wax 2015 | EE.UU. | Junio 2012 | Cohorte ***** | 1046 / 1 | Único | NI | Alto | EMA \geq 35; Eco anormal; cribado positivo; AP; translocación parental | 34,6 \pm 5,5 | Rango: 10+0 - 21+6 | <100 % | T18, T13 (y T21) | NI | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC; cariotipo postnatal de sangre del neonato; fenotipo al nacer según registros |
| Zhang 2015 | China | Enero 2012 | Cohorte, prospectivo | 147314 / 508 | Amos | \geq 18 | Mixto | Cribado T21 positivo o negativo o no cribado; EMA; HF; Eco Anormal | 30,9 (18-56) | 18,7 (9-37) | <100 % | T18, T13 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo o resultados del seguimiento clínico |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|----------------|--------|--------------------|--------------------------------|------------------|------------------------|--------------|--------|--|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Zhou 2014 | China | Noviembre 2011 | Cohorte, prospectivo | 7705 / 1 | Único | NI | Mixto | EMA \geq 35; riesgo cribado T21 alto o bajo o no cribado | NI | Rango: 12-24 | <100 % | T18, T13 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis; cariotipo postnatal o resultado al nacer |
| Zimmerman 2012 | EE.UU. | NI | Casos y controles, prospectivo | 166 / NI | Único | \geq 18 | Mixto | Aneuploidía según prueba invasiva. Muestras euploides de mujeres con riesgo medio y sin indicadores de riesgo conocidos. | NI | Mediana: Euploidias: 17 Aneuploidias: 17,5 | <100 % | T18, T13 (y T21) | Panorama | SNP | FISH y/o cariotipo tras prueba invasiva en muestras aneuploides Cariotipo de tejido postnatal en muestras euploides |

Tabla 8. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|---------|------|--------------------|--------|------------------|------------------------|--------------|--------|-----------------------|--|---|-----------------------|-----------|---------------|----------------|----------------------|
| | | | | | Gemelar o único feto | Edad materna | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (rango)** | Edad gestacional: media \pm DE (rango)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |

AP: Aneuploidía en embarazo previo; BVC: Biopsia de las vellosidades coriales; CCPT: Cribado combinado de primer trimestre; DE: Desviación estándar; Eco: Ecografía; EM: Edad materna; EMA: Edad materna avanzada; HF: Historia familiar; IQR: Rango intercuartílico; N: Tamaño muestral de mujeres embarazadas incluidas inicialmente en el estudio; NI: No se indica; PB: Prueba bioquímica; TN: Translucencia nual.

*Fecha de comienzo del reclutamiento o de inclusión de mujeres en el estudio.

**Edad media de la mujer embarazada en años. Si no se informa de media se especifica el tipo de medida.

***Edad media gestacional en semanas. Si no se informa de media se especifica el tipo de medida.

Tabla 9. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en nuestra actualización

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|---------------|--------------|--------------------|------------------------|------------------|------------------------|----------|--|---------------------------------------|---|-----------------------|------------------|-------------------------|----------------|---|
| | | | | | Gemelar o único feto | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (años)** | Edad gestacional: media \pm DE (semanas)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Bayindir 2015 | Países Bajos | NI | Cohorte, retrospectivo | 296/NI | NI | No claro | NI | NI | Rango: 9-24 | <100 % | T18, T13 (y T21) | NI | MPSS | Cariotipo, FISH o aCGH de muestras tras amniocentesis o BVC |
| Benachi 2015 | Francia | Diciembre 2012 | Cohorte, prospectivo | 900 / 29 | Ambo s | Alto | EMA>38; PB anormal; AP. Grupo 1: Eco normal; EMA; PB anormal; AP. Grupo 2: Muy alto riesgo según eco | 35 (30-39) | 15,1 (10,2-34,6) | <100 % | T18, T13 (y T21) | NI (similar a Sequonom) | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o BVC |

Tabla 9. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en nuestra actualización

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|----------------------|--------|--------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------|---|--------------------------------------|--|-----------------------|------------------|--|------------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (n=1)** | Edad gestacional: media \pm DE (n=1)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Ke 2015 | China | Marzo 2012 | Cohorte, prospectivo | 2340 / NI | Único | Alto | Edad; HP; PB, Eco | ≥ 35 : N=279; <35: N=2061 | 12-14: N=80; 15-20: N=2239; ≥ 24 : N=21 | <100 % | T18, T13 (y T21) | NI | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis |
| Meck 2015 | EE.UU. | Noviembre 2011 | Cohorte, retrospectivo | 216 / NI (4 laboratorios) | Ambo s | Mixto | No indica. 90% con alto riesgo según Eco y EMA | 35,5 | Rango: 10-28 | NI | T18, T13 (y T21) | MaterniT 21; Panorama; Harmony; Verifi | MPSS; DANSR; SNP | Cariotipo o microarrays tras amniocentesis, BVC, sangre del neonato o productos de la concepción |
| Pérez-Pedregosa 2016 | España | NI | Cohorte, prospectivo | 582 / 1 | Único | General | Cribado combinado en dos tiempos (PB, edad, TN) | 36,5 (22-47) | >10 | <100 % | T18, T13 (y T21) | Harmony | DANSR | Cariotipo tras amniocentesis o BVC; exploración del neonato o contacto telefónico |

Tabla 9. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en nuestra actualización

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|----------------|-----------------------------|--------------------|------------------------|------------------|------------------------|--------|-------------------------|--|---|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (range)** | Edad gestacional: media \pm DE (range)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Stokowski 2015 | Suecia, Reino Unido, EE.UU. | NI | Cohorte, prospectivo | 799 / NI | Ambo s | Mixto | NI | Mediana : 36 (IQR: 32-40) | Mediana : 16 (IQR: 13-19) | NI | T18, T13 (y T21) | Harmony | DANSR | FISH o QF-PCR tras amniocentesis o BVC; evaluación clínica del neonato |
| Strah 2015 | Esloveni a | Febrero 2013 | Cohorte, retrospectivo | 123/1 | Ambo s | Mixto | CCPT, cribado combinado | 36,8 \pm 4,1 (27-47) | Rango: 11-18 | 100% | T18 (y T21) | NIFTY | MPSS | Cariotipo tras amniocentesis o contacto telefónico para conocer resultado del embarazo |

Tabla 9. Características básicas de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en nuestra actualización

| Estudio | País | Fecha del estudio* | Diseño | N / Núm. centros | Criterios de inclusión | | | Características de la población | | | Pruebas | | | |
|------------|--------|--------------------|------------------------|------------------|------------------------|--------|----------------------------------|--|--|-----------------------|------------------|---------------|----------------|--|
| | | | | | Gemelar o único feto | Riesgo | Definición del riesgo | Edad materna: media \pm DE (años)** | Edad gestacional: media \pm DE (semanas)*** | % mujeres trimestre 1 | Trisomías | Prueba índice | Tipo de prueba | Prueba de referencia |
| Tynan 2016 | EE.UU. | NI | Cohorte, retrospectivo | 1100 / NI | Único | Mixto | EMA; PB anormal; Eco anormal; HF | Bajo riesgo: 28 \pm 4,4 Alto riesgo (<35): 29 \pm 4,3 Alto riesgo (\geq 35): 39 \pm 2,6 | Bajo riesgo: 14,6 \pm 3,2 Alto riesgo (<35): 19,2 \pm 4,6 Alto riesgo (\geq 35): 16,9 \pm 4,4 | <100 % | T18, T13 (y T21) | VisibiT | MPSS | Amniocentesis o BVC; fenotipo al nacer |

AP: Aneuploidía en embarazo previo; BVC: Biopsia de las vellosidades coriales; CCPT: Cribado combinado de primer trimestre; DE: Desviación estándar; Eco: Ecografía; EMA: Edad materna avanzada; HF: Historia familiar; IQR: Rango intercuartílico; N: Tamaño muestral de mujeres embarazadas incluidas inicialmente en el estudio; NI: No se indica; PB: Prueba bioquímica; TN: Translucencia nual.

*Fecha de comienzo del reclutamiento o de inclusión de mujeres en el estudio.

**Edad media de la mujer embarazada en años. Si no se informa de media se especifica el tipo de medida.

***Edad media gestacional en semanas. Si no se informa de media se especifica el tipo de medida.

Valoración del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios se evaluó a través de QUADAS-2 [14]. El riesgo de sesgo fue alto en la mayoría de estudios con 30 de los 49 estudios con alto riesgo en dos o más dominios y 14 en un dominio. Solo 5 estudios no presentaron ningún riesgo de sesgo alto aunque en algunos dominios no está claro el riesgo de sesgo. El sesgo del flujo del estudio y sesgo relacionado con el papel del patrocinador fueron las áreas más frecuentemente valoradas como de alto riesgo. La selección de pacientes y la prueba índice fueron los dominios con información menos clara con lo que el riesgo de sesgo no es fácilmente valorable. El riesgo de sesgo relacionado con el estándar de referencia se consideró bajo en todos los estudios excepto en uno donde se consideró poco claro. En cuanto a la aplicabilidad de los estudios, la selección de pacientes es el dominio que aporta mayor incertidumbre sobre la aplicabilidad mientras que los otros dos dominios, los relativos a las pruebas índice y de referencia, fueron valorados positivamente en la mayoría de los estudios.

Resultados de los estudios incluidos

De los 49 estudios que evaluaron la T21, 43 estimaron una sensibilidad y una especificidad superiores al 99%. De los 6 estudios que estimaron sensibilidades inferiores al 99%, 5 tuvieron un riesgo de sesgo alto en dos dominios o más [48,52,56,80,81] y un estudio en un único dominio [55]. De estos 6 estudios, dos estimaron especificidades inferiores al 99% [52,56].

Para la detección de la T18, de nuevo NIPT ofrece unos valores de especificidad superiores al 99% en todos los estudios salvo en dos de ellos [40,51]. Los valores de la sensibilidad por el contrario tienen un mayor rango de variación con estudios de calidad mixta con valores inferiores al 90% [37,38,47,59], y estudios con valores entre 90% y 98%, todos ellos con alto riesgo de sesgo en al menos dos dominios [42,46,50,51,68,69,72-75,83].

Por último, de los 36 estudios que analizaron la existencia de T13, solo uno estimó una especificidad inferior al 99% [40]. La sensibilidad fue superior al 99% en la mayoría de los estudios salvo en 7 de ellos con valores que variaron del 40% al 91% [37,40,50,62,70,72,73]. Todos estos estudios, salvo dos de mejor calidad [37,62], tenían riesgo de sesgo alto en al menos dos dominios.

Resumiendo, de los 19 estudios con mayor calidad metodológica, es decir, riesgo de sesgo alto en uno o ningún dominio, solo 5 informaron

de valores de sensibilidad bajos: 90% para T21 [55]; 50% [59], 77% [37] o 88% [38] para T18; 66% [37] o 75% [62] para T13. El resto de los estudios, 14 en total, informan de valores de sensibilidad y especificidad superiores al 99%. Por tanto, existen abundantes estudios de calidad metodológica suficiente que permiten concluir que tanto la sensibilidad como la especificidad de NIPT para la detección de la T21 son superiores al 99% en población de alto riesgo. La especificidad para la detección de las T18 y T13 es igualmente superior al 99%. Existe mayor incertidumbre sobre la sensibilidad de NIPT para la detección de T18 y T13 ya que los resultados de los estudios son más heterogéneos.

Tabla 10. Calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas por medio del instrumento QUADAS-2

| Estudio | Riesgo de sesgos | | | | | Aplicabilidad | | |
|--|------------------------|---------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|------------------------|---------------|----------------------|
| | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia | Flujo y cronograma | Papel e impacto del patrocinador | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia |
| Estudios incluidos en revisión sistemática de Taylor-Phillips <i>et al.</i> 2016* | | | | | | | | |
| Alberti 2015 | Alto | Alto | Bajo | Alto | Bajo | No está claro | Bajo | Bajo |
| Ashoor 2012 | Alto | No está claro | Bajo | Alto | No está claro | Bajo | Bajo | Bajo |
| Beamon 2014 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | Bajo | Alto | Bajo | Bajo |
| Bevilacqua 2015 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Bianchi 2012 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Bianchi 2014 | No está claro | No está claro | Bajo | Alto | Alto | Alto | Alto | Bajo |
| Chen 2011 | Alto | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | No está claro | Bajo | Bajo |
| Chiu 2011 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Comas 2015 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Dan 2012 | No está claro | No está claro | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Dhallan 2007 | Alto | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo |
| Gil 2014 | No está claro | No está claro | No está claro | Alto | No está claro | Bajo | Bajo | Bajo |
| Ehrich 2011 | Alto | Alto | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Hall 2014 | Alto | No está claro | Bajo | Alto | Alto | Alto | Alto | Bajo |

Tabla 10. Calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas por medio del instrumento QUADAS-2

| Estudio | Riesgo de sesgos | | | | | Aplicabilidad | | |
|-----------------|------------------------|---------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|------------------------|---------------|----------------------|
| | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia | Flujo y cronograma | Papel e impacto del patrocinador | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia |
| Huang 2014 | No está claro | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Jeon 2014 | No está claro | Alto | Bajo | Bajo | Bajo | Alto | Bajo | Bajo |
| Jiang 2012 | No está claro | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Korostelev 2014 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Bajo | Alto | Bajo | Bajo |
| Lau 2012 | No está claro | Bajo | Bajo | Bajo | No está claro | Bajo | Bajo | Bajo |
| Lau 2014 | Bajo | No está claro | Bajo | Alto | No está claro | Alto | Bajo | Bajo |
| Liang 2013 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Bajo | Alto | Bajo | Bajo |
| Nicolaides 2012 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | No está claro | Alto | Bajo | Bajo |
| Nicolaides 2013 | No está claro | No está claro | Bajo | Alto | No está claro | Bajo | Bajo | Bajo |
| Norton 2012 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Norton 2015 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Palomaki 2012 | Alto | Alto | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Pergament 2014 | No está claro | Alto | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Porreco 2014 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Quezada 2015 | No está claro | Bajo/Alto | Bajo | Alto | No está claro | Alto | Bajo | Bajo |

Tabla 10. Calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas por medio del instrumento QUADAS-2

| Estudio | Riesgo de sesgos | | | | | Aplicabilidad | | |
|---|------------------------|---------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|------------------------|---------------|----------------------|
| | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia | Flujo y cronograma | Papel e impacto del patrocinador | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia |
| Sago 2015 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | No está claro | No está claro | Bajo | Bajo |
| Sehnert 2011 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Shaw 2014 | No está claro | Bajo | Bajo | Bajo | No está claro | Alto | Bajo | Bajo |
| Song 2013 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Bajo | Alto | Alto | Bajo |
| Song 2015 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | No está claro | Bajo | Bajo | Bajo |
| Sparks 2012 | Alto | Alto | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Stumm 2014 | Bajo | Bajo/Alto | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Verweij 2013 | Bajo | Bajo | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Wax 2015 | Bajo | No está claro | Bajo | Alto | Bajo | No está claro | Bajo | Bajo |
| Zhang 2015 | No está claro | No está claro | Bajo | Alto | Alto | Alto | Bajo | Bajo |
| Zhou 2014 | No está claro | No está claro | Bajo | Alto | No está claro | Alto | Bajo | Bajo |
| Zimmermann 2012 | Alto | Alto | Bajo | Alto | Alto | Alto | Alto | Bajo |
| Nuevos estudios identificados en esta revisión sistemática** | | | | | | | | |
| Bayindir 2015 | No está claro | No está claro | Bajo | No procede | Bajo | No está claro | Alto | Bajo |
| Benachi 2015 | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Alto/Bajo | Bajo | Bajo |

Tabla 10. Calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas por medio del instrumento QUADAS-2

| Estudio | Riesgo de sesgos | | | | | Aplicabilidad | | |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|------------------------|---------------|----------------------|
| | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia | Flujo y cronograma | Papel e impacto del patrocinador | Selección de pacientes | Prueba índice | Prueba de referencia |
| Ke 2015 | No está claro | No está claro | Bajo | No está claro | Bajo | Alto | Bajo | Bajo |
| Meck 2015 | No está claro | Bajo | Bajo | Alto | Alto | No está claro | Bajo | Bajo |
| Pérez-Pedregosa 2016 | Bajo | No está claro | Bajo | Alto | Alto | No está claro | Bajo | Bajo |
| Stokowski 2015 | Bajo | No está claro | Bajo | Alto | Alto | No está claro | Bajo | Bajo |
| Strah 2015 | Alto | Bajo | Bajo | Alto | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| Tynan 2016 | Alto | No está claro | Bajo | Alto | Alto | No está claro | Alto | Bajo |

*Valoraciones realizadas por los autores del estudio Taylor-Phillips *et al.* 2016.

**Valoraciones realizadas por los autores de esta revisión siguiendo las mismas directrices de Taylor-Phillips *et al.* 2016.

Tabla 11. Resultados obtenidos en cada estudio para Trisomía 21

| Estudio | VP | VN | FP | FN | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) |
|-----------------|-----|------|----|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Alberti 2015 | 47 | 136 | 0 | 0 | 100 (90,6-100) | 100 (96,6-100) | 100 (90,6-100) | 100 (96,6-100) |
| Ashoor 2012 | 50 | 297 | 0 | 0 | 100 (91,1-100) | 100 (98,4-100) | 100 (91,1-100) | 100 (98,4-100) |
| Beamon 2014 | 5 | 157 | 0 | 0 | 100 (46,3-100) | 100 (97,0-100) | 100 (46,3-100) | 100 (97,0-100) |
| Bevilacqua 2015 | 11 | 328 | 0 | 1 | 91,7 (59,8-99,6) | 100 (98,6-100) | 100 (67,9-100) | 99,7 (98,0-99,98) |
| Bianchi 2012 | 89 | 404 | 0 | 0 | 100 (95,9-100) | 100 (99,1-100) | 100 (94,8-100) | 100 (98,8-100) |
| Bianchi 2014 | 5 | 1941 | 6 | 0 | 100 (47,8-100) | 99,7 (99,3-99,9) | 45,5 (16,7-76,6) | 100 (99,8-100) |
| Chiu 2011 | 68 | 565 | 6 | 18 | 79,1 (68,7-86,8) | 98,9 (97,6-99,6) | 91,9 (82,6-96,7) | 96,9 (95,1-98,1) |
| Comas 2015 | 4 | 308 | 0 | 0 | 100 (39,6-100) | 100 (98,5-100) | 100 (39,6-100) | 100 (98,5-100) |
| Dan 2012 | 139 | 7384 | 1 | 0 | 100 (96,6-100) | 99,99 (99,9-100) | 99,3 (95,5-99,96) | 100 (99,9-100) |
| Gil 2014 | 9 | 182 | 0 | 1 | 90,0 (54,1-99,5) | 100 (97,4-100) | 100 (62,9-100) | 99,5 (96,5-99,97) |
| Dhallan 2007 | 2 | 56 | 1 | 1 | 66,7 (12,5-98,2) | 98,2 (89,4-99,9) | 66,7 (12,5-98,2) | 98,2 (89,4-99,9) |
| Ehrich 2011 | 39 | 409 | 1 | 0 | 100 (89-100) | 99,7 (98,5-99,9) | 97,5 (85,3-99,9) | 100 (98,8-100) |
| Hall 2014 | 0 | 64 | 0 | 0 | NA | 100 (94,4-100) | NA | 100 (92,9-100) |
| Huang 2014 | 9 | 180 | 0 | 0 | 100 (62,9-100) | 100 (97,4-100) | 100 (62,9-100) | 100 (97,4-100) |
| Jeon 2014 | 11 | 144 | 0 | 0 | 100,0 (67,9-100,0) | 100,0 (96,8-100,0) | 100,0 (71,5-100,0) | 100,0 (97,5-100,0) |
| Jiang 2012 | 16 | 887 | 0 | 0 | 100 (75,9-100) | 100 (99,5-100) | 100 (75,9-100) | 100 (99,5-100) |
| Korostelev 2014 | 47 | 635 | 0 | 0 | 100 (90,6-100) | 100 (99,3-100) | 100 (90,6-100) | 100 (99,3-100) |
| Lau 2012 | 11 | 97 | 0 | 0 | 100 (67,9-100) | 100 (95,3-100) | 100 (67,9-100) | 100 (95,3-100) |

| | | | | | | | | |
|-----------------|-----|--------|----|---|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| Lau 2014 | 23 | 1678 | 0 | 0 | 100 (82,2-100) | 100 (99,7-100) | 100 (82,2-100) | 100 (99,7-100) |
| Liang 2013 | 40 | 372 | 0 | 0 | 100 (89,1-100) | 100 (98,7-100) | 100 (89,1-100) | 100 (98,7-100) |
| Nicolaides 2012 | 8 | 1941 | 0 | 0 | 100 (59,8-100) | 100 (99,8-100) | 100 (59,8-100) | 100 (99,8-100) |
| Nicolaides 2013 | 25 | 204 | 0 | 0 | 100 (86,3-100) | 100 (98,2- 100) | 100 (83,4-100) | 100 (97,7-100) |
| Norton 2012 | 81 | 2887 | 1 | 0 | 100 (95,5-100) | 99,97 (99,8-99,99) | 98,8 (92,5-99,9) | 100 (99,8-100) |
| Norton 2015 | 38 | 15794 | 9 | 0 | 100 (90,7-100) | 99,9 (99,9-100) | 80,9 (66,7-90,9) | 100 (99,9-100) |
| Palomaki 2012 | 210 | 1758 | 1 | 2 | 99,1 (96,3-99,8) | 99,9 (99,6-100) | 99,5 (97,0-99,98) | 99,9 (99,5-99,98) |
| Pergament 2014 | 58 | 905 | 0 | 0 | 100 (93,8-100) | 100 (99,6-100) | 100 (92,2-100) | 100 (99,5-100) |
| Porreco 2014 | 137 | 3182 | 3 | 0 | 100 (97,34 -100) | 99,92 (99,7-99,98) | 97,9 (93,9-99,56) | 100 (99,88-100) |
| Quezada 2015 | 32 | 2752 | 1 | 0 | 100 (86,7-100) | 99,96 (99,8-100) | 97,0 (82,5-99,8) | 100 (99,8-100) |
| Sago 2015 | 71 | 1694 | 3 | 0 | 100 (93,6-100) | 99,8 (99,4-99,95) | 95,9 (87,8-98,9) | 100 (99,7-100) |
| Sehnert 2011 | 13 | 34 | 0 | 0 | 100 (71,7-100) | 100 (87,4-100) | 100 (71,7-100) | 100 (87,4-100) |
| Shaw 2014 | 11 | 189 | 0 | 0 | 100 (67,9-100) | 100 (97,5-100) | 100 (67,9-100) | 100 (97,5-100) |
| Song 2013 | 8 | 1733 | 0 | 0 | 100 (59,77-100) | 100 (99,72 -100) | 100 (59,8-100) | 100 (99,7-100) |
| Song 2015 | 2 | 202 | 0 | 0 | 100 (19,8-100) | 100 (97,7-100) | 100 (19,8-100) | 100 (97,7-100) |
| Sparks 2012 | 35 | 120 | 1 | 0 | 100 (87,7-100) | 99,2 (94,8-99,96) | 97,2 (83,8-99,9) | 100 (96,1-100) |
| Stumm 2014 | 40 | 430 | 0 | 2 | 95,2 (82,6-99,2) | 100 (98,9-100) | 100 (89,1-100) | 99,5 (98,2-99,9) |
| Verweij 2013 | 17 | 486 | 0 | 1 | 94,4 (72,7-99,9) | 100 (99,4-100) | 100 (77,1-100) | 99,8 (98,7-99,99) |
| Wax 2015 | 3 | 161 | 0 | 0 | 100 (31,0-100) | 100 (97,1-100) | 100 (31,0-100) | 100 (97,1-100) |
| Zhang 2015 | 720 | 111882 | 61 | 6 | 99,17 (98,52-99,83) | 99,95 (99,93-99,96) | 92,19 (90,31-94,07) | 99,99 (99,99-100) |
| Zhou 2014 | 38 | 3910 | 2 | 0 | 100 (88,6-100) | 99,9 (99,8-99,99) | 95,0 (81,8-99,1) | 100 (99,9-100) |
| Zimmermann 2012 | 11 | 66 | 0 | 0 | 100 (67,9-100) | 100 (93,1-100) | 100 (67,9-100) | 100 (93,1-100) |

| | | | | | | | | |
|-----------------------|-----|------|---|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Bayindir 2015* | 17 | 262 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Benachi 2015* | 76 | 809 | 1 | 0 | 1 | 0,998765432 | 0,987012987 | 1 |
| Ke 2015* | 17 | 2323 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Meck 2015* | 92 | 112 | 8 | 0 | 1 | 0,933333333 | 0,92 | 1 |
| Pérez-Pedregosa 2016* | 14 | 565 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Stokowski 2015* | 107 | 683 | 0 | 1 | 0,990740741 | 1 | 1 | 0,998538012 |
| Strah 2015* | 3 | 97 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Tynan 2016* | 21 | 1027 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

*Todos los valores, salvo los señalados con asterisco, han sido extraídos del suplemento número 8 del artículo de la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016. Los valores incluidos en esta tabla para los estudios incluidos en nuestra actualización de la revisión, señalados con asterisco, provienen de estimaciones propias (véase anexo).

NA: No aplica (no estimable por la existencia de valores nulos o ausencia de casos).

Tabla 12. Resultados obtenidos en cada estudios para Trisomía 18

| Estudio | VP | VN | FP | FN | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) |
|-----------------|----|------|----|----|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Ashoor 2012 | 49 | 297 | 0 | 1 | 98 (88,0-99,9) | 100 (98,4-100) | 100 (90,9-100) | 99,7 (97,8-99,98) |
| Beamon 2014 | 2 | 160 | 1 | 1 | 66,7 (12,5-98,2) | 99,4 (96,1-99,97) | 66,7 (12,5-98,2) | 99,4 (96,1-99,97) |
| Bevilacqua 2015 | 5 | 335 | 0 | 0 | 100 (46,3-100) | 100 (98,6-100) | 100 (46,3-100) | 100 (98,6-100) |
| Bianchi 2012 | 35 | 460 | 0 | 1 | 97,2 (85,5-99,9) | 100 (99,2-100) | 100 (87,7-100) | 99,8 (98,6-99,99) |
| Bianchi 2014 | 2 | 1947 | 3 | 0 | 100 (15,8-100) | 99,8 (99,6-100) | 40 (5,3-85,3) | 100 (99,8-100) |
| Chen 2011 | 34 | 247 | 5 | 3 | 91,9 (77,0-97,9) | 98,0 (95,2-99,3) | 87,2 (71,8-95,2) | 98,8 (96,2-99,7) |
| Comas 2015 | 0 | 312 | 0 | 0 | NA | 100 (98,5-100) | NA | 100 (98,5-100) |
| Dan 2012 | 41 | 7482 | 1 | 0 | 100 (89,3-100) | 99,99 (99,9-100) | 97,6 (85,9-99,9) | 100 (99,9-100) |
| Gil 2014 | 0 | 192 | 0 | 0 | NA | 100 (97,6-100) | NA | 100 (97,6-100) |
| Hall 2014 | 0 | 64 | 0 | 0 | NA | 100 (94,4-100) | NA | 100 (92,9-100) |
| Huang 2014 | 1 | 187 | 0 | 1 | 50 (2,7-97,3) | 100 (97,5-100) | 100 (5,5-100) | 99,5 (96,6-99,97) |
| Jeon 2014 | 5 | 150 | 0 | 0 | 100 (46,3-100,0) | 100 (96,9-100,0) | 100 (47,8-100,0) | 100 (97,6-100,0) |
| Jiang 2012 | 12 | 890 | 1 | 0 | 100 (69,9-100) | 99,9 (99,3-100) | 92,3 (62,1-99,6) | 100 (99,5-100) |
| Korostelev 2014 | 2 | 680 | 0 | 0 | 100 (19,8-100) | 100 (99,3-100) | 100 (19,8-100) | 100 (99,3-100) |
| Lau 2012 | 10 | 98 | 0 | 0 | 100 (65,5-100) | 100 (95,3-100) | 100 (65,5-100) | 100 (95,3-100) |
| Lau 2014 | 4 | 1678 | 0 | 0 | 100 (39,6-100) | 100 (99,7-100) | 100 (39,6-100) | 100 (99,7-100) |
| Liang 2013 | 14 | 398 | 0 | 0 | 100 (73,2-100) | 100 (98,8-100) | 100 (73,2-100) | 100 (98,8-100) |
| Nicolaides 2012 | 2 | 1945 | 2 | 0 | 100 (19,8-100) | 99,9 (99,6-99,98) | 50 (9,2-90,8) | 100 (99,8-100) |

| | | | | | | | | |
|-----------------|-----|--------|----|---|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| Nicolaides 2013 | 3 | 226 | 0 | 0 | 100 (86,3-100) | 100 (98,2-100) | 100 (83,4-100) | 100 (97,7-100) |
| Norton 2012 | 37 | 2886 | 2 | 1 | 97,4 (86,5-99,9) | 99,93 (99,75- 99,98) | 94,9 (81,4-99,1) | 99,96 (99,8-100) |
| Norton 2015 | 9 | 15830 | 1 | 1 | 90,00 (55,5-99,7) | 100 (99,9-100) | 90,0 (55,5-99,7) | 100 (99,9-100) |
| Palomaki 2012 | 59 | 1907 | 5 | 0 | 100 (92,4-100) | 99,7 (99,4-99,9) | 92,2 (82,0-97,1) | 100 (99,7-100) |
| Pergament 2014 | 24 | 938 | 1 | 1 | 96,0 (79,7-99,9) | 99,9 (99,4-100) | 96,0 (77,7-99,8) | 99,99 (99,3-99,99) |
| Porreco 2014 | 36 | 3283 | 0 | 3 | 92,3 (79,1-98,38) | 100 (99,89-100) | 100 (90,26-100) | 99,9 (99,7-99,98) |
| Quezada 2015 | 9 | 2770 | 5 | 1 | 90,0 (54,1-99,5) | 99,8 (99,6-99,9) | 64,3 (35,6-86,0) | 99,96 (99,8-100) |
| Sago 2015 | 36 | 1723 | 8 | 1 | 97,3 (84,2-99,9) | 99,5 (99,1-99,8) | 81,8 (66,8-91,3) | 99,9 (99,6-100) |
| Sehnert 2011 | 8 | 39 | 0 | 0 | 100 (59,8-100) | 100 (88,8-100) | 100 (59,8-100) | 100 (88,8-100) |
| Shaw 2014 | 8 | 192 | 0 | 0 | 100 (59,8-100) | 100 (97,6-100) | 100 (59,8-100) | 100 (97,6-100) |
| Song 2013 | 2 | 1738 | 1 | 0 | 100 (19,79-100) | 99,94 (99,6-99,99) | 66,67 (12,5-98,2) | 100 (99,7-100) |
| Song 2015 | 1 | 201 | 0 | 0 | 100 (5,5-100) | 100 (97,7-100) | 100 (5,5-100) | 100 (97,7-100) |
| Sparks 2012 | 7 | 121 | 0 | 0 | 100 (56,1-100) | 100 (96,2-100) | 100 (56,1-100) | 100 (96,2-100) |
| Stumm 2014 | 8 | 463 | 1 | 0 | 100 (59,8-100) | 99,8 (98,6-99,99) | 88,9 (50,7-99,4) | 100 (99,0-100) |
| Wax 2015 | 1 | 163 | 0 | 0 | 100 (5,5-100) | 100 (97,1-100) | 100 (5,5-100) | 100 (97,1-100) |
| Zhang 2015 | 167 | 112448 | 51 | 3 | 98,24 (94,93-99,63) | 99,95 (99,94-99,97) | 76,61 (70,99-82,23) | 100 (99,99-100) |
| Zhou 2014 | 10 | 3938 | 2 | 0 | 100 (65,5-100) | 99,9 (99,8-99,99) | 83,3 (50,9-97,1) | 100 (99,9-100) |
| Zimmermann 2012 | 3 | 74 | 0 | 0 | 100 (31,0-100) | 100 (93,9-100) | 100 (31,0-100) | 100 (93,9-100) |
| Bayindir 2015* | 7 | 270 | 0 | 2 | 0,777777778 | 1 | 1 | 0,992647059 |
| Benachi 2015* | 22 | 860 | 1 | 3 | 0,88 | 0,99883856 | 0,956521739 | 0,996523754 |
| Ke 2015* | 6 | 2334 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Meck 2015* | 14 | 185 | 13 | 0 | 1 | 0,934343434 | 0,518518519 | 1 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------|----|------|---|---|-------------|---|---|-------------|
| Pérez-Pedregosa 2016* | 3 | 576 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Stokowski 2015* | 29 | 761 | 0 | 1 | 0,966666667 | 1 | 1 | 0,998687664 |
| Tynan 2016* | 10 | 1038 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

*Todos los valores, salvo los señalados con asterisco, han sido extraídos del suplemento número 8 del artículo de la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016. Los valores incluidos en esta tabla para los estudios incluidos en nuestra actualización de la revisión, señalados con asterisco, provienen de estimaciones propias (véase anexo).

NA: No aplica (no estimable por la existencia de valores nulos o ausencia de casos).

Tabla 13. Resultados obtenidos en cada estudios para Trisomía 13

| Estudio | VP | VN | FP | FN | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) |
|-----------------|----|-------|----|----|---------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| Beamon 2014 | 0 | 162 | 1 | 0 | NA | 99,4 (96,1-99,97) | NA | 100 (97,1-100) |
| Bevilacqua 2015 | 0 | 340 | 0 | 0 | NA | 100 (98,6-100) | NA | 100 (98,6-100) |
| Bianchi 2012 | 11 | 485 | 0 | 3 | 78,6 (49,2-95,3) | 100 (99,2-100) | 100 (67,9-100) | 99,4 (98,,1-99,8) |
| Bianchi 2014 | 1 | 1910 | 3 | 0 | 100 (5,5-100) | 99,8 (99,5-99,96) | 25,0 (13,2-78,1) | 100 (99,7-100) |
| Chen 2011 | 25 | 261 | 3 | 0 | 100 (83,4-100) | 98,9 (96,4-99,7) | 89,3 (70,6-97,2) | 100 (98,2-100) |
| Comas 2015 | 0 | 312 | 0 | 0 | NA | 100 (98,5-100) | NA | 100 (98,5-100) |
| Gil 2014 | 1 | 191 | 0 | 0 | 100 (5,5-100) | 100 (97,5-100) | 100 (5,5-100) | 100 (97,5-100) |
| Hall 2014 | 15 | 49 | 0 | 0 | 100 (78,2-100) | 100 (98,2-100) | 100 (74,7-100) | 100 (90,9-100) |
| Jiang 2012 | 2 | 901 | 0 | 0 | 100 (19,8-100) | 100 (99,5-100) | 100 (19,8-100) | 100 (99,5-100) |
| Korostelev 2014 | 3 | 678 | 0 | 1 | 75,0 (21,9-98,7) | 100 (99,3-100) | 100 (31,0-100) | 99,85 (99,0-99,99) |
| Lau 2012 | 2 | 106 | 0 | 0 | 100 (19,8-100) | 100 (95,6-100) | 100 (19,8-100) | 100 (95,6-100) |
| Lau 2014 | 2 | 1680 | 0 | 0 | 100 (19,8-100) | 100 (99,7-100) | 100 (19,8-100) | 100 (99,7-100) |
| Liang 2013 | 5 | 407 | 1 | 0 | 100 (46,3-100) | 99,75 (98,4-99,99) | 83,3 (36,5-99,1) | 100 (98,8-100) |
| Nicolaides 2013 | 1 | 228 | 0 | 0 | 100 (5,5-100) | 100 (97,9-100) | 100 (5,5-100) | 100 (97,9-100) |
| Norton 2015 | 2 | 11181 | 2 | 0 | 100 (15,8-100) | 100 (99,9-100) | 50,0 (6,8-93,2) | 100 (99,0-100) |
| Palomaki 2012 | 11 | 1943 | 16 | 1 | 91,7 (59,8-99,6) | 99,2 (98,6-99,5) | 40,7 (23,0-61,0) | 99,9 (99,7-100) |
| Pergament 2014 | 12 | 953 | 0 | 0 | 100 (73,5 -100) | 100 (99,6-100) | 100 (69,9-100) | 100 (99,5-100) |
| Porreco 2014 | 14 | 3306 | 0 | 2 | 87,5 (61,65- 98,45) | 100 (99,89-100) | 100 (76,84-100) | 99,9 (99,8-99,99) |
| Quezada 2015 | 2 | 2778 | 2 | 3 | 40,0 (7,3-83,0) | 99,9 (99,7-99,99) | 50 (9,2-90,8) | 99,9 (99,7-99,97) |

| | | | | | | | | |
|-----------------------|----|--------|----|---|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| Sago 2015 | 10 | 1756 | 2 | 0 | 100 (65,5-100) | 99,9 (99,5-99,98) | 83,3 (50,9-97,1) | 100 (99,7-100) |
| Sehnert 2011 | 0 | 46 | 0 | 0 | NA | 100 (90,4-100) | NA | 100 (90,4-100) |
| Shaw 2014 | 3 | 197 | 0 | 0 | 100 (31,0-100) | 100 (97,6-100) | 100 (31,0-100) | 100 (97,6-100) |
| Song 2013 | 1 | 1740 | 0 | 0 | 100 (5,46-100) | 100 (99,73- 100) | 100 (5,5-100) | 100 (99,7-100) |
| Song 2015 | 1 | 201 | 0 | 0 | 100 (5,5-100) | 100 (97,7-100) | 100 (5,5-100) | 100 (97,7-100) |
| Stumm 2014 | 5 | 467 | 0 | 0 | 100 (46,3-100) | 100 (99,0-100) | 100 (46,3-100) | 100 (99,0-100) |
| Wax 2015 | 0 | 164 | 0 | 0 | NA | 100 (97,1-100) | NA | 100 (97,1-100) |
| Zhang 2015 | 22 | 112602 | 45 | 0 | 100 (84,56-100) | 99,96 (99,95-99,88) | 32,84 (21,59-44,08) | 100 (99,99-100) |
| Zhou 2014 | 2 | 3946 | 2 | 0 | 100 (19,8-100) | 99,9 (99,8-99,99) | 50 (9,2-90,8) | 100 (99,9-100) |
| Zimmermann 2012 | 2 | 75 | 0 | 0 | 100 (19,8-100) | 100 (93,9-100) | 100 (19,8-100) | 100 (93,9-100) |
| Bayindir 2015* | 2 | 276 | 0 | 1 | 0,666666667 | 1 | 1 | 0,996389892 |
| Benachi 2015* | 12 | 873 | 1 | 0 | 1 | 0,998855835 | 0,923076923 | 1 |
| Ke 2015* | 1 | 2339 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Meck 2015* | 5 | 199 | 7 | 1 | 0,833333333 | 0,966019417 | 0,416666667 | 0,995 |
| Pérez-Pedregosa 2016* | 0 | 579 | 0 | 0 | NA | 1 | NA | 1 |
| Stokowski 2015* | 12 | 779 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Tynan 2016* | 6 | 1042 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

*Todos los valores, salvo los señalados con asterisco, han sido extraídos del suplemento número 8 del artículo de la revisión sistemática de Taylor-Phillips 2016. Los valores incluidos en esta tabla para los estudios incluidos en nuestra actualización de la revisión, señalados con asterisco, provienen de estimaciones propias (véase anexo).

NA: No aplica (no estimable por la existencia de valores nulos o ausencia de casos).

Finalmente en la Tabla 14 se recoge el *pool* de datos de FN para todos los estudios y para cada subgrupo de estudios analizado. En los siguientes apartados se presentan los resultados del meta-análisis.

Tabla 14. Número de falsos negativos y tasa por 100.000 embarazos.

| | Número de FN en el pool de datos | | | Tasa de FN por 100.000 embarazos | | |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|-------|--------|
| | T13 | T18 | T21 | T13 | T18 | T21 |
| Todos los estudios | 12 de 155442 | 24 de 172783 | 33 de 175037 | 7,80 | 13,89 | 18,85 |
| Población con riesgo alto | 6 de 12563 | 15 de 16615 | 24 de 18247 | 47,76 | 90,28 | 131,53 |
| Población general | 3 de 17625 | 2 de 24847 | 0 de 25159 | 17,02 | 8,05 | 0,00 |
| Embarazos en primer trimestre | 3 de 14593 | 3 de 21353 | 1 de 21647 | 20,56 | 14,05 | 4,62 |
| Embarazos en cualquier trimestre | 8 de 138242 | 20 de 149848 | 31 de 151808 | 5,79 | 13,35 | 20,42 |

FN: falsos negativos.

Resultados del meta-análisis

En las tablas de evidencia se muestran los principales hallazgos clínicos de los estudios incluidos para cada una de las trisomías. 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.

Resultados del meta-análisis del rendimiento de la prueba: Síndrome de Down (T21)

Los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21 obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21

| Estudio | N | % 1 ^{er} Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|---------------|-----|-----------------------------|----------|-------|----|-----|----|----|--------|
| Alberti 2015 | 183 | <100% | Alto | MPSS | 47 | 136 | 0 | 0 | 100 |
| Ashoor 2012 | 347 | 100% | Alto | DANSR | 50 | 297 | 0 | 0 | 100 |
| Bayindir 2015 | 279 | <100% | No claro | MPSS | 17 | 262 | 0 | 0 | 100 |
| Beamon 2014 | 162 | <100% | Alto | Otro | 5 | 157 | 0 | 0 | 100 |

Tabla 15. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21

| Estudio | N | % 1 ^{er} Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|----------------------|-------|-----------------------------|----------|-------|-----|-------|----|----|--------|
| Benachi 2015 | 886 | <100% | Alto | MPSS | 76 | 809 | 1 | 0 | 99,77 |
| Bevilacqua 2015 | 340 | <100% | Mixto | DANSR | 11 | 328 | 0 | 1 | 99,41 |
| Bianchi 2012 | 493 | <100% | Alto | MPSS | 89 | 404 | 0 | 0 | 100 |
| Bianchi 2014 | 1952 | <100% | General | MPSS | 5 | 1941 | 6 | 0 | 99,39 |
| Chiu 2011 | 657 | <100% | Alto | MPSS | 68 | 565 | 6 | 18 | 92,69 |
| Comas2015 | 312 | <100% | General | Otro | 4 | 308 | 0 | 0 | 100 |
| Dan 2012 | 7524 | <100% | Mixto | MPSS | 139 | 7384 | 1 | 0 | 99,97 |
| Gil 2014 | 192 | 100% | No claro | DANSR | 9 | 182 | 0 | 1 | 98,96 |
| Dhallan 2007 | 60 | <100% | Alto | Otro | 2 | 56 | 1 | 1 | 93,33 |
| Ehrich 2011 | 449 | <100% | Alto | MPSS | 39 | 409 | 1 | 0 | 99,55 |
| Hall 2014 | 64 | <100% | Alto | SNP | 0 | 64 | 0 | 0 | 100 |
| Huang 2014 | 189 | <100% | Alto | MPSS | 9 | 180 | 0 | 0 | 100 |
| Jeon 2014 | 155 | <100% | Alto | MPSS | 11 | 144 | 0 | 0 | 100 |
| Jiang 2012 | 903 | <100% | No claro | MPSS | 16 | 887 | 0 | 0 | 100 |
| Ke 2015 | 2340 | <100% | Alto | MPSS | 17 | 2323 | 0 | 0 | 100 |
| Korostelev 2014 | 682 | <100% | Mixto | SNP | 47 | 635 | 0 | 0 | 100 |
| Lau 2012 | 108 | <100% | Alto | MPSS | 11 | 97 | 0 | 0 | 100 |
| Lau 2014 | 1701 | <100% | Mixto | MPSS | 23 | 1678 | 0 | 0 | 100 |
| Liang 2013 | 412 | <100% | Alto | MPSS | 40 | 372 | 0 | 0 | 100 |
| Meck 2015 | 212 | NI | Mixto | Otro | 92 | 112 | 8 | 0 | 92,45 |
| Nicolaides 2012 | 1949 | 100% | General | DANSR | 8 | 1941 | 0 | 0 | 100 |
| Nicolaides 2013 | 229 | 100% | Alto | SNP | 25 | 204 | 0 | 0 | 100 |
| Norton 2012 | 2969 | <100% | Alto | DANSR | 81 | 2887 | 1 | 0 | 99,93 |
| Norton 2015 | 15841 | 100% | General | DANSR | 38 | 15794 | 9 | 0 | 99,89 |
| Palomaki 2012 | 1971 | <100% | Alto | MPSS | 210 | 1758 | 1 | 2 | 99,70 |
| Pérez-Pedregosa 2016 | 579 | NI | General | DANSR | 14 | 565 | 0 | 0 | 100 |
| Pergament 2014 | 963 | <100% | Mixto | SNP | 58 | 905 | 0 | 0 | 100 |
| Porreco 2014 | 3322 | <100% | Alto | MPSS | 137 | 3182 | 3 | 0 | 99,82 |

Tabla 15. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21

| Estudio | N | % 1 ^{er} Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|-----------------|--------|-----------------------------|---------|-------|-----|--------|----|----|--------|
| Quezada 2015 | 2785 | 100% | General | DANSR | 32 | 2752 | 1 | 0 | 99,93 |
| Sago 2015 | 1768 | <100% | Alto | MPSS | 71 | 1694 | 3 | 0 | 99,66 |
| Sehnert 2011 | 47 | <100% | Alto | MPSS | 13 | 34 | 0 | 0 | 100 |
| Shaw 2014 | 200 | <100% | Mixto | MPSS | 11 | 189 | 0 | 0 | 100 |
| Song 2013 | 1741 | <100% | General | MPSS | 8 | 1733 | 0 | 0 | 100 |
| Song 2015 | 204 | 100% | Alto | MPSS | 2 | 202 | 0 | 0 | 100 |
| Sparks 2012 | 156 | <100% | Alto | DANSR | 35 | 120 | 1 | 0 | 98,72 |
| Stokowski 2015 | 791 | NI | NI | Otro | 107 | 683 | 0 | 1 | 99,75 |
| Strah 2015 | 100 | 100% | Mixto | MPSS | 3 | 97 | 0 | 0 | 100 |
| Stumm 2014 | 472 | <100% | Alto | MPSS | 40 | 430 | 0 | 2 | 99,15 |
| Tynan 2016 | 1048 | <100% | Mixto | MPSS | 21 | 1027 | 0 | 0 | 100 |
| Verweij 2013 | 504 | <100% | Alto | DANSR | 17 | 486 | 0 | 1 | 99,60 |
| Wax 2015 | 164 | <100% | Alto | MPSS | 3 | 161 | 0 | 0 | 100 |
| Zhang 2015 | 112669 | <100% | Mixto | MPSS | 720 | 111882 | 61 | 6 | 99,88 |
| Zhou 2014 | 3950 | <100% | Mixto | MPSS | 38 | 3910 | 2 | 0 | 99,90 |
| Zimmermann 2012 | 77 | <100% | Mixto | SNP | 11 | 66 | 0 | 0 | 100 |

N: tamaño muestral; % 1er Trimestre: porcentaje de mujeres en el primer mes de gestación; Riesgo: clasificación del riesgo del gestante de padecer alteraciones cromosómicas; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; TI: tasa de identificación; MPSS: *massively parallel signature sequencing*; DANSR: *Digital analysis of selected regions*; SNP: *single nucleotide polymorphisms*; Otro: Más de un test; NI: No se informa.

Como se puede observar en la tabla, las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21 en los estudios seleccionados varían de 92,45% a 100%.

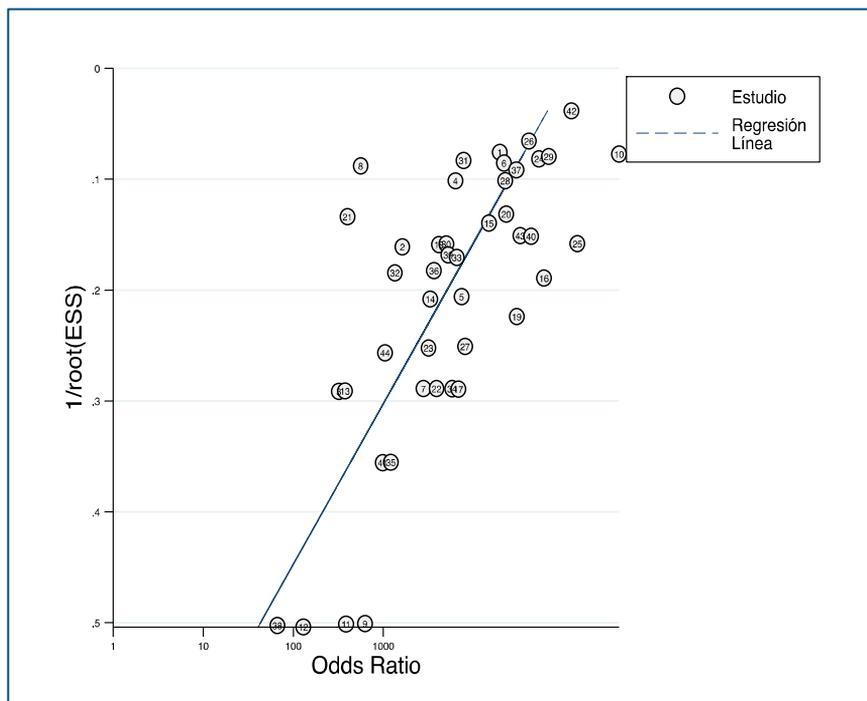
Un total de 48 estudios se incluyeron en el meta-análisis sobre rendimiento del NIPT para la detección de T21. La sensibilidad y la especificidad globales del cribado prenatal no invasivo para T21, a partir de un modelo bivariente de efectos aleatorios, es del 99,76% (IC95%: 98,87% – 99,95%) y del 99,96% (IC95%: 99,90% – 99,98%), respectivamente.

En el análisis por subgrupos se observa que los mejores datos de precisión del cribado prenatal no invasivo para la detección de T21 se obtienen en poblaciones de riesgo alto (sensibilidad: 99,67%, IC95%: 97,97 – 99,95; especificidad: 99,91%; IC95%: 99,80 – 99,97) y mixto (sensibilidad: 99,26%, IC95%: 98,47 – 99,65; especificidad: 99,99%;

IC95%: 99,87 – 99,99). Asimismo, los test que mejores resultados obtienen son los que siguen el método MPSS (sensibilidad: 99,67%, IC95%: 98,85 -99,91; especificidad: 99,96%; IC95%: 99,91 – 99,98). Para más información ver Anexo 7.

El análisis de sesgo de publicación revela que existe probabilidad de la existencia de sesgo ($p < 0,001$) (Figura 3).

Figura 3. Gráfico de asimetría Deeks para el sesgo de publicación (cribado prenatal no invasivo para la detección de T21)



Resultados del meta-análisis del rendimiento de la prueba: Síndrome de Edwards (T18)

Los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18 obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18

| Estudio | N | % 1 ^{er} Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | FP | FN | TI (%) |
|-----------------|-------|-----------------------------|----------|-------|----|-------|----|----|--------|
| Ashoor 2012 | 347 | 100% | Alto | DANSR | 49 | 297 | 0 | 1 | 99,42 |
| Beamon 2014 | 164 | <100% | Alto | Otro | 2 | 160 | 1 | 1 | 97,56 |
| Bevilacqua 2015 | 340 | <100% | Mixto | DANSR | 5 | 335 | 0 | 0 | 100 |
| Bianchi 2012 | 496 | <100% | Alto | MPSS | 35 | 460 | 0 | 1 | 99,60 |
| Bianchi 2014 | 1952 | <100% | General | MPSS | 2 | 1947 | 3 | 0 | 99,69 |
| Chen 2011 | 289 | <100% | Alto | MPSS | 34 | 247 | 5 | 3 | 94,46 |
| Comas 2015 | 312 | <100% | General | Otro | 0 | 312 | 0 | 0 | 100 |
| Dan 2012 | 7524 | <100% | Mixto | MPSS | 41 | 7482 | 1 | 0 | 99,97 |
| Gil 2014 | 192 | 100% | No claro | DANSR | 0 | 192 | 0 | 0 | 100 |
| Hall 2014 | 64 | <100% | Alto | SNP | 0 | 64 | 0 | 0 | 100 |
| Huang 2014 | 189 | <100% | Alto | MPSS | 1 | 187 | 0 | 1 | 98,94 |
| Jeon 2014 | 155 | <100% | Alto | MPSS | 5 | 150 | 0 | 0 | 100 |
| Jiang 2012 | 903 | <100% | No claro | MPSS | 12 | 890 | 1 | 0 | 99,78 |
| Korostelev 2014 | 682 | <100% | Mixto | SNP | 2 | 680 | 0 | 0 | 100 |
| Lau 2012 | 108 | <100% | Alto | MPSS | 10 | 98 | 0 | 0 | 100 |
| Lau 2014 | 1682 | <100% | Mixto | MPSS | 4 | 1678 | 0 | 0 | 100 |
| Liang 2013 | 412 | <100% | Alto | MPSS | 14 | 398 | 0 | 0 | 100 |
| Nicolaides 2012 | 1949 | 100% | General | DANSR | 2 | 1945 | 2 | 0 | 99,79 |
| Nicolaides 2013 | 229 | 100% | Alto | SNP | 3 | 226 | 0 | 0 | 100 |
| Norton 2012 | 2926 | <100% | Alto | DANSR | 37 | 2886 | 2 | 1 | 99,79 |
| Norton 2015 | 15841 | 100% | General | DANSR | 9 | 15830 | 1 | 1 | 99,97 |

| | | | | | | | | | |
|----------------------|--------|-------|----------|-------|-----|--------|----|---|-------|
| Palomaki 2012 | 1971 | <100% | Alto | MPSS | 59 | 1907 | 5 | 0 | 99,49 |
| Pergament 2014 | 964 | <100% | Mixto | SNP | 24 | 938 | 1 | 1 | 99,59 |
| Porreco 2014 | 3322 | <100% | Alto | MPSS | 36 | 3283 | 0 | 3 | 99,82 |
| Quezada 2015 | 2785 | 100% | General | DANSR | 9 | 2770 | 5 | 1 | 99,57 |
| Sago 2015 | 1768 | <100% | Alto | MPSS | 36 | 1723 | 8 | 1 | 98,98 |
| Sehnert 2011 | 47 | <100% | Alto | MPSS | 8 | 39 | 0 | 0 | 100 |
| Shaw 2014 | 200 | <100% | Mixto | MPSS | 8 | 192 | 0 | 0 | 100 |
| Song 2013 | 1741 | <100% | General | MPSS | 2 | 1738 | 1 | 0 | 99,89 |
| Song 2015 | 202 | 100% | Alto | MPSS | 1 | 201 | 0 | 0 | 100 |
| Sparks 2012 | 128 | <100% | Alto | DANSR | 7 | 121 | 0 | 0 | 100 |
| Stumm 2014 | 472 | <100% | Alto | MPSS | 8 | 463 | 1 | 0 | 99,58 |
| Wax 2015 | 164 | <100% | Alto | MPSS | 1 | 163 | 0 | 0 | 100 |
| Zhang 2015 | 112669 | <100% | Mixto | MPSS | 167 | 112448 | 51 | 3 | 99,90 |
| Zhou 2014 | 3950 | <100% | Mixto | MPSS | 10 | 3938 | 2 | 0 | 99,90 |
| Zimmermann 2012 | 77 | <100% | Mixto | SNP | 3 | 74 | 0 | 0 | 100 |
| Bayindir 2015 | 279 | <100% | No claro | MPSS | 7 | 270 | 0 | 2 | 98,57 |
| Benachi 2015 | 886 | <100% | Alto | MPSS | 22 | 860 | 1 | 3 | 99,10 |
| Ke 2015 | 2340 | <100% | Alto | MPSS | 6 | 2334 | 0 | 0 | 100 |
| Meck 2015 | 212 | NI | Mixto | Otro | 14 | 185 | 13 | 0 | 87,74 |
| Pérez-Pedregosa 2016 | 579 | NI | General | DANSR | 3 | 576 | 0 | 0 | 100 |
| Stokowski 2015 | 791 | NI | NI | Otro | 29 | 761 | 0 | 1 | 99,75 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------|-------|-------|------|----|------|---|---|-------|
| Strah 2015 | 100 | 100% | Mixto | MPSS | 0 | 99 | 1 | 0 | 98,00 |
| Tynan 2016 | 1048 | <100% | Mixto | MPSS | 10 | 1038 | 0 | 0 | 100 |

N: tamaño muestral; % 1er Trimestre: porcentaje de mujeres en el primer mes de gestación; Riesgo: clasificación del riesgo del gestante de padecer alteraciones cromosómicas; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; TI: tasa de identificación; MPSS: *massively parallel signature sequencing*; DANSR: *Digital analysis of selected regions*; SNP: *single nucleotide polymorphisms*; Otro: Más de un test; NI: No se informa.

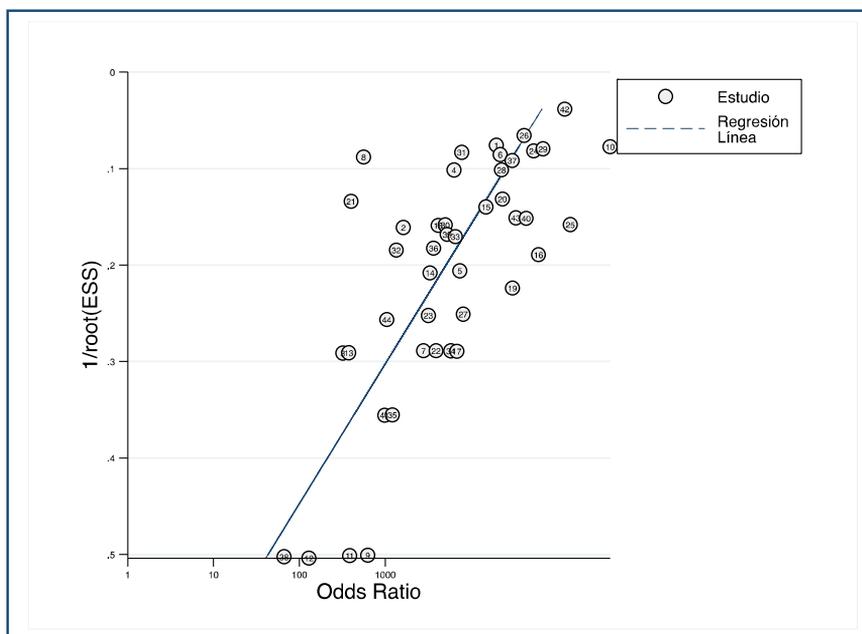
Como se puede observar en la tabla, las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18 en los estudios seleccionados varían de 87,74% a 100%.

Se incluyeron en el meta-análisis sobre rendimiento del NIPT para la detección de T18 un total de 44 estudios. La sensibilidad y la especificidad globales del cribado prenatal no invasivo para T18, a partir de un modelo bivariante de efectos aleatorios, es del 96,49% (IC95%: 94,06% – 97,95%) y del 99,93% (IC95%: 99,87% – 99,97%), respectivamente.

En el análisis por subgrupos se observa que los mejores datos de precisión del cribado prenatal no invasivo para la detección de T18 se obtienen en poblaciones de riesgo alto (sensibilidad: 96,26%, IC95%: 92,91 - 98,26; especificidad: 99,92%; IC95%: 99,75 – 99,97) y mixto (sensibilidad: 97,84%, IC95%:90,29-99,55; especificidad: 99,99%; IC95%: 99,78 – 99,99). Asimismo, los test que mejores resultados obtienen son los que siguen el método MPSS (sensibilidad: 97,43%, IC95%: 93,75 – 98,97; especificidad: 99,94%; IC95%: 99,85 – 99,97). Para más información ver Anexo 7.

El análisis de sesgo de publicación revela que existe probabilidad de la existencia de sesgo ($p < 0,001$) (Figura 4).

Figura 4. Gráfico de asimetría Deeks para el sesgo de publicación (cribado prenatal no invasivo para la detección de T18)



Resultados del meta-análisis del rendimiento de la prueba: Síndrome de Patau (T13)

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 17.

Tabla 17. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13

| Estudio | N | % 1 ^{er} Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | F P | F N | TI (%) |
|---------------|-----|-----------------------------|----------|-------|----|-----|-----|-----|--------|
| Bayindir 2015 | 279 | <100% | No claro | MPS S | 2 | 276 | 0 | 1 | 99,28 |
| Beamon 2014 | 163 | <100% | Alto | Otro | 0 | 162 | 1 | 0 | 98,77 |

Tabla 17. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13

| Estudio | N | % 1er Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | F P | F N | TI (%) |
|-----------------|-------|-----------------|----------|--------|----|-------|-----|-----|--------|
| Benachi 2015 | 886 | <100% | Alto | MPS S | 12 | 873 | 1 | 0 | 99,77 |
| Bevilacqua 2015 | 340 | <100% | Mixto | DAN SR | 0 | 340 | 0 | 0 | 100 |
| Bianchi 2012 | 499 | <100% | Alto | MPS S | 11 | 485 | 0 | 3 | 98,80 |
| Bianchi 2014 | 1914 | <100% | General | MPS S | 1 | 1910 | 3 | 0 | 99,69 |
| Chen 2011 | 289 | <100% | Alto | MPS S | 25 | 261 | 3 | 0 | 97,92 |
| Comas 2015 | 312 | <100% | General | Otro | 0 | 312 | 0 | 0 | 100 |
| Gil 2014 | 192 | 100% | No claro | DAN SR | 1 | 191 | 0 | 0 | 100 |
| Hall 2014 | 64 | <100% | Alto | SNP | 15 | 49 | 0 | 0 | 100 |
| Jiang 2012 | 903 | <100% | No claro | MPS S | 2 | 901 | 0 | 0 | 100 |
| Ke 2015 | 2340 | <100% | Alto | MPS S | 1 | 2339 | 0 | 0 | 100 |
| Korostelev 2014 | 682 | <100% | Mixto | SNP | 3 | 678 | 0 | 1 | 99,71 |
| Lau 2012 | 108 | <100% | Alto | MPS S | 2 | 106 | 0 | 0 | 100 |
| Lau 2014 | 1682 | <100% | Mixto | MPS S | 2 | 1680 | 0 | 0 | 100 |
| Liang 2013 | 413 | <100% | Alto | MPS S | 5 | 407 | 1 | 0 | 99,52 |
| Meck 2015 | 212 | NI | Mixto | Otro | 5 | 199 | 7 | 1 | 92,45 |
| Nicolaidis 2013 | 229 | 100% | Alto | SNP | 1 | 228 | 0 | 0 | 100 |
| Norton 2015 | 11185 | 100% | General | DAN SR | 2 | 11181 | 2 | 0 | 99,96 |

Tabla 17. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13

| Estudio | N | % 1 ^{er} Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | F P | F N | TI (%) |
|----------------------|-------|-----------------------------|-----------------|--------|----|--------|-----|-----|--------|
| Palomaki 2012 | 1971 | <100% | Alto | MPS S | 11 | 1943 | 16 | 1 | 98,27 |
| Pérez-Pedregosa 2016 | 579 | NI | General | DAN SR | 0 | 579 | 0 | 0 | 100 |
| Pergament 2014 | 965 | <100% | Mixto | SNP | 12 | 953 | 0 | 0 | 100 |
| Porreco 2014 | 3322 | <100% | Alto | MPS S | 14 | 3306 | 0 | 2 | 99,88 |
| Quezada 2015 | 2785 | 100% | General | DAN SR | 2 | 2778 | 2 | 3 | 99,64 |
| Sago 2015 | 1768 | <100% | Alto | MPS S | 10 | 1756 | 2 | 0 | 99,77 |
| Sehnert 2011 | 46 | <100% | Alto | MPS S | 0 | 46 | 0 | 0 | 100 |
| Shaw 2014 | 200 | <100% | Mixto | MPS S | 3 | 197 | 0 | 0 | 100 |
| Song 2013 | 1741 | <100% | General | MPS S | 1 | 1740 | 0 | 0 | 100 |
| Song 2015 | 202 | 100% | Alto | MPS S | 1 | 201 | 0 | 0 | 100 |
| Stokowski 2015 | 791 | NI | NI; mixto quizá | Otro | 12 | 779 | 0 | 0 | 100 |
| Stumm 2014 | 472 | <100% | Alto | MPS S | 5 | 467 | 0 | 0 | 100 |
| Tynan 2016 | 1048 | <100% | Mixto | MPS S | 6 | 1042 | 0 | 0 | 100 |
| Wax 2015 | 164 | <100% | Alto | MPS S | 0 | 164 | 0 | 0 | 100 |
| Zhang 2015 | 11269 | <100% | Mixto | MPS S | 22 | 112602 | 45 | 0 | 99,92 |
| Zhou 2014 | 3950 | <100% | Mixto | MPS S | 2 | 3946 | 2 | 0 | 99,90 |

Tabla 17. Parámetros de exactitud del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13

| Estudio | N | % 1er Trimestre | Riesgo | Test | VP | VN | F P | F N | TI (%) |
|------------------|----|-----------------|--------|------|----|----|-----|-----|--------|
| Zimmerman n 2012 | 77 | <100% | Mixto | SNP | 2 | 75 | 0 | 0 | 100 |

N: tamaño muestral; % 1er Trimestre: porcentaje de mujeres en el primer mes de gestación; Riesgo: clasificación del riesgo del gestante de padecer alteraciones cromosómicas; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; TI: tasa de identificación; MPSS: *massively parallel signature sequencing*; DANSR: *Digital analysis of selected regions*; SNP: *single nucleotide polymorphisms*; Otro: Más de un test; NI: No se informa.

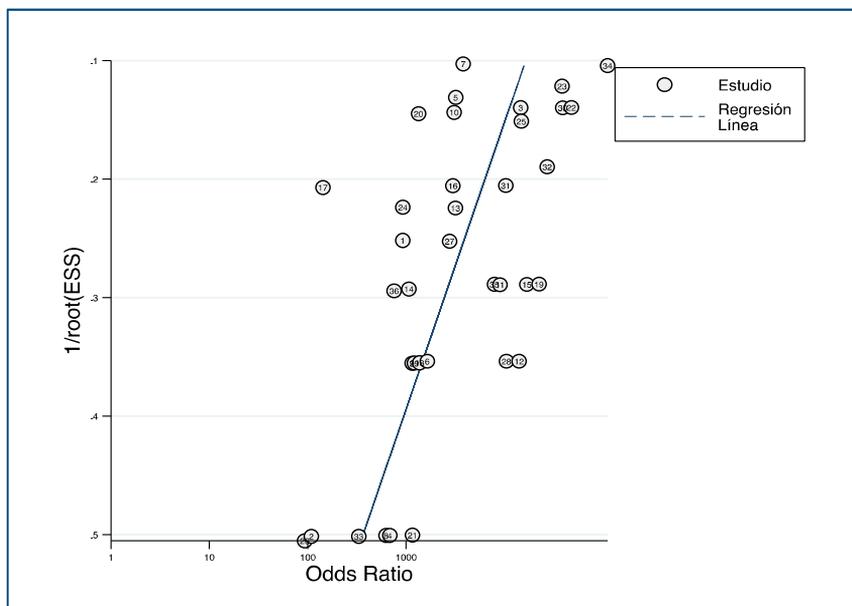
Como se puede observar en la tabla, las tasas de identificación obtenidas del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13 en los estudios seleccionados varían de 92,45% a 100%.

Un total de 36 estudios se incluyeron en el meta-análisis sobre rendimiento del NIPT para la detección de T13. La sensibilidad y la especificidad globales del cribado prenatal no invasivo para T13, a partir de un modelo bivariante de efectos aleatorios, es del 96,19% (IC95%: 82,07% - 99,29%) y del 99,94% (IC95%: 99,86% - 99,97%), respectivamente.

En el análisis por subgrupos se observa que los mejores datos de precisión del cribado prenatal no invasivo para la detección de T13 se obtienen en poblaciones de riesgo alto (sensibilidad: 96,59%, IC95%: 70,03 - 99,71; especificidad: 99,89%; IC95%: 99,63 - 99,97) y mixto (sensibilidad: 96,87, IC95%: 78,44 - 99,62; especificidad: 99,98%; IC95%: 99,82 - 99,99). Asimismo, los test que mejores resultados obtienen son los que siguen el método MPSS (sensibilidad: 96,66%, IC95%: 80,50 - 99,50; especificidad: 99,94%; IC95%: 99,75 - 99,98) y SNP (sensibilidad: 98,02%, IC95%: 54,79 - 99,95; especificidad: 54,79 - 99,95). Para más información ver Anexo 7.

El análisis de sesgo de publicación revela que existe probabilidad de la existencia de sesgo ($p=0,002$) (Figura 5).

Figura 5. Gráfico de asimetría Deeks para el sesgo de publicación (cribado prenatal no invasivo para la detección de T13)



IV.1.3. Coste-efectividad

Mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas se identificaron 11 estudios (descritos en 12 artículos) que cumplieran con los criterios de inclusión especificados [86-98]. La búsqueda manual no permitió identificar estudios adicionales. El contacto con otras agencias de ETS nacionales permitió identificar una evaluación económica adicional en la que se evaluaba la T21 desde la perspectiva del SNS en España [30]. En los siguientes apartados se describen las características, resultados y calidad metodológica de los estudios incluidos.

IV.1.3.1. Características y resultados de los estudios incluidos

Tres de los estudios incluidos evaluaban las 3 trisomías, T21, T18 y T13 [88,89,98].

Garfield *et al.* [89], estudio realizado por una consultora con financiación de la industria, fue la primera publicación en la que se evaluó NIPT como parte del cribado prenatal de las T21, T18 y T13. En concreto

se compara NIPT como segunda línea en pacientes con resultado positivo tras cribado habitual frente a cribado habitual de primer/segundo trimestre (sin NIPT) en mujeres embarazadas. Se realiza un análisis coste-consecuencia en el que, mediante un modelo, se evalúan varias medidas de resultado y se incluyen solo costes directos sanitarios relacionados con el proceso diagnóstico (por lo que se supone que la perspectiva es la del pagador en EE. UU.). Las fuentes de información son variadas, incluyendo los resultados clínicos del estudio MELISSA, diseñado para demostrar el rendimiento del test verifi® de Verinata Health Inc., entre otros estudios publicados. El modelo divide la población en dos cohortes dependiendo del riesgo y, además, unas mujeres comenzarán el cribado en el primer trimestre mientras que otras empezarán en el segundo trimestre.

El coste de las dos alternativas es muy similar (más de 59 millones para 100.000 embarazos), aunque el coste del cribado habitual es ligeramente superior al cribado que incluye NIPT. Esta última alternativa aporta un mayor número de casos diagnosticados tanto de T21 como de T18 (no se informa sobre T13 aunque en métodos se incluye), y menos pérdidas fetales debido a pruebas invasivas. Esto permite concluir a los autores que NIPT como segunda línea dentro del programa de cribado es más coste-efectivo que el cribado habitual. Aunque los autores dicen que realizan análisis de sensibilidad y que los resultados no cambian, no aportan datos [89].

Fairbrother *et al.* [88] es otro estudio en el que uno de los autores es empleado de Ariosa Diagnostic, Inc., compañía de diagnóstico molecular que comercializa el Harmony Prenatal Test, uno de los test más utilizados. Este estudio evalúa el cribado de T21, T18 y T13 empleando el NIPT con carácter universal, frente al cribado combinado en el primer trimestre a través de marcadores serológicos y la ecografía en mujeres gestantes. Se realiza un análisis coste-efectividad, en el que mediante un modelo se evalúan diferentes medidas de resultados clínicos y económicos, incluyendo solo los costes directos sanitarios relacionados con el proceso diagnóstico y el nacimiento del bebé. La perspectiva no es explícita, se menciona a aseguradoras y pacientes como pagadores de los servicios sanitarios. Las fuentes de información provienen principalmente de la literatura (incluyendo el meta-análisis de Gil *et al.* [35]), utilizando las tarifas de Medicare para estimar los costes cuando fue posible. El modelo no divide a la población según nivel de riesgo, trimestre en el que se realiza el cribado, edad o cualquier otro criterio utilizado en este tipo de evaluaciones. Se asume una población general para ambos tipos de cribado.

En ambas alternativas, los resultados del cribado presentan un mayor número de casos detectados de T21 que de T18, siendo la T13 la que presenta una menor prevalencia. Según este estudio, el NIPT como cribado universal presenta una sensibilidad superior al cribado combinando en el primer trimestre. El estudio presenta el coste total para la alternativa del cribado combinado en el primer trimestre que se sitúa en 3.880.000.000 \$ con un coste de 497.909 \$ por caso detectado. Por el contrario, el estudio no muestra el coste total de la alternativa de cribado mediante NIPT, limitándose a concluir, tras realizar un análisis de sensibilidad de una vía, que el NIPT se mantiene como estrategia dominante frente al cribado combinado en todos los análisis para un NIPT con un precio unitario inferior a 453 \$. Por tanto, el cribado mediante NIPT se presenta como la alternativa coste-efectiva siempre que el test no supere este coste [88].

Walker *et al.* [98] han publicado hasta ahora la mejor evaluación económica, de acuerdo a nuestra valoración de la calidad metodológica, que estudia el uso de NIPT con el objeto de identificar trisomías en los cromosomas 21, 18 y 13 de fetos de mujeres embarazadas en EE. UU. mediante un modelo de decisión. En concreto comparan 4 alternativas: el cribado combinado habitual que incluye pruebas en suero materno (PAPP-A y Beta-hCG) y medición de la TN del feto; el uso de NIPT como estrategia universal para todas las mujeres; NIPT contingente (NIPT solo en mujeres con riesgo alto según pruebas en suero materno); no cribado. Realizan el análisis desde 3 perspectivas distintas: perspectiva social y perspectiva del gobierno con un horizonte temporal de largo plazo que incluye los costes incurridos a lo largo de la vida de la persona (incluidos costes médicos y educativos una vez nacida la persona y coste por pérdida de productividad debida a morbilidad o mortalidad), y perspectiva del pagador que solo incluye los costes directamente relacionados con el cribado. En el análisis se utilizan parámetros de estudios publicados, incluidas las tasas de detección del primer meta-análisis de Gil *et al.* (2014) [35]. Al mismo tiempo que realizan la evaluación económica, también tienen por objetivo determinar el punto de corte de riesgo óptimo del primer cribado y compararlo con las otras estrategias incluyendo el NIPT contingente optimizado para dicho punto de corte. El punto de corte del segundo trimestre utilizado en el análisis es 1:270 para T21 y 1:100 para T13 y T18. El punto de corte óptimo se determina minimizando el coste total esperado variando los umbrales de decisión para las 3 pruebas sujeto a la restricción de que la tasa de detección fuera al menos equivalente al cribado convencional. Se estiman distintos cortes óptimos para cada perspectiva [98].

Los resultados se presentan separadamente para cada perspectiva. Desde la perspectiva social, el NIPT como cribado universal domina a las otras alternativas, es decir, diagnostica más casos (3409) y a un menor coste (2.305.749.493 \$) (estimación para un millón de embarazos). Según el análisis de sensibilidad, NIPT universal seguiría siendo dominante sobre el cribado habitual siempre que el coste del NIPT sea inferior a 619 \$. Desde la perspectiva del gobierno, donde no se incluyen los costes por pérdida de productividad, el NIPT contingente domina a no realizar cribado y al cribado habitual, mientras que en comparación con NIPT universal, esta última es la opción que más casos detecta pero a un mayor coste que las otras estrategias de cribado. En concreto, la RCEI entre NIPT universal y NIPT contingente es de 203.088 \$ por caso detectado. En este caso el análisis de sensibilidad muestra que NIPT contingente dominaría al cribado habitual siempre que el coste de NIPT no exceda de 663 \$. Por último, desde la perspectiva del pagador ninguna alternativa es estrictamente dominante. NIPT universal detecta más casos y es más cara que NIPT contingente, y ésta a su vez detecta más casos y es más cara que el cribado habitual (RCEI: 25.754 \$ por caso) [98].

En general, el análisis de sensibilidad probabilístico confirma los resultados del caso base desde todas las perspectivas. Desde la perspectiva social NIPT universal tiene un menor coste que el cribado habitual en un 91,1% de las simulaciones. Desde la perspectiva del gobierno NIPT contingente tiene un menor coste que el cribado habitual en un 87% de las simulaciones. Desde la perspectiva del pagador, NIPT contingente tiene un menor coste que el cribado habitual en un 73,2% de las simulaciones [98].

El resto de las 8 evaluaciones económicas valoró únicamente el coste-efectividad de NIPT para la detección de T21. Las estrategias en comparación varían de estudio a estudio aunque se repite el NIPT como prueba contingente y como prueba de primera línea o universal; también se repite como comparador el cribado combinado de primer trimestre. Aunque las evaluaciones suelen compartir características básicas como la principal medida de resultado (casos diagnosticados o detectados), e incluyen la mayoría de ellas solo costes en el corto plazo (hasta parto), difieren en otras muchas características como perspectiva del análisis o fuentes de efectividad utilizadas. Como consecuencia tenemos resultados heterogéneos. Varios estudios encuentran que NIPT es más caro pero también más efectivo que el cribado habitual [86,87,94,95], dependiendo de la estrategia evaluada. Dos estudios (con cierto grado de conflicto) concluyen que la estrategia que incluye NIPT tiene un menor coste que el cribado habitual en EE. UU. [96,97]. Finalmente, otros dos

estudios realizados en Reino Unido [92] y Bélgica [93] concluyen que el NIPT como prueba contingente podría ser una estrategia coste-ahorradora o incluso menos costosa y con un menor número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas, a costa de un menor número de casos detectados. Un resultado similar obtuvieron Bayón *et al.* (OSTEBA) en una reciente evaluación realizada para España en el marco de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) [30].

La evaluación económica realizada por Bayón *et al.* compara diferentes estrategias de cribado prenatal para la detección del Síndrome de Down en una población de mujeres embarazadas desde la perspectiva del SNS [30]. A través de un modelo de decisión analítico coste-consecuencia se evaluaron tres estrategias; cribado actual, la introducción del NIPT como prueba contingente y NIPT como cribado universal o de primera línea. Se modeló una cohorte poblacional de 100.000 mujeres con embarazos únicos para un horizonte temporal de corto plazo, hasta el parto. La medida de resultado principal fue el número de casos detectados de T21. Como medidas de resultados secundarias se incluyeron el número de mujeres que participaron en el cribado actual, el número de mujeres que recibieron el NIPT, el número de pruebas NIPT con resultado positivo, el número de técnicas invasivas realizadas y el número de pérdidas fetales relacionadas con las técnicas invasivas. Los datos sobre sensibilidad y especificidad del NIPT fueron obtenidos de una revisión sistemática de literatura publicada [7], asumiendo una sensibilidad del 99,3% y una especificidad de 99,9% para la detección de T21. El coste del NIPT se estimó en 550 € asumiendo una tasa de repetición de las pruebas del 4%. En el caso base el punto de corte de riesgo elegido fue 1/270 pero los autores realizan análisis de sensibilidad donde se evalúan otros puntos de corte de riesgo (1/50, 1/270, 1/500 y 1/1000) y diferentes precios para el NIPT [30].

Los resultados obtenidos para la primera estrategia donde se realizó el cribado habitual de primer y segundo trimestre tuvo un coste de 8.901.872 € y se detectaron 271 casos de T21. La segunda estrategia (uso del NIPT como prueba contingente de segunda línea) tuvo un coste de 8.111.351 € y 269 casos detectados de T21. El cribado con NIPT como prueba de cribado de primera línea tuvo un coste de 41.395.745 € con 296 casos de T21 detectados. Al comparar el NIPT como prueba de cribado de primera línea frente al cribado de primer y segundo trimestre, la primera fue más cara y más efectiva que la segunda, obteniendo una RCEI de 1.299.763 € por caso detectado adicional. Al comparar el NIPT como prueba contingente frente al cribado de primer y segundo trimestre,

la primera alternativa tuvo un menor coste pero fue menos efectiva. Cuando se comparó el NIPT como prueba de cribado de primera línea frente al NIPT como prueba contingente de segunda línea, la primera resultó más cara y más efectiva, mostrando una RCEI de 1.232.763 € por caso detectado adicional.

Los autores concluyen que la introducción del NIPT como prueba contingente en el programa de cribado de T21, para un punto de corte de riesgo de 1/270 y un precio de NIPT de 550 €, aunque no es una opción coste-efectiva, parece ofrecer beneficios frente al cribado actual al disminuir el número de pérdidas fetales relacionadas con las pruebas invasivas sin coste adicional [30].

Tabla 18. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

| Estudio | País | Financiación | Diseño | Alternativas en comparación | Perspectiva del análisis | Horizonte temporal | Descuento | Medidas de eficacia | Costes incluidos |
|-------------------------|--------------|--|----------------------------------|--|---------------------------------------|--|--------------|---|----------------------------|
| Ayres 2014 | Australia | No indica | Modelo de decisión analítico ACE | -Cribado de primer trimestre -NIPT contingente tras clasificación del riesgo por la edad -NIPT para mujeres embarazadas >30 años y >40 años -NIPT universal | Proveedor de salud y pacientes | Corto plazo, hasta parto | No necesario | Casos detectados T21 API | Costes directos sanitarios |
| Beulen 2015 | Países Bajos | Foundation for Prenatal Screening in the Nijmegen Region | Modelo de decisión analítico ACE | -Cribado de primer trimestre -NIPT universal -NIPT contingente | Sistema sanitario | Corto plazo, hasta el parto | No necesario | Casos detectados T21 API Nacidos con T21 | Costes directos sanitarios |
| Fairbrother 2015 | EE.UU. | Ariosa Diagnostics Inc. | Modelo de decisión analítico ACE | -Cribado de primer trimestre -NIPT universal | No explícito; Aseguradoras y paciente | No explícito; Corto plazo, hasta parto | No necesario | Casos detectados T21, T18 y T13 API | Costes directos sanitarios |

Tabla 18. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

| Estudio | País | Financiación | Diseño | Alternativas en comparación | Perspectiva del análisis | Horizonte temporal | Descuento | Medidas de eficacia | Costes incluidos |
|----------------------|-------------|---|----------------------------------|--|--------------------------------------|--|--------------|---|----------------------------|
| Garfield 2012 | EE.UU. | Verinata Health Inc. | Modelo ACC | -Cribado habitual de primer/segundo trimestre (sin NIPT) -NIPT como segunda línea en pacientes con cribado positivo | No explícito; Pagador probablemente | No explícito; Corto plazo, hasta diagnóstico | No necesario | Casos diagnosticados T21, T18 y T13 API | Costes directos sanitarios |
| Morris 2014 | Reino Unido | NIHR (National Institute for Health Research) | Modelo de decisión analítico ACE | -Cribado de primer trimestre -NIPT contingente (para 1/150, 1/500, 1/1000 y 1/2000) -NIPT universal | NHS | Corto plazo, hasta parto | No necesario | Casos detectados T21 API | Costes directos sanitarios |
| Neyt 2014 | Bélgica | KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre) | Modelo ACC | -Cribado de primer trimestre -NIPT universal -NIPT contingente | Sistema sanitario público y paciente | No explícito; Corto plazo, hasta el parto | No necesario | Casos detectados T21 API FN | Costes directos sanitarios |

Tabla 18. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

| Estudio | País | Financiación | Diseño | Alternativas en comparación | Perspectiva del análisis | Horizonte temporal | Descuento | Medidas de eficacia | Costes incluidos |
|---------------------|-----------|--------------|----------------------------------|--|---|--|--------------|---|----------------------------|
| Okun 2013 | Canadá | Ninguna | Modelo de decisión analítico ACE | <ul style="list-style-type: none"> -Cribado habitual de primer trimestre -Cribado habitual de primer trimestre basado en TN como primera prueba -NIPT sustituyendo al cribado de primer trimestre habitual -NIPT contingente con cribado de primer trimestre -NIPT contingente con precios fijos -NIPT contingente con mejora de la tasa de detección -NIPT contingente con los mejores valores tomados del primer trimestre -NIPT contingente con cribado de primer trimestre y tasa de detección mejorada. | Fondos públicos provinciales para salud | No explícito; Corto plazo, hasta el nacimiento | No necesario | Casos diagnosticado T21 Amniocentesis realizadas API | Costes directos sanitarios |
| O'Leary 2013 | Australia | Ninguna | Modelo de decisión analítico ACE | <ul style="list-style-type: none"> -Cribado de primer trimestre -NIPT contingente | Sistema sanitario público | No explícito; Corto plazo, hasta parto | No necesario | Casos detectados T21 Pruebas invasivas realizadas API | Costes directos sanitarios |

Tabla 18. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

| Estudio | País | Financiación | Diseño | Alternativas en comparación | Perspectiva del análisis | Horizonte temporal | Descuento | Medidas de eficacia | Costes incluidos |
|---|--------|--------------|----------------------------------|--|------------------------------|--|-------------------------------|--|--|
| Song 2013 | EE.UU. | No indica | Modelo de decisión analítico ACC | -Cribado habitual combinado -Cribado integrado con pruebas de cribado combinado y Quad screening (combinación de 4 pruebas en sangre) -NIPT universal para >35 años y cribado positivo | Seguro y copago por paciente | Corto plazo, solo cribado (pagador) Primeros 5 años de vida (pagador) | 3% para costes en largo plazo | Casos detectados T21 Amniocentesis API | Costes directos sanitarios Costes sociales para los primeros 5 años |
| Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | EE.UU. | Ninguna | Modelo de decisión analítico ACE | -Cribado integrado: prueba en suero materno -NIPT universal | Social Gobierno Pagador | Corto plazo, solo cribado (pagador) Toda la vida (social y gobierno) | 3% para costes en largo plazo | Casos detectados T21 Nacimientos T21 Prueba invasiva innecesaria | Costes directos sanitarios Costes educativos Costes por pérdida de productividad |
| Walker 2015 (PLOS ONE) | EE.UU. | Ninguna | Modelo de decisión analítico ACE | -Cribado habitual combinado -NIPT universal -NIPT contingente -No cribado | Social Gobierno Pagador | Corto plazo, solo cribado (pagador) Toda la vida (social y gobierno) | 3% para costes en largo plazo | Casos detectados T21, T18 y T13 | Costes directos sanitarios Costes educativos Costes por pérdida de productividad |

ACC: Análisis coste-consecuencia; ACE: Análisis coste-efectividad; API: Aborto (o pérdida fetal) asociada a prueba invasiva; FN: Falso negativo; NHS: National Health Service (en Inglaterra y Gales); TN: Translucencia nucal.

Tabla 19. Resultado de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática que solo evalúan casos de T21

| Estudio | Moneda y año | Población | Comparación | Coste | Efectividad | | Ratio Coste-Efectividad Incremental |
|----------------|-------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|------|---|
| | | | | | Casos detectados de T21 | API | |
| Ayres 2014 | \$ Australia 2014 | Estimación para una población de 300.000 mujeres con embarazos únicos | Cribado primer trimestre | 38.739.360 a 154.197.360 \$ | 534 | 101 | - |
| | | | Cribado contingente | 37.812.082 a 148.181.640 \$ | 531 | 5 | - |
| | | | NIPT >35 años | 68.911.184 a 176.522.320 \$ | 610 | 7 | De 396.998 a 293.749 \$/caso |
| | | | NIPT >40 años | 43.286.491 a 153.147.170 \$ | 590 | 6 | De 81.199 a -18.753 (dominante) \$/caso |
| | | | NIPT universal | 173.376.192 a 271.910.640 \$ | 657 | 11 | De 1.094.608 a 957.019 \$/caso |
| Beulen 2015 | € Países Bajos 2012 | Estimación para una población de 180.000 mujeres embarazadas | Cribado primer trimestre | 46.300.000 € | 294 | 1 | - |
| | | | NIPT contingente | 56.100.000 € | 399 | 1 | 94.000 €/caso |
| | | | NIPT universal | 119.000.000 € | 452 | 2 | 460.000 €/caso |
| Morris 2014 | £ Reino Unido 2011/2012 | Estimación para una población de 10.000 mujeres embarazadas | Cribado de primer trimestre | 279.000 £ | 13,24 | 0,80 | - |
| | | | NIPT contingente 1/150 | 244.000 £ | 11,26 | 0,06 | - |
| | | | NIPT contingente 1/500 | 298.000 £ | 12,31 | 0,06 | Dominado |
| | | | NIPT contingente 1/1000 | 356.000 £ | 12,55 | 0,07 | Dominado |
| | | | NIPT contingente 1/2000 | 438.000 £ | 12,78 | 0,07 | Dominado |
| NIPT universal | 1.825.000 £ | 16,49 | 0,11 | - | | | |
| Neyt 2014 | € Bélgica 2014 | Estimación para una población de 129.199 | Cribado primer trimestre | 14.754.829 € | 170 | 76 | - |

| | | | | | | | |
|---------------------|-------------------|---|---|-------------------------------|--------------|-----------|------------------------------|
| | | mujeres con embarazos únicos (Bélgica, 2012) | NIPT contingente (cut-off 1/300) | 13.114.935 € | 169 | 34 | 2.738.197 €/caso* |
| | | | NIPT universal | 50 774 045 € | 215 | 26 | 839.936 €/caso |
| Okun 2014 | \$ Canadá 2013 | Estimación para una población de 144.570 mujeres embarazadas (Ontario, 2012-2013) | Cribado habitual: combinado primer trimestre / integrado / Quad | 17.353.789 \$ | 154 | 31 | - |
| | | | Cribado primer trimestre, incluido NT | 17.580.080 \$ | 154 | 41 | Dominado |
| | | | NIPT contingente (varios escenarios) | De 17.353.081 a 85.146.250 \$ | De 253 a 337 | De 0 a 13 | De 0 a 23.423 \$/caso** |
| O'Leary 2013 | \$ Australia 2013 | Estimación para una población de 32.478 mujeres con embarazo único que completaron el cribado de primer trimestre (Western Australia, 2005-2006). | Cribado de primer trimestre | 3.565.542 \$ | 69 | 10 | - |
| | | | NIPT contingente | 3.911.278 \$ a 4.119.025 \$ | 69-75-76 | <5 | De dominado a 83.724 \$/caso |
| Song 2013 | \$ EE.UU. 2012 | Estimación para una población de 4.000.000 de mujeres embarazadas | Cribado habitual combinado | 3.785.688.398 \$ | 3364 | 525 | - |
| | | | Cribado integrado | 3.919.378.508 \$ | 3760 | 525 | Dominado |
| | | | NIPT universal para >35 años y cribado positivo | 3.402.844.207 \$ | 4823 | 3 | Dominante |

| | | | | | | | |
|---|-------------------|---|-------------------|------------------|--|---|---|
| Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | \$ EE.UU. 2013 | Estimación para una población de 1.000.000 de mujeres embarazadas | Cribado integrado | 2.023.206.325 \$ | Casos detectados: 1474 Casos diagnosticados: 1047 | - | - |
| | | | NIPT universal | 1.900.628.105 \$ | Casos detectados: 1915 Casos diagnosticados: 1360 | - | Perspectiva social: Dominante Gobierno: 167.960; Sector sanitario: 270.004; Pagador: 344.440 \$/caso |

*Resultado localizado en el cuadrante sur-oeste, es decir, la estrategia es menos costosa pero también menos efectiva. **Caso diagnosticado; API: Aborto (o pérdida fetal) asociada a prueba invasiva; FN: Falso negativo

Tabla 20. Resultado de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática que evalúan T13 y/o T18 además de T21

| Estudio | Moneda y año | Comparación | Coste (\$) | | | Efectividad (casos detectados) | | | | | Ratio Coste-Efectividad incremental | | |
|----------------------------|------------------|---|---------------|-------------|-------------|--------------------------------|----------------------------|-------|-------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|----------------------|
| | | | | | | T21 | T18 | T13 | API | Otras medidas: FP | | | |
| Fairbrother 2015*** | \$ EE.UU. 2014 | Cribado de primer trimestre | 3.880.000.000 | | | 4768 | 2356 | 674 | 698 | 139.540 | - | | |
| | | NIPT universal | No se indica | | | 5544 | 2710 | 738 | 42 | 8342 | No se indica | | |
| Garfield 2012* | \$ EE.UU. 2012** | Cribado habitual primer/segundo trimestre | 59.748.721 | | | 148 | 44 | - | 60 | - | - | | |
| | | NIPT como segunda línea tras cribado positivo | 59.228.142 | | | 170 | 45 | - | 22 | - | Dominante | | |
| Walker 2015 (PLOS ONE)**** | \$ EE.UU. 2013 | | Perspectiva | Social | Gobierno | Pagador | Casos detectados (totales) | | | Otras medidas: Tasa de fallo de NIPT | Social | Gobierno | Pagador |
| | | No cribado | 3.347.297.152 | 822.000.565 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | Dominación estricta | | - |
| | | Cribado habitual combinado | 2.475.580.143 | 711.465.188 | 142.723.273 | 2.516 | 2.516 | 2.516 | 2.516 | 0% | Dominación estricta | | Dominación extendida |
| | | NIPT contingente | 2.315.959.639 | 693.996.197 | 148.208.927 | 3.077 | 2.817 | 2.729 | 2.729 | 0,19% a 0,66% | Dominación estricta | - | 25.754 \$/caso |
| | | NIPT universal | 2.305.749.493 | 814.224.159 | 327.675.783 | 3.409 | 3.409 | 3.409 | 3.409 | 2,8% | - | 203.088 \$/caso | 263.922 \$/caso |

API: Aborto (o pérdida fetal) asociada a prueba invasiva; FP: Falsos positivos.

*Estimación para una población de 100.000 mujeres; **No se indica el año por lo que se indica aquí el año de publicación; *** Estimación para una población de 8 millones de mujeres; ****Estimación para una población de 1 millón de mujeres. Los porcentajes de detección y de falsos positivos son ligeramente distintas en texto y tablas; se extraen aquí los datos contenidos en tablas en Walker *et al.* [98].

IV.1.3.2. Valoración de la calidad metodológica y transferibilidad

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas se recoge en el Anexo 8. Analizamos con detalle la calidad de los tres estudios que evaluaban las tres trisomías. En general, la calidad metodológica de los estudios de Garfield *et al.* [89] y de Fairbrother *et al.* [88] es más limitada en comparación con la calidad de Walker *et al.* [98], debido principalmente a dos factores, la menor transparencia y la pregunta de investigación mucho más limitada.

La perspectiva del estudio de Garfield *et al.* no está clara aunque puede ser la del pagador del programa de cribado en el corto plazo [89]. Además de que no esté clara la perspectiva, no es posible asegurar que se incluyeran todos los costes relevantes. El modelo se explica en el texto (se trata aparentemente de un árbol de decisión aunque la falta de una figura donde se represente el modelo dificulta el entendimiento del modelo). Otra falta importante de este estudio es no presentar los resultados del análisis de sensibilidad. No se informa de valores de RCEI ya que no sería necesario al resultar que la estrategia que incluye NIPT domina al cribado habitual [89].

Al igual que en Garfield *et al.*, el estudio de Fairbrother *et al.* no es completamente transparente por lo que no es posible valorarlo con justicia. El principal inconveniente de esta evaluación es que no informa del coste global de la estrategia consistente en NIPT universal. Únicamente informan del valor umbral que haría que esta estrategia fuera ahorradora en costes en comparación con el cribado habitual [88]. Entre sus bondades está la utilización del meta-análisis de Gil *et al.* como fuente de información de la efectividad.

Walker *et al.* establecen una pregunta de investigación clara y completa con varias alternativas en comparación, incluida el cribado habitual, y desde tres perspectivas diferentes [98]. El tipo de análisis se justifica dada la sencillez de la secuencia de decisiones en el problema clínico. El modelo se presenta con detalle incluyendo imágenes del árbol de decisión. La fuente de datos de eficacia es el meta-análisis de Gil *et al.* (2014) [35]. Además incluyen costes por pérdida de productividad y costes sanitarios y educativos en el largo plazo (descontando costes al 3%). Los autores realizan un análisis de sensibilidad determinístico, presentan varias figuras de tornado donde se ve cómo varían las RCEI cuando se varían los valores de parámetros de forma separada, e informan de los costes unitarios umbrales del NIPT que harían cambiar o mantener la decisión. También realizan un análisis de sensibilidad probabilístico y presentan planos de coste-efectividad representando las

simulaciones de Monte Carlo. Los parámetros y la forma de las funciones de distribución son transparentes. La efectividad y costes incrementales, así como las RCEI, se presentan de forma transparente para cada perspectiva [98].

Los tres estudios evalúan estrategias que incluyen NIPT en comparación con la estrategia de cribado prenatal habitual. Las fuentes de los datos utilizados para definir los parámetros clínicos del modelo están claras. La medida de resultado principal, casos diagnosticados, es adecuada. El uso de recursos se describe en el texto aunque en algunos estudios con más detalle que en otros. El horizonte temporal podría considerarse adecuado dado que el principal resultado de la tecnología, esto es, contribuir al diagnóstico prenatal, se obtiene en el corto plazo.

La transferibilidad de las evaluaciones económicas fue valorada con el objeto de decidir si alguna de ellas era susceptible de ser adaptada al contexto español. Los 3 estudios incluidos son realizados en EE. UU. por lo que sus resultados no son directamente generalizables a nuestro país. La transparencia de métodos y resultados de Walker *et al.* [98] así como su pregunta más amplia al incluir varias perspectivas, convierte a esta evaluación económica en la más transferible de todas. Fairbrother, por ejemplo, evalúa la estrategia NIPT universal, para la cual todavía no hay pruebas inequívocas de su efectividad, por lo que podría no ser implementada y por tanto resta valor a la transferibilidad de esta evaluación económica. Además, es necesario tener presente que en todos los estudios habría que incorporar costes unitarios españoles y datos contextualizados en nuestra cultura como, por ejemplo, el grado de aceptación o participación de las mujeres en los programas de cribado prenatal. Esto es mencionado por Garfield *et al.* [89].

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. Para ello una alternativa sería adaptar el estudio de Walker *et al.* [98]. Otra opción podría ser adaptar un modelo de mayor calidad y más transferible aunque en él solo se evaluara el NIPT para el cribado de la T21. Este podría ser el caso del modelo económico recientemente realizado por OSTEBA [30].

Para terminar, la calidad metodológica de los 8 estudios que solo evaluaba T21 es en general aceptable aunque existe incertidumbre sobre la transparencia de algunas de ellas que impiden valorar sus potenciales sesgos. Los 8 estudios evalúan estrategias que incluyen NIPT en comparación con, al menos, una estrategia de cribado prenatal habitual. Ningún estudio presenta por separado más de una perspectiva. Todos

salvo uno realizan el análisis para un horizonte temporal de corto plazo (hasta parto). 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 diagnosticados, es adecuada en todos los estudios aunque algunos autores introducen otras medidas complementarias. De hecho algunos autores explícitamente presentan sus estudios como análisis coste-consecuencia. No obstante, aunque todos citan las fuentes de las que obtienen los valores de los parámetros principales, no siempre está claro el tipo de diseño del que provienen estos valores. El uso de recursos se describe en el texto aunque en algunos estudios con más detalle que en otros. Por último, no todos los estudios realizan análisis de sensibilidad y/o habiéndolo realizado no informan sobre él apropiadamente, restándole fiabilidad a los resultados.

IV.2. Análisis económico

IV.2.1. Evaluación económica

IV.2.1.1. Estimación de parámetros

Probabilidades de ocurrencia y efectividad

Los valores de las probabilidades de ocurrencia utilizados en el caso base (y los valores utilizados en el análisis de sensibilidad probabilístico) se recogen en la Tabla 21.

La sensibilidad y especificidad de la prueba combinada para las tres trisomías se tomó de Norton *et al.* [69]. Este estudio es el único incluido en nuestra revisión sistemática en la que se compara el cribado combinado convencional de primer trimestre y el NIPT, donde además se informa con detalle de los resultados de forma que obtenemos valores de sensibilidad y especificidad para las tres trisomías. No ha sido posible identificar una revisión sistemática en la que se analice el rendimiento del cribado convencional con las características del evaluado en el presente estudio de coste-efectividad. Dada la incertidumbre y posible variabilidad, estos valores serán estudiados en el análisis de sensibilidad.

Se asume que la prueba invasiva tiene una sensibilidad y especificidad del 100% ya que la mayoría de los estudios utilizan como estándar de referencia una combinación de resultado de prueba invasiva y/o fenotipo tras nacimiento, por lo que la probabilidad de que no haya una trisomía cuando la prueba invasiva es positiva es cero.

Los valores de los parámetros fundamentales, sensibilidad y especificidad, provienen de los resultados del meta-análisis realizado en el presente informe para población de alto riesgo (véase Anexo 7). A partir de estos valores de sensibilidad y especificidad y de la prevalencia estimada de las tres trisomías se estiman los VPP y VPN. Otras probabilidades provienen de datos reales de población española como la proporción de mujeres que acepta realizarse la prueba invasiva [30] o de la literatura como la probabilidad de aborto tras prueba invasiva, sea amniocentesis o BVC [99].

La proporción de mujeres que se realizan NIPT tras CC positivo se deriva del supuesto de que el 99% de mujeres aceptaría realizarse el NIPT, una vez ajustado por aquella proporción de mujeres para las que el NIPT no sería necesario debido a que presentan TN elevado según ecografía [30] y/o resultado elevado del cribado combinado tales que indiquen anomalía muy grave.

Tabla 21. Probabilidades de ocurrencia

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|--|-----------------|---------------------|------------------------------|--------|---------|--|
| Incidencia T21 en población general | 0,00240 | 0,00039 | Beta | 38 | 15803 | Norton 2015 [69] |
| Sensibilidad de CC para T21 | 0,78947 | 0,06528 | Beta | 30 | 8 | Norton 2015 [69] |
| Especificidad de CC para T21 | 0,94596 | 0,00180 | Beta | 14949 | 854 | Norton 2015 [69] |
| Probabilidad de resultado positivo en cribado combinado para T21 | 0,05580 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| VPP CC (T21) | 0,03394 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| VPN CC (T21) | 0,99947 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| Proporción de mujeres que acepta realizarse la prueba invasiva | 0,95000 | 0,02169 | Beta | 95 | 5 | Bayón 2016 [30] |
| Probabilidad de que se produzca pérdida fetal debido a amniocentesis | 0,0011 | 0,02344 | Beta | 0,0011 | 0,9989 | Akolekar 2015 [99] |
| Probabilidad de que se produzca pérdida fetal debido a BVC | 0,0022 | 0,03313 | Beta | 0,0022 | 00,9978 | Akolekar 2015 [99] |
| Proporción de mujeres que se realiza la amniocentesis | 0,90 | 0,21213 | Beta | 0,90 | 0,10 | Supuesto basado en consulta con expertos |
| Proporción de mujeres que se realiza la BVC | 0,10 | 0,21213 | Beta | 0,10 | 0,90 | Supuesto basado en consulta con expertos |

Tabla 21. Probabilidades de ocurrencia

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|--|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|------|--|
| Probabilidad de pérdida fetal tras prueba invasiva | 0,00121 | NA | NA | NA | NA | * |
| Sensibilidad de NIPT para T21 | 0,9967 | 0,00171 | Beta | 1119 | 4 | Meta-análisis propio para embarazos de alto riesgo |
| Especificidad de NIPT para T21 | 0,9991 | 0,00023 | Beta | 17175 | 15 | Meta-análisis propio para embarazos de alto riesgo |
| Probabilidad de resultados positivo con NIPT (T21) | 0,03469 | NA | NA | NA | NA | * |
| Probabilidad de VP tras resultado positivo con NIPT (T21) | 0,97494 | NA | NA | NA | NA | * |
| Probabilidad de VN tras resultado negativo con NIPT (T21) | 0,99988 | NA | NA | NA | NA | * |
| Proporción de mujeres que aceptaría realizarse el NIPT | 0,99000 | 0,00990 | Beta | 99 | 1 | Supuesto |
| Proporción de CC con TN elevado que haría innecesario NIPT | 0,00410 | 0,00064 | Beta | 41 | 9959 | Bayón 2016 [30] |

Tabla 21. Probabilidades de ocurrencia

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|---|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|-------|--|
| Proporción de mujeres que se realizan NIPT tras CC positivo (excluyendo aquellas con resultado elevado tal que indique anomalía muy grave que haga innecesario el NIPT) | 0,98594 | NA | NA | NA | NA | * |
| Incidencia T18 en población general | 0,00063 | 0,00020 | Beta | 10 | 15831 | Norton 2015 [69] |
| Sensibilidad de CC para T18 | 0,80000 | 0,12060 | Beta | 8 | 2 | Norton 2015 [69] |
| Especificidad de CC para T18 | 0,99690 | 0,00044 | Beta | 15782 | 49 | Norton 2015 [69] |
| Probabilidad de resultado positivo en cribado combinado para T18 | 0,00360 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| VPP CC (T18) | 0,14035 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| VPN CC (T18) | 0,99987 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| Sensibilidad de NIPT para T18 | 0,9626 | 0,01711 | Beta | 117 | 5 | Meta-análisis propio para embarazos de alto riesgo |
| Especificidad de NIPT para T18 | 0,9992 | 0,00039 | Beta | 12810 | 10 | Meta-análisis propio para embarazos de alto riesgo |
| Probabilidad de resultados positivo con NIPT (T18) | 0,13579 | NA | NA | NA | NA | * |

Tabla 21. Probabilidades de ocurrencia

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|--|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|-------|--|
| Probabilidad de VP tras resultado positivo con NIPT (T18) | 0,99494 | NA | NA | NA | NA | * |
| Probabilidad de VN tras resultado negativo con NIPT (T18) | 0,99393 | NA | NA | NA | NA | * |
| Incidencia T13 en población general | 0,00018 | 0,00013 | Beta | 2 | 11183 | Norton 2015 [69] |
| Sensibilidad de CC para T13 | 0,50000 | 0,28868 | Beta | 1 | 1 | Norton 2015 [69] |
| Especificidad de CC para T13 | 0,99750 | 0,00047 | Beta | 11155 | 28 | Norton 2015 [69] |
| Probabilidad de resultado positivo en cribado combinado para T13 | 0,00259 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| VPP de CC (T13) | 0,03448 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| VPN de CC (T13) | 0,99991 | NA | NA | NA | NA | Norton 2015 [69] |
| Sensibilidad de NIPT para T13 | 0,9659 | 0,00989 | Beta | 325 | 11 | Meta-análisis propio para embarazos de alto riesgo |
| Especificidad de NIPT para T13 | 0,9989 | 0,00026 | Beta | 15751 | 17 | Meta-análisis propio para embarazos de alto riesgo |
| Probabilidad de resultados positivo con NIPT (T13) | 0,03437 | NA | NA | NA | NA | * |

Tabla 21. Probabilidades de ocurrencia

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|---|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|------|--------|
| Probabilidad de VP tras resultado positivo con NIPT (T13) | 0,96910 | NA | NA | NA | NA | * |
| Probabilidad de VN tras resultado negativo con NIPT (T13) | 0,99878 | NA | NA | NA | NA | * |

Alpha: casos; Beta: no casos; BVC: Biopsia de vellosidades coriales; CC: cribado combinado; NA: No aplica; TN: Translucencia nucal; VN: Verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

*Nota: NA (No aplica) 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.

Utilización de recursos y costes

Puesto que la perspectiva es la del SNS se han incluido únicamente los costes directos sanitarios relacionados con las dos estrategias de cribado, esto es, coste de pruebas invasivas y no invasivas, coste de pruebas de laboratorio, coste de visitas a matronas y especialistas, coste de complicaciones serias, y coste de IVE. La diferencia de uso de recursos entre una programa de cribado y otro radica en el uso del NIPT y en el mayor o menor uso del resto de recursos asociado al número de embarazos de cada rama según las probabilidades de ocurrencia.

El uso de recursos se ha estimado a partir de las recomendaciones de guías de práctica clínica [100], estadísticas locales, consulta con panel de expertos, y otras fuentes.

Se asumen algunos costes fijos como el coste de la primera visita a la matrona para todas las mujeres independientemente de la gravedad, al menos dos visitas al ginecólogo, el coste de las pruebas que forman parte del cribado combinado (bioquímica y ecografía). El coste del cribado combinado se estima como una media ponderada del coste del CCPT y del cribado de segundo trimestre, los cuales son distintos al incluir distintas pruebas bioquímicas.

A aquellas mujeres que obtienen un resultado positivo en el cribado combinado se les indica una prueba invasiva. El coste de la prueba invasiva se ha estimado como la media ponderada del coste de la amniocentesis y de la BVC atendiendo a la proporción de pruebas en la población, incluyendo el coste de la prueba y el coste del análisis del cariotipo de las muestras obtenidas durante la prueba invasiva.

En caso de pérdida fetal asociado a prueba invasiva se ha estimado el coste de un ingreso hospitalario, el cual ocurre en un porcentaje de las mujeres que sufren la pérdida fetal. No se incluye el coste de complicaciones menores asociadas a la pérdida fetal. En caso de resultado positivo en la prueba diagnóstica final, se ha estimado que un porcentaje de las mujeres optará por IVE [101] con su correspondiente coste. En ambos casos se añade el coste de dos visitas al ginecólogo.

En la rama de cribado prenatal que incorpora NIPT se estima el coste de un NIPT como la suma del precio del NIPT el cual incluye el material necesario, el transporte y el informe de resultados, y el coste de extracción que corre a cargo del proveedor sanitario. No incluimos en la estimación el coste relacionado con la repetición de la prueba en el caso de que se obtengan resultados no concluyentes o por algún otro motivo, ya que es poco habitual y en este caso la industria cubre el coste extra.

El coste del seguimiento del embarazo varía dependiendo del curso que tome el mismo. En embarazos sin riesgo que llegan a término se asume una visita mensual a la matrona y tres visitas al ginecólogo. En embarazos con riesgo que llegan a término se asume un menor número de visitas a la matrona y un mayor número de visitas al ginecólogo. En embarazos interrumpidos, independientemente del motivo, no se estima coste de seguimiento más allá del ya especificado relacionado con el término del embarazo.

No se incluye en el análisis el coste de consejo genético ya que, aunque necesario, no es habitual en el SNS y se supone común a ambas ramas.

Los costes unitarios se han tomado o estimado a partir de varias fuentes incluidas tarifas de CC. AA., supuestos a partir de consulta con industria y otra literatura [30]. En la medida de lo posible se han estimado los costes unitarios como la media de todas las tarifas disponibles para las CC. AA. El precio del NIPT escogido ha sido el recientemente adjudicado en concurso público en un hospital de Santander [102]. Este coste (289 €) es inferior al utilizado por Bayón *et al.* (550 €). Este coste es modificado en el análisis de sensibilidad ya que previsiblemente seguirá bajando según se vaya extendiendo su uso.

Todos los costes unitarios se expresan en euros de 2016 tras haber sido ajustados por el Índice de Precios de Consumo mediante la herramienta de conversión de rentas del Instituto Nacional de Estadística.

Tabla 22. Uso de recursos y costes unitarios

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|--|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|------|--|
| Uso de recursos | | | | | | |
| Proporción de mujeres que entran en el cribado durante el primer trimestre | 0,86047 | 0,02358 | Beta | 185 | 30 | Comunicación personal: registro en hospital público de Canarias |
| Proporción de mujeres que entran en el cribado durante el segundo trimestre | 0,13953 | 0,02358 | Beta | 30 | 185 | Comunicación personal: registro en hospital público de Canarias |
| Probabilidad de que se produzca un ingreso debido a prueba invasiva | 0,0050 | 0,00223 | Beta | 5 | 995 | Supuesto basado en expertos |
| Número de días de ingreso hospitalario debido a complicación durante prueba invasiva | 4 | 0,8 | Gamma | 25,00 | 0,16 | Supuesto basado en expertos |
| Visitas a la matrona cuando no hay riesgo | 8 | 1,6 | Uniforme | 6 | 10 | GPC y Opinión de Expertos |
| Visitas a la matrona cuando hay riesgo | 3 | 0,6 | Uniforme | 2 | 4 | GPC y Opinión de Expertos |
| Visitas al ginecólogo cuando no hay riesgo | 3 | 0,6 | Uniforme | 2 | 4 | GPC y Opinión de Expertos |
| Visitas al ginecólogo cuando hay riesgo | 8 | 1,6 | Uniforme | 6 | 10 | GPC y Opinión de Expertos |
| Probabilidad de IVE tras recibir diagnóstico de cromosomopatía de anomalía fetal | 0,95 | 0,15411 | Beta | 0,95 | 0,05 | Supuesto basado en datos de hospital público, opinión de expertos y datos publicados (Boyd <i>et al.</i> 2008) |
| Costes unitarios (€ 2016) | | | | | | |

Tabla 22. Uso de recursos y costes unitarios

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|---|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|-------|--|
| Coste de una extracción de sangre | 0,65 € | NA | Uniforme | 0,52 | 0,78 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Canarias |
| Coste de la prueba PAPP-A (primer trimestre) | 14,00 € | NA | Uniforme | 11,20 | 16,80 | Bayón 2016 [30] |
| Coste de la prueba B-hCG (primer o segundo trimestre) | 14,00 € | NA | Uniforme | 11,20 | 16,80 | Bayón 2016 [30] |
| Coste de la prueba AFP (segundo trimestre) | 14,00 € | NA | Uniforme | 11,20 | 16,80 | Bayón 2016 [30] |
| Coste de una ecografía | 50 € | NA | Uniforme | 40 | 60 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, Murcia, Navarra, País Vasco |
| Coste del cribado combinado en el primer trimestre (PAPP-A, B-hCG, ecografía) | 79 € | NA | NA | NA | NA | * |
| Coste del cribado en el segundo trimestre (B-hCG, AFP) | 39 € | NA | NA | NA | NA | * |
| Coste del cribado habitual de primer o segundo trimestre | 73 € | NA | NA | NA | NA | * |

Tabla 22. Uso de recursos y costes unitarios

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|------|--|
| Coste de una visita al ginecólogo | 153 € | NA | Uniforme | 122 | 183 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Andalucía, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia. |
| Coste de una visita a la matrona | 50 € | NA | Uniforme | 40 | 60 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Canarias, Castilla La Mancha |
| Coste de realizar una amniocentesis | 265 € | NA | Uniforme | 212 | 318 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Asturias, Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Cataluña, Extremadura, País Vasco |
| Coste de realizar una BVC | 194 € | NA | Uniforme | 155 | 233 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Andalucía, Canarias, Cataluña |

Tabla 22. Uso de recursos y costes unitarios

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|--|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|------|---|
| Coste del análisis del cariotipo de líquido amniótico | 335 € | NA | Uniforme | 268 | 402 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Baleares, Canarias, Cantabria, País Vasco, Valencia |
| Coste del análisis del cariotipo de muestras de BVC | 411 € | NA | Uniforme | 329 | 493 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Baleares, Cataluña, País Vasco, Valencia |
| Coste promedio de una prueba invasiva incluido cariotipo | 600 € | NA | Uniforme | 480 | 720 | * |
| Coste de un día de ingreso en ginecología | 570 € | NA | Uniforme | 456 | 685 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia |
| Coste del NIPT (incluye tubos, transporte, informe), todo menos extracción | 289 € | NA | Uniforme | 231 | 347 | Precio ofertado por laboratorio ganador de concurso público en Cantabria. Límites mínimo y máximo basados en comunicaciones de la industria y precio de salida de la licitación. |

Tabla 22. Uso de recursos y costes unitarios

| Parámetro | Valor caso base | Desviación estándar | Distribución de probabilidad | alpha | beta | Fuente |
|--------------|-----------------|---------------------|------------------------------|-------|------|---|
| Coste de IVE | 457 € | NA | Uniforme | 365 | 548 | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Canarias |

BVC: Biopsia de vellosidades coriales; IVE: Interrupción voluntaria del embarazo; NA: No aplica.

*Nota: NA (No aplica) 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.

IV.2.1.2. Resultados del caso base

La Tabla 23 presenta los resultados del caso base de esta evaluación. El coste medio del programa de cribado prenatal actual para una población de 100.000 mujeres embarazadas asciende a 97.675.449 €, con un coste por paciente de 963 €, mientras que el coste del programa de cribado prenatal que incorpora el NIPT como prueba contingente es 95.609.469 €, con un coste medio por paciente de 949 €. Los casos diagnosticados se estimaron en 296 y 287 para la estrategia de cribado habitual y cribado con NIPT, respectivamente. Por tanto, para una población de 100.000 mujeres embarazadas el cribado prenatal con NIPT supondría un menor coste y un menor número de casos con trisomía correctamente diagnosticados. La RCEI se estimó en 234.596 € por caso de trisomía correctamente diagnosticado.

| Tabla 23. Resultados del caso base (para 100.000 embarazos) | | |
|--|-----------------------|-----------------------------|
| | Coste (€ 2016) | Casos diagnosticados |
| Cribado habitual (sin NIPT) | 97.675.449 | 296 |
| Cribado prenatal con NIPT | 95.609.469 | 287 |
| Diferencia | -2.065.980 | -9 |
| RCEI | 234.596 €/caso (*) | |

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = Δ Costes / Δ Efectividad)

(*) RCEI situada en el cuarto cuadrante. La RCEI es positiva puesto que la diferencia de efectividad y la diferencia de costes tienen el mismo signo, negativo en este caso, indicando que la estrategia evaluada es menos costosa y menos efectiva que la habitual con la que la comparamos.

La Tabla 24 recoge detalladamente los resultados de efectividad de cada programa de cribado en comparación. El número de casos patológicos correctamente detectados (VP) es mayor con el programa de cribado habitual que con la estrategia de cribado que incluye NIPT para cada una de las tres trisomías. También es menor el número de FN con el cribado habitual. Por el contrario, el cribado prenatal que incluye NIPT tiene la ventaja de ofrecer un mayor número de VN y un número notablemente inferior de FP, además de un menor número de pérdidas fetales (0 frente a 9) debido a un menor número de pruebas invasivas (294 frente a 7625).

| Tabla 24. Resultados del modelo: casos, pruebas invasivas y pérdidas fetales (para 100.000 embarazos) | | |
|--|-------------------------|-------------------------|
| | Cribado habitual | Cribado con NIPT |
| Casos con trisomía correctamente detectados con el cribado (VP) | 296 | 287 |
| Casos con T21 correctamente detectados con el cribado (VP) | 180 | 177 |
| Casos con T18 correctamente detectados con el cribado (VP) | 48 | 45 |
| Casos con T13 correctamente detectados con el cribado (VP) | 68 | 65 |
| Casos con trisomía erróneamente no detectados con el cribado (FN) | 65 | 74 |
| Casos sin trisomía correctamente detectados con el cribado (VN) | 91924 | 99523 |
| Casos sin trisomía erróneamente detectados durante el cribado (FP) | 7715 | 116 |
| Número de pruebas invasivas | 7625 | 294 |
| No nacidos debido a pérdida fetal tras prueba invasiva | 9 | 0 |

FN: Falsos negativos; FP: Falsos positivos; VN: Verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

IV.2.1.3. Resultados del análisis de sensibilidad

Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

En el análisis determinístico se variaron las variables clave o sobre las que existía incertidumbre sobre los valores utilizados en el caso base. La Tabla 25 muestra cómo los resultados son poco sensibles a la mayoría de los valores probados. El coste incremental es sensible al precio del NIPT y al coste de las pruebas invasivas. El número de casos diagnosticados varía en función de la sensibilidad y especificidad del NIPT, siendo menor el número de casos detectados cuando se asumen peores valores de sensibilidad y especificidad del NIPT.

Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

| Parámetro | Valor caso base | Nuevo valor | Coste incremental (€) | Efectividad incremental (casos) | RCEI (€/caso) |
|--|-----------------|---|-----------------------|---------------------------------|---------------|
| Caso base | - | - | -2.065.980 | -9 | 234.596 |
| Sensibilidad de CC para T21 | 0,78947 | 0,90** | -2.055.243 | -9 | 222.379 |
| Proporción de mujeres que se realiza la amniocentesis / Proporción de mujeres que se realiza la BVC* | 0,90 / 0,10 | 0,50 / 0,50** | -2.079.057 | -9 | 236.185 |
| Probabilidad de que se produzca un ingreso debido a prueba invasiva | 0,0050 | 0,002** | -2.065.920 | -9 | 234.589 |
| Número de días de ingreso hospitalario debido a complicación durante prueba invasiva | 4 | 2** | -2.065.930 | -9 | 234.590 |
| Valores de sensibilidad y especificidad de NIPT* | Véase Tabla 21 | Valores estimados por Taylor-Phillips para población de alto riesgo (véase Tabla 6) | -1.646.854 | -13 | 130.415 |
| | | Valores estimados por Mackie para población de alto riesgo (véase Tabla 7) | -2.067.317 | -9 | 225.942 |

| | | | | | |
|---|----------------|--|------------|-----|---------|
| | | Valores de sensibilidad estimados por Taylor-Philip a partir de estudios con 100% de muestra en primer trimestre (véase Tabla 6) | -2.076.237 | -25 | 83.430 |
| Coste de realizar una amniocentesis o BVC / Coste del análisis del cariotipo de líquido amniótico o de muestras de BVC* | Véase Tabla 22 | 200 € / 120 € | -9604 | -9 | 1091 |
| Coste del NIPT | 289 € | 370 € | -1.426.182 | -9 | 161.946 |
| | 289 € | 200 € | -2.768.969 | -9 | 314.422 |
| | 289 € | 160 € | -3.084.919 | -9 | 350.298 |
| IVE: Interrupción voluntaria del embarazo. | | | | | |
| *Análisis determinístico multivariante; **Valores que podrían representar prácticas clínicas más eficientes (propuesta por expertos). | | | | | |

Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 26 muestra las medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza de las 1000 iteraciones de Monte Carlo para las 2 estrategias. Los resultados de este análisis probabilístico se asemejan a los hallados en el caso base aunque los intervalos de confianza muestran la variabilidad en los resultados. Tanto el coste como la efectividad incremental varían en valores negativos, es decir, el cribado con NIPT supone un menor coste y un menor número de casos diagnosticados que la estrategia de cribado habitual, además de un menor número de no nacidos (pérdidas fetales) debido a prueba invasiva.

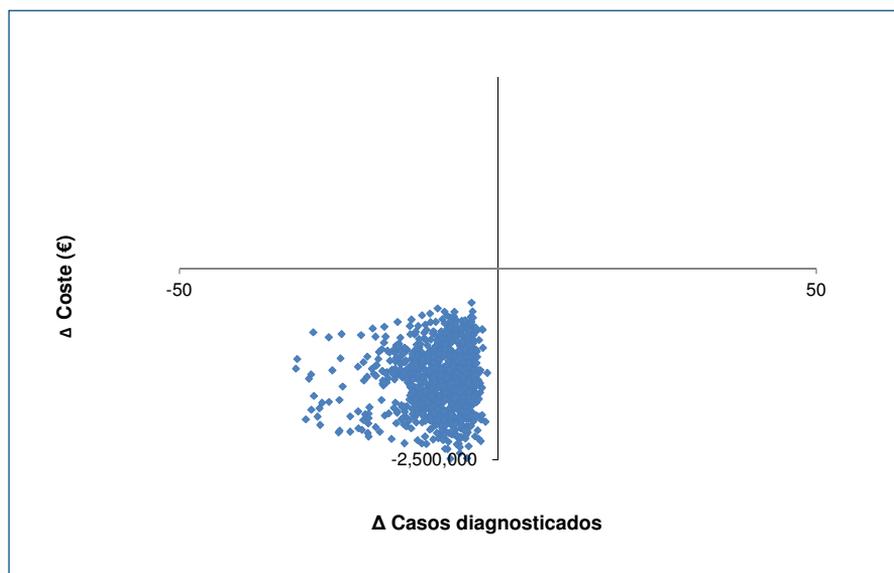
Esto puede observarse en el plano coste-efectividad (Figura 6), donde se representan los pares de coste y efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. Observamos que en todas las simulaciones introducir el NIPT en el cribado prenatal resultaría menos efectivo y menos costoso al situarse las simulaciones a la izquierda del eje vertical y por debajo del eje horizontal.

Tabla 26. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

| | Coste (€ 2016) Media ± DE [IC 95%] | Casos diagnosticados Media ± DE [IC 95%] |
|-----------------------------|---|--|
| Cribado habitual (sin NIPT) | 96.892.591 ± 8.236.568 [81.460.033; 113.955.751] | 296 ± 75 [193; 475] |
| Cribado prenatal con NIPT | 95.441.679 ± 8.234.206 [80.095.828; 112.567.522] | 287 ± 72 [189; 456] |
| Diferencia | -1.450.912 ± 398.349 [-2.201.138; -697.694] | -9 ± 5 [-22; -3] |
| RCEI | 207.631 ± 121.923 [58.346; 485.303] | |

DE: Desviación estándar; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

Figura 6. Plano coste-efectividad: estrategia de cribado prenatal con NIPT frente a estrategia de cribado prenatal habitual (sin NIPT)



IV.2.2. Análisis del impacto presupuestario

La Tabla 27 recoge la estimación del número de embarazos utilizada en el análisis del impacto presupuestario para el escenario actual donde el programa de cribado prenatal no incluye NIPT, esto es 325.373 embarazos en España en un año.

| Tabla 27. Estimación de embarazos en España susceptible de recibir NIPT | | |
|--|----------|-------------------------|
| | % | Cifras absolutas |
| Partos (incluye nacimientos y muertes fetales tardías) en 2014 (a) | | 419.209 |
| Embarazos en 2014 en España (b) | 100% | 419.209 |
| Embarazos sencillos (no gemelares o múltiples) (a) | 98% | 410.825 |
| Mujeres que participan en el cribado (no rechazan el cribado prenatal) (c) | 99% | 406.717 |
| Mujeres que participan en el cribado prenatal en sanidad pública (c) | 80% | 325.373 |
| Mujeres susceptibles de recibir NIPT (d) | 100% | 325.373 |

Fuentes:
(a) Instituto Nacional de Estadística (2014). Movimiento Natural de la Población.
(b) Aproximamos el número de embarazos al número de partos. Asunción de los autores.
(c) Supuesto basado en opinión de expertos y estadísticas locales [30].
(d) Asunción de los autores: son susceptibles de recibir NIPT todas aquellas mujeres con embarazo sencillo que participan en el cribado prenatal en el marco del SNS.

En la Tabla 28 se incluyen los resultados del análisis del impacto presupuestario del programa de cribado prenatal para la detección de trisomías en el escenario actual (cribado prenatal sin NIPT) y en varios escenarios hipotéticos (cribado prenatal con NIPT en el SNS), de acuerdo a distintos precios de NIPT y distintas coberturas por la sanidad pública del cribado prenatal con NIPT. Se muestra el impacto bruto y el impacto neto (o coste incremental) anual para España.

Al precio actual (289 €) y asumiendo que el porcentaje de embarazos en un escenario en el que NIPT formara parte del programa de cribado prenatal del SNS fuera el mismo que el supuesto en la actualidad (80%), se estima el impacto bruto actual en 317.809.791 € y el impacto bruto potencial de un nuevo escenario con NIPT en 311.087.643 €, suponiendo un impacto presupuestario neto de -6.722.148 € anuales en España, es decir, la introducción del NIPT supondría un ahorro presupuestario para el SNS.

Sin embargo, es de esperar que la cobertura pública del cribado prenatal aumente una vez esté disponible el NIPT en el SNS. Si la cobertura pública pasara Del 80% al 85% o al 90%, se estimaría un impacto neto positivo, es decir, el mayor número de embarazos dentro del programa de cribado prenatal una vez introducido el NIPT supondría un incremento neto del coste para el SNS en términos brutos y netos (Tabla 28). Si el precio del NIPT disminuyera a 160 € el ahorro sería mucho mayor para una cobertura pública del 80%. Sin embargo, en un escenario hipotético que suponga el mantenimiento del número anual de embarazos en España (325.373), asumiendo un incremento del porcentaje de embarazos atendidos en el sistema sanitario público (de 80% a 85%), y para un precio de NIPT de 289 €, el impacto presupuestario neto para el SNS se estimaría en 12.720.829 € anuales. Si la cobertura pública pasara del 80% al 85% y el coste fuera de 160 €, el impacto sobre el presupuesto sería menor, 9 millones de euros al año aproximadamente.

Tabla 28. Resultados del análisis de impacto presupuestario anual para varios escenarios.

| Escenarios | Coste del NIPT | Mujeres que participan en el cribado prenatal en sanidad pública | Población | Impacto bruto (€) | Impacto neto (€) |
|---|----------------|--|-----------|-------------------|------------------|
| Escenario actual: Cribado habitual sin NIPT | | 80 | 325.373 | 317.809.791 | |
| Escenarios hipotéticos: Cribado con NIPT | 289 € | Constante: 80% | 325.373 | 311.087.643 | -6.722.148 |
| | | De 80% a 85% | 345.709 | 330.530.621 | 12.720.829 |
| | | De 85% a 90% | 366.045 | 349.973.598 | 32.163.807 |
| | 160 € | Constante: 80% | 325.373 | 307.772.291 | -10.037.500 |
| | | De 80% a 85% | 345.709 | 327.008.059 | 9.198.268 |
| | | De 85% a 90% | 366.045 | 346.243.828 | 28.434.036 |

En la Tabla 29 se presentan los resultados desglosados por CC. AA. para un precio del NIPT de 289 € y para dos escenarios distintos dependiendo del grado de introducción del NIPT.

Tabla 29. Impacto neto (€) por CC. AA. (para un Coste de NIPT de 289 €)

| Comunidad Autónoma | % | Mujeres que se participan en el cribado prenatal en sanidad pública | |
|----------------------|-------|---|--------------|
| | | Constante: 80% | De 80% a 85% |
| Andalucía | 19,4% | -1.302.549 € | 2.464.911 € |
| Aragón | 2,7% | -181.680 € | 343.807 € |
| Asturias | 1,6% | -105.625 € | 199.881 € |
| Islas Baleares | 2,5% | -167.088 € | 316.193 € |
| Canarias | 3,8% | -256.437 € | 485.275 € |
| Cantabria | 1,1% | -71.213 € | 134.761 € |
| Castilla - La Mancha | 4,1% | -273.995 € | 518.502 € |
| Castilla y León | 4,2% | -280.987 € | 531.733 € |
| Cataluña | 16,8% | -1.127.379 € | 2.133.424 € |
| C. Valenciana | 10,4% | -697.248 € | 1.319.454 € |
| Extremadura | 2,2% | -144.687 € | 273.801 € |
| Galicia | 4,6% | -310.700 € | 587.962 € |
| Madrid | 15,5% | -1.041.237 € | 1.970.412 € |
| Murcia | 3,8% | -257.094 € | 486.519 € |
| Navarra | 1,4% | -96.629 € | 182.858 € |
| País Vasco | 4,6% | -306.531 € | 580.072 € |
| La Rioja | 0,7% | -44.402 € | 84.025 € |
| Ceuta y Melilla | 0,8% | -56.669 € | 107.239 € |
| España | 100% | -6.722.148 € | 12.720.829 € |

Nota: Para la distribución de embarazos entre CC. AA. se ha utilizado como fuente las cifras de partos, incluyendo nacimientos y muertes fetales tardías en 2014 recogidas por el INE para cada CC. AA.

Las estimaciones aquí presentadas se corresponden con un análisis bajo el supuesto de que el NIPT solo es ofrecido como prueba contingente a mujeres con riesgo alto según los resultados del cribado combinado. El impacto presupuestario sobre el SNS sería superior al informado aquí (estimaciones no presentadas) si el NIPT fuera ofrecido a mujeres con embarazos sin riesgo.

IV.3. Aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

El principal beneficio del NIPT para las mujeres embarazadas es la detección de posibles aneuploidías en el feto a través de una prueba no invasiva. El NIPT da información sobre las trisomías 21 (Síndrome de Down), 18 (Síndrome de Edwards) y 13 (Síndrome de Patau). Estas trisomías tienen un impacto muy diferente. Mientras que algunas personas con Síndrome de Down tienen un impacto severo, otras son saludables y llegan a vivir como adultos independientes. En general, en la actualidad las personas con Síndrome de Down pueden alcanzar mayores capacidades con intervenciones médicas, educativas, recursos comunitarios y el apoyo familiar y social [103]. Los Síndromes de Edwards y Patau, por su parte, están asociados a una mortalidad muy elevada. En el pasado, la probabilidad de supervivencia más allá de un año se estimaba casi inexistente [104]. Datos más recientes basados en poblaciones más amplias señalan que la supervivencia a 5 años de niños con trisomías 18 y 13 es de 12,3% y 9,7% respectivamente [105]. Se han reportados casos de supervivencia prolongada incluso hasta la edad adulta, principalmente en personas con trisomías parciales o en mosaico con determinadas características. Si bien, la mayoría de personas con estas trisomías sin mosaicismo sólo desarrollan autonomía limitada (ausencia de habla y deambulación) [106,107].

El riesgo de que el feto padezca estas trisomías se pueden detectar a través del cribado prenatal convencional o a través del NIPT. Ninguna de estas dos opciones son pruebas diagnósticas por lo que el diagnóstico requiere confirmación a través de procedimientos invasivos, tales como la amniocentesis, la biopsia de corion o la funiculocentesis.

El NIPT no presenta riesgos relevantes para las mujeres embarazadas o para el feto. La seguridad y la precisión de la prueba hacen que el NIPT no tenga problemas de aceptabilidad [108]. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) señala que “es deseable que se puedan implementar, en todas las gestaciones, técnicas no invasivas para valorar el riesgo de que un feto presente una malformación. (...) Si las pruebas realizadas indican que el riesgo de alteraciones cromosómicas o de malformaciones es elevado, se debe facilitar a la mujer la posibilidad de proceder a la ejecución de pruebas invasivas” [109]. Así, la extensión del uso del NIPT ha hecho que disminuya el número de procedimientos invasivos, beneficiando

especialmente a aquellas mujeres que tienen más riesgo de trisomías y de tener consecuencias no deseadas en las pruebas invasivas [110]. Sin embargo, el NIPT, al no ser una prueba diagnóstica, no puede sustituir completamente a las pruebas invasivas [108].

En la actualidad, el cribado combinado que se realiza como estrategia habitual ofrece datos sobre las trisomías 21 y 18 y permite deducir el riesgo de la trisomía 13. Las pruebas invasivas, utilizadas cuando el resultado del cribado combinado lo indica, ofrecen información sobre anomalías en todos los cromosomas y permiten obtener material sobre el que realizar otros tipos de estudios moleculares o genéticos (FISH, array CGH, exomas, etc.). De este modo, si el NIPT se implementa en exclusiva, sin combinar con otras pruebas, aportaría menos información sobre menos problemas de salud que el cribado combinado con procedimientos invasivos [9,30].

Los daños potenciales derivados del uso del cribado prenatal pueden incluir falsa seguridad, estrés en la toma de decisiones, ansiedad y, especialmente, la posibilidad de perder el embarazo si se realiza una prueba invasiva posterior. Es decir, son potencialmente los mismos para el cribado combinado que para el NIPT. Sin embargo, el balance entre los riesgos y beneficios potenciales tiene que tener en cuenta la precisión de los resultados, el seguimiento, la calidad de los procesos del laboratorio, la información recibida y cómo se comunique. Será, por tanto, necesario tener en cuenta estos aspectos en caso de implementarse la técnica en el SNS [9].

Hay unanimidad entre los expertos y asociaciones profesionales en señalar la importancia de dar información a las mujeres antes y después de realizar el NIPT [5,9,108,111,112]. Se señala que la facilidad y seguridad con la que se realiza esta prueba puede suponer un riesgo de rutinización que lleve a menores estándares de calidad en la información y consejo genético ofrecido. La normalización de este cribado prenatal y sus características de seguridad puede hacer que se convierta en un test más de los que se espera que se hagan las mujeres embarazadas. Al ser la mayoría de los resultados negativos puede que los profesionales comiencen a considerar menos importante informar a las mujeres de las opciones a las que se tendrán que enfrentar [9,108].

El consejo pre test contó con la aceptabilidad de las mujeres que participaron en un estudio cualitativo, especialmente si cuando lo ofrecen los obstetras [111]. La American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) de Estados Unidos recomiendan informar a las mujeres sobre al menos los siguientes puntos [113]:

- Las anomalías sobre las que se hace el cribado (trisomías 21, 18 y 13) y los hallazgos adicionales que se harán (como, en su caso, el sexo cromosómico).
- La posibilidad de falsos positivos y negativos.
- El NIPT no es una prueba diagnóstica por lo que si el resultado es positivo, requiere confirmación.

También puede seguirse una lista más amplia propuesta por la National Society of Genetic Counsellors [114]:

- Este es el tipo de cribado más preciso para la trisomía 21.
- No da información sobre todas las anomalías cromosómicas.
- Las mujeres que quieran mayor información sobre anomalías cromosómicas deberían ser ofrecidas otras pruebas.
- En estas pruebas se producen casos de falsos positivos y falsos negativos.
- Un resultado negativo indica un menor riesgo de que el feto tenga trisomía 21 u otras anomalías cromosómicas pero no las descarta completamente.
- Todo cribado genético es opcional. Las mujeres pueden escoger entre hacerse este tipo de cribado, otro o ninguno y todas las opciones son razonables.

La ACOG señala que no deben tomarse decisiones basándose exclusivamente en los resultados del NIPT y propone facilitar a las mujeres la interpretación de los resultados de la prueba, así como información de las pruebas diagnósticas invasivas [115].

Entre los beneficios que presenta el NIPT, se señala que esta prueba ayuda a la toma de decisiones informadas sobre si continuar o no el embarazo permitiendo a la mujer embarazada evitar el sufrimiento que supone vivir con un hijo con discapacidad o problemas severos de salud [108]. Sin embargo, no hay acuerdo en este punto pues estaría afectado por la falta de información y la calidad de la misma. La autonomía en la toma de decisiones puede verse afectada por la falta de información balanceada sobre las opciones después del diagnóstico. Algunos estudios señalan que la información que reciben las mujeres por parte de profesionales sanitarios pueden tener sesgos implícitos hacia la terminación del embarazo [116]. Mientras tanto los materiales educativos planteados por las asociaciones de pacientes o de apoyo a la discapacidad pueden resaltar exclusivamente los aspectos positivos de la vida con una condición genética [116]. Además, se señala también que “la utilización masiva de este tipo de diagnóstico prenatal disminuirá la

autonomía de la mujer/pareja a la hora de la toma de decisiones” puesto que “el diagnóstico prenatal no invasivo reforzará la imagen de la persona con discapacidad como un individuo a excluir de la sociedad” [117].

Las personas consultadas a través de la Asociación Trisomía 13, Trisomía 18 y otras malformaciones genéticas graves apuntan a que en España existe diversidad en la cantidad y calidad de la información recibida dependiendo de los profesionales que comunicaron sus resultados. Hay quienes recibieron exclusivamente indicaciones para abortar, y quienes obtuvieron mayor espacio para tomar decisiones. Las mujeres que obtuvieron resultados positivos en el cribado prenatal de trisomías 13 y 18 señalan que les hubiera gustado recibir mayor información y que esta hubiera estado comunicada con mayor empatía. Valoran positivamente la información clara sobre las patologías, rechazando expresiones comunes pero imprecisas como "incompatible con la vida". Además, les gustaría haber recibido información sobre cuáles son las posibilidades y cuidados necesarios para los nacidos con estas trisomías.

Las personas que reciben un diagnóstico de Síndrome de Down disponen de mayores recursos informativos tanto por parte de los profesionales sanitarios como por parte de las asociaciones de pacientes. La Asociación Down España pone el foco de atención en la gestión emocional de la recepción del diagnóstico que puede requerir cierto procesamiento antes de recibir información sobre la trisomía y las posibles opciones.

Por otro lado, el NIPT puede ofrecer, si se solicita, resultados no sólo sobre las trisomías 21, 18 y 13 sino también de otras anomalías cromosómicas e inserciones o ausencias genéticas a gran escala. Estos hallazgos sólo se llevan a cabo bajo solicitud y con coste adicional. Además, requerirían proporcionar información adicional. Las decisiones a tomar para las mujeres pueden ser especialmente difíciles para algunas de las anomalías detectadas que impliquen problemas de salud leves, que tengan consecuencias muy variables o con mucha incertidumbre [9]. En este sentido, una propuesta mantiene que el cribado sólo debe hacerse para enfermedades graves [118].

El NIPT puede también proporcionar información sobre el sexo del feto en momentos tempranos del embarazo [9]. Plantea por tanto un dilema ético legal al abrir la posibilidad de selección de sexo por razones no médica. La Ley 14/2006 que regula las Técnicas de Reproducción Asistida en su artículo 26.2 c, prohíbe estableciéndola como una infracción muy grave “la selección del sexo o la manipulación genética con fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados. Sin embargo,

con esta técnica, las mujeres que desearan tener hijos de un determinado sexo podrían abortar si el feto no se corresponde con sus deseos dentro de los plazos legales establecidos por la Ley Orgánica 2/2010 de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, que entró en vigor el 5 de julio de 2010. Aunque hay investigaciones que muestran que la mayoría de las personas en los países occidentales no tiene una preferencia fuerte por los varones (citados en Dondorp *et al.* [9]), aunque han reportado casos de selección de sexo en nuestro contexto. En el Sistema Nacional de Salud británico, la determinación del sexo fetal con el NIPT sólo se ofrece en embarazos con riesgo de padecer condiciones serias ligadas al cromosoma X, como la distrofia muscular de Duchenne, o hiperplasia suprarrenal congénita [119].

El NIPT también puede detectar algunos casos de neoplasias maternas, incluyendo la detección presintomática de cánceres extendidos. Aunque se requiere un análisis más adicional a la búsqueda de trisomías [120].

Los expertos señalan que otra posible consecuencia de la extensión del uso del NIPT es que se deteriore el conocimiento y la práctica clínica obstétrica debido a la reducción del número de procedimientos diagnósticos que se realizarían. El Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomienda (con un grado de recomendación C) que los operadores de técnicas invasivas prenatales realicen al menos 100 procedimientos al año, puesto que parece que la experiencia reduce el número de pérdidas relacionadas con el procedimiento [120]. Sin embargo, esta experiencia técnica puede adquirirse en otro tipo de intervenciones similares que se realizan en obstetricia (punciones fetales, ginecológicas abdominales o mamarías ecoguiadas) o a través de modelos robóticos [122]. Además, hay que tener en cuenta que el NIPT no es el único causante de la reducción de las técnicas invasivas que ya habían perdido relevancia con la expansión del cribado combinado en la última década [6].

Esta técnica ya está siendo utilizada en España en algunos centros públicos y privados. Su implementación implica organizar los siguientes aspectos: redacción de un protocolo para su uso y su combinación con otras técnicas en una estrategia de cribado, establecimiento de alternativas para las captaciones tardías, marcadores bioquímicos y ecográficos, puntos de corte y validación, procesos de evaluación del proceso mediante indicadores de calidad y seguimiento del desenlace [123]. No existen por el momento estándares internacionales de calidad para los laboratorios que puedan tomarse como referencia [118].

Una expansión del NIPT requiere un planteamiento de los modelos organizativos a implementar. El proceso puede realizarse de varias formas. En primer lugar, se podría implementar en hospitales de referencia teniendo en cuenta que requeriría la adquisición de la tecnología e insumos. En segundo lugar, se puede comprar sólo el análisis y contar con un bioinformático que lo interprete en el sistema sanitario, o bien, adquirirse tanto el análisis como la interpretación.

Como todo proceso de cribado y diagnóstico requiere coordinación entre los diferentes profesionales sanitarios implicados, no sólo el laboratorio sino también matronas, servicios de ginecología y consejo genético [118]. Además, puede requerir procesos de formación específicos para quienes vayan a realizar el consejo genético [118].

Desde la perspectiva de los profesionales, el NIPT cuenta con aceptación por parte de los profesionales sanitarios implicados [124], aunque algunos estudios internacionales muestran que los obstetras también perciben necesidades de información [125] y tienen lagunas de conocimiento con respecto al NIPT [5].

Dado el coste del NIPT existen barreras financieras para uso privado, lo que supone que existe desigualdad en el acceso a esta prueba especialmente para las mujeres que no cuenten con recursos suficientes [126].

Por último señalar que en este apartado nos hemos referido principalmente a las mujeres embarazadas puesto que legalmente el cribado prenatal se ofrece sólo a ellas para que tomen decisiones libre y voluntarias sobre su embarazo. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que muchas mujeres embarazadas toman las decisiones con sus parejas y que resultados positivos de la prueba, dependiendo de las anomalías encontradas, pueden tener implicaciones también para el padre biológico [9].

IV.4. Valoración de la calidad de la evidencia

Dados los criterios de selección de nuestra revisión sistemática todos los estudios informaron de las medidas de resultado que consideramos críticas, sensibilidad y especificidad del NIPT (o al menos permitieron estimar estos parámetros con los datos facilitados), para cada una de las 3 trisomías y para distintos subgrupos.

La valoración del riesgo de sesgos y los meta-análisis que hemos realizado por subgrupos permiten valorar la calidad de la evidencia con la

ayuda del sistema GRADE. En el Anexo 10 pueden verse los perfiles de evidencia GRADE para cada una de las preguntas formuladas.

La mayoría de los estudios son estudios de cohorte. El riesgo de sesgo es algo serio en casi todos los grupos dado que una parte importante de los estudios tienen 2 o más sesgos potenciales. Solo en el grupo de estudios que únicamente incluían mujeres en el primer trimestre puede considerarse que el riesgo de sesgo es inexistente ya que ningún estudio tuvo más de dos sesgos, y el número de estudios con dos sesgos es similar al número de estudios con menos de dos sesgos. Sin embargo, este grupo está conformado por un número pequeños de estudios.

En cuanto a la evidencia indirecta los estudios responden a las preguntas formuladas dado que los criterios de inclusión fueron estrictos en cuanto a población y prueba índice. El estándar de referencia no fue único pero sí predominante en casi el 100% de la muestra con lo que el riesgo de sesgo es mínimo. El único factor de confusión puede estar en la definición del riesgo de trisomía donde los autores clasifican a la población con diferentes criterios, siendo no homogénea la definición de riesgo alto entre estudios.

Se ha descartado igualmente la existencia de inconsistencia, ya que muy pocos estudios encuentran resultados distintos de los encontrados por la mayor parte de los autores.

La imprecisión de las estimaciones es seria o muy seria en algunos de los grupos analizados, especialmente en la sensibilidad del NIPT para las T13 y T18. La imprecisión en la estimación de la sensibilidad del NIPT para detectar T21 solo se da en aquellos grupos con menor número de estudios incluidos, esto es, en estudios que incluyeron población general (sin estratificar por riesgo) y estudios que solo incluyeron embarazos en el primer trimestre. La imprecisión de la especificidad no es seria en ningún caso.

Por último, el sesgo de publicación se valoró para todos los estudios incluidos por trisomía. En todas las trisomías se sospecha fuertemente sesgo de publicación lo cual contribuiría a disminuir la confianza en la evidencia. En grupos de análisis que incluyen pocos estudios no se puede concluir con certeza si existe sesgo de publicación o no.

Por lo tanto, puede concluirse que la evidencia tiene una calidad moderada únicamente para el par sensibilidad / especificidad en población con alto riesgo para la detección de T21. Esta calidad moderada se fundamenta en la existencia de 25 estudios (18311 embarazos), donde la mayoría de los estudios son estudios de cohorte (19) y donde no se observa evidencia indirecta, inconsistencia o imprecisión. El único factor que hace que la evidencia no sea de calidad

alta es la existencia de cierto riesgo de sesgo (10 estudios tienen más de dos sesgos; 6 estudios tienen 2 sesgos).

La calidad de la evidencia sobre la validez del NIPT para detectar T21 en población general es baja si atendemos a la sensibilidad y alta si atendemos a la especificidad. Esta discrepancia se debe a la imprecisión en las estimaciones. Mientras el IC de la sensibilidad es muy amplio (IC 95% entre 87,82% y 97,65%), haciendo que valoremos la imprecisión como muy seria, el IC de la estimación de la especificidad es estrecho.

Con respecto a las otras trisomías en población con alto riesgo y en población general, la calidad de la evidencia con respecto a la especificidad es entre moderada y alta. Sin embargo, la calidad de la evidencia con respecto a la sensibilidad es baja (T18) o muy baja (T13). En ambos casos un factor clave que cuestiona la calidad de la evidencia es la imprecisión de las estimaciones. Los IC son amplios para la detección de T18 y muy amplios para la detección de T13, en población con riesgo alto. También son muy amplios los IC para la detección de T13 y T18 en población general.

Por último, se tuvo en cuenta como medida de resultado crítica el número de pérdidas fetales asociadas con la intervención de una prueba diagnóstica invasiva, como la amniocentesis o la BVC. Aunque no se realizó una revisión sistemática de estudios en los que se evaluara esta medida, sí se extrajeron los resultados de aquellas evaluaciones económicas que la tenían en cuenta. Todos los estudios concuerdan en encontrar que un programa de cribado que incluye el NIPT, sea como prueba universal o contingente, disminuye el número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas. Aunque la calidad de la evidencia no es adecuada, se considera una prueba suficiente de la seguridad del NIPT frente a la seguridad de la prueba invasiva, ya que, por definición, el NIPT no es una prueba invasiva, no entraña riesgo para la madre ni para el feto, y reduce el número de intervenciones invasivas diagnósticas con lo que reduce consecuentemente el número de pérdidas fetales asociadas.

Siguiendo la metodología GRADE y en aras de la transparencia, se presenta en el anexo el proceso seguido para pasar de la evidencia a las recomendaciones.

V. Discusión

El objetivo del presente informe era revisar la literatura científica sobre la validez del NIPT en la detección de T21, T18 y T13 y sobre el coste-efectividad del NIPT como parte del cribado y diagnóstico prenatal de estas trisomías, y completar esta revisión con una evaluación económica que compare una estrategia de cribado que incluya NIPT frente al cribado habitual en España desde la perspectiva del SNS.

El NIPT es una prueba relativamente reciente que, sin embargo, ha sido objeto de estudio por varios grupos de investigadores y lanzada al mercado por varias compañías. Sin embargo, más allá de la validez de la prueba en términos de sensibilidad y especificidad, dos factores relacionados con la seguridad han hecho que esta tecnología se haya expandido rápidamente en el sistema sanitario privado [5,6], incluido el español. Por un lado la prueba consiste en una extracción de sangre periférica de la embarazada por lo que es tan segura para la madre y el feto como las pruebas bioquímicas que son parte del actual programa de cribado. Por otro lado, si el resultado del NIPT es negativo, según las recomendaciones actuales [9] se evitaría la prueba invasiva y por tanto el riesgo de pérdida fetal asociada que, aunque relativamente pequeña, no es deseable. Esto ya ocurre cuando el resultado del cribado habitual es negativo; introducir el NIPT podría disminuir aún más el número de pruebas invasivas y por tanto de pérdidas fetales.

Nuestra revisión permitió identificar varias revisiones sistemáticas e informes de tecnologías sanitarias cuyo objeto de estudio era el NIPT para la detección de T21 principalmente [30,91], aunque las revisiones más recientes incluyen T18 y T13 además de T21 [7,8,34-36], e incluso otras anomalías cromosómicas [36]. Nuestra revisión, la cual es a su vez una actualización de una previa por Taylor-Phillips *et al.* que abarcaba de 2006 a abril de 2015 [8], identificó 8 nuevos estudios publicados entre 2015 y 2016. También identificamos 11 evaluaciones económicas que cumplían con los criterios de inclusión especificados, además de otros estudios económicos y de uso de recursos que fueron excluidos por diversos motivos. Todo esto denota el interés de los profesionales e investigadores, y de las compañías, por esta nueva tecnología, lo cual puede considerarse en este caso reflejo del interés de la sociedad.

V.1. Validez de la prueba

Todos los meta-análisis identificados coinciden en que la sensibilidad del NIPT es muy alta para la detección de T21 y menos alta para T18 y T13 [7,8,34-36]. Taylor-Phillips *et al.* concluyeron que la mayor validez del NIPT se observa en población con alto riesgo y en embarazos en el segundo y tercer trimestre; que en población general y en el primer trimestre la sensibilidad es menor y por tanto el riesgo de falsos negativos es mayor. Por el contrario, no encontraron diferencias importantes entre los distintos métodos de análisis del ADN (DANSR, MPSS, SNP) [8]. El meta-análisis de Mackie *et al.* discrepa en los principales resultados al encontrar que el riesgo de la población no afecta significativamente a los resultados para T21 [36]. Esta discrepancia puede explicarse quizá por los diferentes criterios de inclusión ya que en su revisión excluyen estudios de casos y controles, incluyen exclusivamente estudios sobre embarazos únicos y no excluyen estudios en función del tamaño muestral.

Para el conjunto de toda la población, independientemente del riesgo, las estimaciones derivadas de nuestra revisión sistemática con meta-análisis coinciden con las de las revisiones sistemáticas anteriores. En población con alto riesgo de trisomía, nuestro meta-análisis estimó una sensibilidad del NIPT de 99,67% para T21, 96,26% para T18 y 96,59% para T13 (cifras superiores a las estimadas por Taylor-Phillips *et al.*); sin embargo, las estimaciones para estas dos últimas trisomías se presentan con unos intervalos de confianza suficientemente amplios como para cuestionar la precisión de la prueba. La especificidad fue superior al 99% en todos los casos.

Taylor-Phillips *et al.* también concluyeron que la sensibilidad en embarazos gemelares es menor, lo cual desaconseja su uso en ese tipo de embarazos. Puesto que no se han identificado nuevos estudios realizados específicamente sobre embarazos gemelares, no se ha repetido el meta-análisis de Taylor-Phillips. Tampoco replicamos el meta-análisis de Taylor-Phillips *et al.* en el que incluyen los fallos de la prueba, y que obtiene como resultado una disminución de la sensibilidad de las estimaciones en 1,7% para T21, 1,6% para T18 y 7,1% para T13 [8].

En cualquier caso, los resultados de todos los estudios concuerdan en que el NIPT maximiza su utilidad como prueba de cribado y no como prueba diagnóstica aislada, de modo que un resultado positivo en el NIPT requiere ser confirmado mediante una prueba diagnóstica invasiva como la amniocentesis o la BVC [8,9,36].

V.2. Coste-efectividad

La revisión de evaluaciones económicas muestra una notable variedad de resultados, con ratios coste-efectividad incremental situadas en todos los cuadrantes del plano coste-efectividad, es decir, el cribado con NIPT podría ser tanto una estrategia dominante como dominada. De los tres estudios que evaluaban conjuntamente las tres trisomías, dos de ellos adolecen de falta de transparencia (ausencia de información relevante); el tercero, de mejor calidad metodológica, realiza el análisis desde varias perspectivas en EE. UU. Dada la falta de transferibilidad a nuestro contexto de la mayoría de estos estudios, atendemos a las características y resultados de una evaluación económica recientemente publicada en la que se evaluaba el cribado prenatal incluyendo NIPT para la detección de T21 en España desde la perspectiva del SNS [30]. Este estudio concluyó que el cribado con NIPT como prueba universal es más costoso y más efectivo que el cribado habitual; y que el NIPT como prueba contingente detecta menos casos de T21 que el cribado habitual pero tiene un menor coste y reduce el número de pérdidas fetales asociadas a las pruebas invasivas. Resultados similares se obtuvieron en sendos estudios realizados en Reino Unido [92] y Bélgica [93].

Puesto que introducir el NIPT como primera línea o prueba universal para el cribado de T21 no parece justificado desde el punto de vista de la efectividad [8,9] ni atendiendo a criterios de coste-efectividad [30], se diseñó un modelo en el que se comparó el cribado prenatal con NIPT como prueba contingente frente al cribado habitual de primer y segundo trimestre para la detección de las trisomías T21, T18 y T13 desde la perspectiva del SNS. Nuestro estudio encontró que el cribado prenatal con NIPT contingente supondría un menor coste y un menor número de casos con trisomía correctamente diagnosticados (confirmado en el análisis de sensibilidad) con una RCEI de 234.596 € por caso correctamente diagnosticado. La RCEI se interpreta habitualmente como el coste adicional de cada diagnóstico acertado adicional conseguido con una nueva estrategia en comparación con la actual. En este caso, nos indica el ahorro potencial que implicaría dejar de diagnosticar un caso. En el sector sanitario no se suelen tomar decisiones explícitas que impliquen un decremento de salud ya alcanzado por un mayor ahorro económico [127], por lo que el criterio de coste-efectividad debe ser adaptado en estas circunstancias. El análisis coste-consecuencia nos permite analizar un problema de salud/tecnología atendiendo a varias medidas de resultado o consecuencias cuando no es una sola la determinante. Precisamente nuestro equipo investigador señaló como una medida

crítica para la toma de decisiones, además de la sensibilidad y especificidad, el número de pérdidas fetales involuntarias asociadas a pruebas invasivas. Los resultados de nuestra evaluación económica, y de todas las evaluaciones económicas revisadas, indican que las estrategias que incluyen el NIPT garantizan un menor número de pérdidas fetales debido a la realización de un menor número de pruebas invasivas.

Como todo modelo económico nuestro análisis cuenta con algunas limitaciones. Al tratarse de una simplificación de la realidad no es posible representar toda la variabilidad presente en la práctica clínica en España. Se ha tratado de representar circunstancias más habituales o comunes en el caso base pero que no necesariamente son representativas de todo el país. Por ejemplo, como parte del cribado en el segundo trimestre se incluyen los costes del test doble que incluye las pruebas Beta-hCG y AFP. En determinados ámbitos las pruebas habituales pueden ser el test triple o el cuádruple pero no las hemos considerado para nuestro caso base. Igualmente los valores utilizados como costes unitarios pueden no corresponderse con el verdadero coste de oportunidad dado que en algunos casos se trata de tarifas establecidas por las CC. AA. No obstante, los costes de estos test y otros recursos son variados en el análisis de sensibilidad con el fin de conocer la robustez de los resultados. Otros parámetros clínicos, como el rendimiento del cribado combinado, también fueron variados obteniéndose que, en general, los cambios no afectan a los resultados. Esto nos da confianza en la robustez del modelo al resultar el análisis de toda la potencial incertidumbre en resultados consistentes con el resultado del caso base.

El análisis realizado podría extenderse en el futuro incorporando como comparador la estrategia con NIPT universal, estrategia ya evaluada por Bayón *et al.* para T21, así como la incorporación de parámetros para distintos cut-off. Esto último no estaba claramente identificado en la literatura revisada por lo que se ha asumido una definición genérica para el alto riesgo. No obstante, los resultados del análisis de sensibilidad, al variar la sensibilidad y especificidad del cribado combinado y del NIPT, de nuevo avalan la conclusión general del estudio.

Complementariamente se realizó un análisis de estimación del impacto presupuestario que supondría la introducción del NIPT como prueba contingente en la cartera de servicios del SNS. El impacto dependerá de una serie de factores como el precio del NIPT o el número de embarazos seguidos en el sistema sanitario. Si el número de embarazos seguido en el sistema sanitario público se mantiene, la introducción del NIPT podría suponer un ahorro para el SNS. Sin embargo, el impacto presupuestario podría ser positivo si se incrementara

el número de mujeres atendidas por el SNS. En cualquier caso, el coste podría ser superior al estimado en el peor escenario si el NIPT fuera ofrecido a mujeres con embarazos de bajo riesgo por lo que el control del impacto presupuestario requeriría del establecimiento de protocolos que incluya, entre otros criterios, la definición de alto riesgo.

Una característica de las estimaciones realizadas es que éstas se limitan al corto plazo. Previsiblemente los costes sanitarios y sociales en el largo plazo relacionados con alguna de las trisomías en estudio, serían mayores si la estrategia adoptada fuera aquella en la que menos trisomías se detectan en la fase prenatal. No obstante, no se han tenido en cuenta estos costes ya que el objetivo de la prueba es en primer lugar ser prueba de cribado para contribuir al diagnóstico de la trisomía, y no determinar necesariamente acciones subsecuentes que escapen al objetivo de la prueba. Esto es, no es objetivo de la prueba evitar nacimientos ni costes futuros de sujetos nacidos con alguna trisomía.

V.3. Consideraciones finales

La introducción del NIPT en el SNS requiere considerar bastantes aspectos técnicos, organizativos, legales e informativos, destacando especialmente el establecimiento de consejo genético antes y después de la prueba si fuera necesario. El objeto del diagnóstico prenatal es conocer precozmente si el feto sufre de alguna anomalía con el fin de ofrecer a los padres alternativas. El NIPT como prueba susceptible de incorporarse en el proceso de diagnóstico prenatal debe ser tenido en cuenta con sus ventajas y limitaciones. Entre sus ventajas encontramos que es una prueba no invasiva y segura que permitiría ayudar en el proceso de cribado, descartando un número importante de falsos positivos del cribado habitual, evitando así pruebas invasivas innecesarias y reduciendo las pérdidas fetales asociadas a la realización de pruebas invasivas. Al no ser una prueba específica al 100%, la existencia de positivos potencialmente falsos hace que los resultados positivos con NIPT deban ser confirmados mediante una prueba invasiva para llegar a un diagnóstico. Al mismo tiempo, la existencia de falsos negativos, aunque pequeña, debe ser informada a los padres, tal como se realiza con el cribado actual.

La introducción del NIPT en el SNS se justificaría de acuerdo a los criterios de la Guía GEN [128,129]. Igualmente respondería a criterios de equidad, al reducir las desigualdades en el acceso a esta prueba ya que actualmente solo está disponible en el sector sanitario privado, salvo excepciones en el sector público, al tiempo que la mayor demanda

contribuiría a reducir el precio de mercado. El coste o ahorro que supondría la introducción de la prueba dependerá del precio negociado con la industria y del grado de cobertura del cribado prenatal por el sistema sanitario público. Esto último a su vez es difícil de predecir dado que se desconoce el número de mujeres embarazadas que acuden al sector privado únicamente para recibir el NIPT ni cuántas dejarían su atención sanitaria privada si el NIPT estuviera financiado públicamente. Por último, la evolución de la tecnología en el futuro podría hacer que las condiciones cambien con la entrada de nuevos proveedores ajenos a las industrias mencionadas en este informe y la extensión a otras anomalías y poblaciones.

La introducción del NIPT en la cartera de servicios del SNS podría establecerse de forma limitada para los casos de embarazos de alto riesgo de trisomías 21, 18 y 13 en el feto de acuerdo al cribado combinado y teniendo en cuenta otros criterios que deberían protocolizarse. Ha habido iniciativas entre la comunidad clínica y científica para el establecimiento de recomendaciones consensuadas del NIPT [130]. El consenso entre expertos debería plasmarse en protocolos desarrollados con rigor científico que sean de aplicación en todas las CC. AA. para no contribuir a las desigualdades regionales. El protocolo tendría que especificar los puntos de corte que definen alto riesgo para cada trisomía, el valor de translucencia nucal a partir de ecografía que haría innecesaria el NIPT cuando hay sospecha de T18 y T13, cómo informar a los padres sobre la posibilidad de falsos negativos, en qué casos se desaconseja como embarazos múltiples, etc.

En resumen, el NIPT podría incorporarse en el SNS como prueba contingente dentro del programa de cribado prenatal con el fin de contribuir a la detección de T21, T8 y T13. El proceso de implementación debería protocolizarse e incluir el consejo genético de modo que los padres estén informados del riesgo de FN y de la necesidad de conducir pruebas diagnósticas en el caso de resultado positivo, entre otros aspectos, de modo que se potencie la toma de decisiones compartida e informada. En el futuro, cuando se demuestre la efectividad del NIPT con pruebas científicas de alta calidad, y el coste-efectividad de la prueba en población general, podría reconsiderarse las condiciones de indicación y financiación dentro del SNS.

VI. Conclusiones

- La sensibilidad del 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 del NIPT para la detección de T21, T18 o T13 en población general es superior al 99% (Calidad de la evidencia moderada a alta).
- La sensibilidad y la especificidad del NIPT para la detección de la T21 en población de alto riesgo es de 99,67% y 99,91%, respectivamente (Calidad de la evidencia moderada).
- La sensibilidad y la especificidad del NIPT para la detección de la T18 en población de alto riesgo es de 96,26% y 99,92%, respectivamente (Calidad de la evidencia baja a moderada).
- La sensibilidad y la especificidad del NIPT para la detección de la T13 en población de alto riesgo es de 96,59% y 99,89%, respectivamente (Calidad de la evidencia muy baja a moderada).
- Existen varias evaluaciones económicas realizadas en varios países, incluido España, las cuales presentan resultados heterogéneos.
- Un estudio realizado en España dentro de la RedETS concluyó que el NIPT como prueba contingente tiene un menor coste y una menor efectividad en términos de casos con T21 detectados, aunque reduce el número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas, en comparación con el cribado habitual.
- La nueva evaluación económica realizada para este informe evaluó NIPT como prueba contingente dentro del programa de cribado prenatal en comparación con el cribado combinado habitual en España, concluyendo que el cribado con NIPT tiene un menor coste para el SNS y una menor efectividad en términos de casos con T21, T18 y T13 detectados, aunque reduce el número de pérdidas fetales asociadas a pruebas invasivas, en comparación con el cribado habitual.

- El impacto presupuestario de la introducción del NIPT en el SNS depende de factores como el precio del NIPT o el número de embarazos seguidos en el sistema sanitario.
- La introducción del NIPT en el SNS requiere considerar aspectos técnicos, organizativos, legales e informativos, destacando especialmente el establecimiento de consejo genético antes y después de las pruebas diagnósticas.

VII. Recomendaciones

- La introducción del NIPT debería quedar limitada, como prueba de cribado prenatal contingente o de segunda línea, a las mujeres con embarazos únicos en las que previamente se haya establecido un riesgo alto de trisomía fetal en cromosomas T21, T18 o T13.
- Se recomienda establecer protocolos consensuados que definan los criterios de indicación de la prueba en todo el SNS, incluyendo, entre otros: a) la definición de riesgo alto o umbral de riesgo a partir del cual se recomienda el uso de la prueba, b) las circunstancias en las que se desaconseja la prueba, c) la limitación de las determinaciones a aquellas anomalías fetales en T21, T18 y T13, d) el consejo genético.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Lidia García Pérez*. Economista de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de los datos, evaluación económica y redacción de este informe.
- *Jorge Ferrer Rodríguez*. Economista de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Diseño, síntesis cuantitativa de los datos, análisis de la evidencia y redacción de este informe.
- *Tasmania del Pino Sedeño*. Psicóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de los datos, y redacción de este informe.
- *Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez*. Médico adjunto de ginecología y obstetricia. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife - Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Iñaki Imaz Iglesia*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Redacción de este informe.
- *Ana Toledo Chávarri*. Socióloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) - Análisis ético, social y legal, y redacción de este informe.
- *Juan Carlos Bayón Yusta*. Osasun Teknologien Ebaluazio Zerbitzua, OSTEBA. - Asesoramiento y redacción de este informe.

- *Cristina Valcárcel Nazco*. Estadística. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Síntesis cuantitativa y redacción de este informe.
- *Noé Adal Brito García*. Biólogo. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Diseño, revisión de la extracción de datos y revisión de la redacción de este informe.
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Documentalista. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Diseño de las estrategias de búsqueda y búsqueda de literatura.
- *Vanesa Ramos García*. Psicóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) - Extracción de datos y revisión de la redacción de este informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) - Redacción y revisión final de este informe.

Colaboradores

- *Alberto Plaja Rustein*. Genetista. Unitat d'Arrays. Àrea de genètica clínica i molecular, Hospital Universitario de Vall d'Hebron. Institut de Recerca (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona - Asesoramiento como experto genetista.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron

suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Antoni Borrell Vilaseca*. Médico Consultor Senior en Medicina Fetal, Hospital Clínic Barcelona.
- *José Fernando de Luis Escudero*. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.
- *Sergio Márquez Peláez*. Técnico en evaluación en economía de la salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

Por expreso deseo del Dr. Antoni Borrell Vilaseca indicamos aquí que este revisor externo "cuestiona los criterios utilizados por los autores para aceptar o no las sugerencias realizadas por los revisores".

Empresas contactadas

- Cerba Internacional (no contestó)
- Illumina, Inc.
- Labco Quality Diagnostics
- Laboratorio de Análisis Echevarne (no contestó)
- NIMGenetics Genómica y Medicina S.L.
- Roche Diagnostics

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, conclusiones y recomendaciones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses. Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Los colaboradores y revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto, con las siguientes excepciones:

Alberto Plaja Rustein, colaborador de este informe, ha realizado trabajo remunerado para LABCO/SYNLAB.

José Fernando de Luis Escudero, revisor externo del informe, ha prestado asesoramiento diagnóstico clínico prenatal a NIMGenetics Genómica y Medicina S.L.

Antoni Borrell Vilaseca, revisor externo del informe, declara haber colaborado en la publicación de un estudio potencialmente elegible en la presente revisión.

Referencias

1. Mademont-Soler I, Morales C, Clusellas N, Soler A, Sánchez A; Group of Cytogenetics from Hospital Clínic de Barcelona. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Aug;157(2):156-60.
2. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España sobre los datos registrados por el ECEMC en el periodo 1980-2011. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI* (n.º 2): 73-110 (2012)
3. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. 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
4. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(2):48-62.
5. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, Chandrasekharan S. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health.* 2015 Jan 16;7:113-26.
6. Khalifeh A, Weiner S, Berghella V, Donnenfeld A. Trends in Invasive Prenatal Diagnosis: Effect of Sequential Screening and Noninvasive Prenatal Testing. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(4):292-6.
7. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):249-66.
8. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. 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 Jan 18;6(1):e010002.
9. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel

- MC; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1438-50. Erratum in: *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1592.
10. Lo K, Boustred C, Chitty LS, Plagnol V: RAPIDR: an analysis package for non-invasive prenatal diagnosis of aneuploidy. *Bioinformatics* 2014;30:2965-7.
 11. Juneau K, Bogard P, Huang S, Mohseni M, Wang E, Ryvkin P et al. Microarray-Based Cell-Free DNA Analysis Improves Noninvasive Prenatal Testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):282-286.
 12. Syvänen A. Toward genome-wide SNP genotyping. *Nature Genetics.* 2005;37(6s):S5-S10.
 13. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® versión 2.0; 2013. PDF. Disponible en: <http://meko.thl.fi/htacore/BrowseModel.aspx> [Acceso: 1/5/2016]
 14. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36.
 15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;15(7):10.
 16. Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, et al. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med* 2008;149:889-97.
 17. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58:982-90.
 18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:557-560.
 19. 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. *J Clin Epidemiol* 2005;58:882-93.
 20. Harbord RM, Whiting P. metandi: Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. *Stata J* 2009;9:211-29.

21. Dwamena BA. MIDAS: Stata module for meta-analytical integration of diagnostic test accuracy studies. Boston, MA: Boston College Department of Economics, 2008.
22. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70.
23. EUnetHTA. Work Package 5 Adaptation Toolkit v5. 2011. Disponible en: <http://www.eunethta.eu/outputs/eunethta-hta-adaptation-toolkit> [Acceso: 6/7/2016]
24. CCEMG - EPPI-Centre Cost, Converter v. 1.4 [Internet] <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion> [Acceso: 6/7/2015].
25. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy* 2010;6:51-9.
26. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagnóstico Prenatal.* 2013; 24(2): 57-72.
27. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford: Oxford University Press (Third Edition); 2005.
28. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health.* 2013 Mar-Apr;16(2):231-50.
29. Instituto Nacional de Estadística (2014). *Movimiento Natural de la Población.* Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e304/&file=inebase> [Acceso: 10/10/2016]
30. Juan Carlos Bayón Yusta, Estibalitz Orruño Aguado, María Isabel Portillo Villares y José Asua Batarrita. Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País

Vasco; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

31. Hausmann A, Blasco JA. Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: Manual para la Evaluación Ética en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Agencia Laín Entralgo; 2010.
32. Staley K, Doherty C. It's not evidence, it's insight: bringing patients' perspectives into health technology appraisal at NICE. *Res Involv Engagem* [Internet]. *Research Involvement and Engagement*; 2016;2(1):4. Disponible en: <http://researchinvolvement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40900-016-0018-y> [Acceso: 1/8/2016].
33. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al., GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328(7454): 1490
34. Blue Cross Blue Shield Association. 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.
35. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):156-73.
36. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. 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.
37. Bayindir B, Dehaspe L, Brison N, Brady P, Ardui S, Kammoun M, Van der Veken L, Lichtenbelt K, Van den Bogaert K, Van Houdt J, Peeters H, Van Esch H, de Ravel T, Legius E, Devriendt K, Vermeesch JR. Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet*. 2015 Oct;23(10):1286-93.
38. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R, Bidat L, Houfflin-Debarge V, Bouyer J, Costa JM; Collaborative SEquençage a Haut Debit et Aneuploidies (SEHDA) Study Group. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol*. 2015 Jun;125(6):1330-7.

39. Ke WL, Zhao WH, Wang XY. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome, Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15;8(6):9525-30.
40. Meck JM, Kramer Dugan E, Matyakhina L, Aviram A, Trunca C, Pineda-Alvarez D, Aradhya S, Klein RT, Cherry AM. Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Aug;213(2):214.e1-5.
41. Pérez-Pedregosa J, Paredes Ros B, Calles Hernández LC, Izquierdo López L, Cabrillo Rodríguez E, Hurtado Caballero IV, et al. Non-invasive prenatal screening for aneuploidy through analysis of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Prog Obstet Ginecol* 2015; 58(3):113-117.
42. Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H, Balanarasimha M, Hollemon D, Sparks A, Nicolaidis K, Musci TJ. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*. 2015 Dec;35(12):1243-6.
43. Strah D, Ovniček P, Bernik J. Non-invasive prenatal cell-free fetal DNA testing for Down syndrome and other chromosomal abnormalities. *Zdravniški Vestnik*. 2015;84(11): 727-733.
44. Tynan JA, Kim SK, Mazloom AR, Zhao C, McLennan G, Tim R, Liu L, Hannum G, Hull A, Bombard AT, Oeth P, Burcham T, van den Boom D, Ehrich M. Application of risk score analysis to low-coverage whole genome sequencing data for the noninvasive detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13. *Prenat Diagn*. 2016 Jan;36(1):56-62.
45. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, Couloux A, Bussieres L, Goupil S et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2015;35(5):471-6.
46. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaidis KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):322.e1-5.
47. Beamon CJ, Hardisty EE, Harris SC, Vora NL. A single center's experience with noninvasive prenatal testing. *Genet Med*. 2014;16(9):681-7.

48. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):61-6.
49. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Eng J Med.* 2014;370(9):799-808.
50. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):890-901.
51. Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS ONE.* 2011;6(7):e21791.
52. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, Leung TY, Sun H, Chan KCA et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: Large scale validity study. *BMJ* 2011;342:c7401.
53. Comas C, Echevarria M, Rodríguez MA, Prats P, Rodríguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(10):1196-1201.
54. Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1225-32.
55. del Mar GM, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):204-11.
56. Dhallan R, Guo X, Emche S, Damewood M, Bayliss P, Cronin M et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet.* 2007;369(9560):474-81.
57. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):205.e1-11.
58. Hall MP, Hill M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, Westemeyer M, Saucier J et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 13 using

- a single nucleotide polymorphism- and informatics-based approach. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96677.
59. Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn*. 2014;34(4):335-40.
 60. Jeon YJ, Zhou Y, Li Y, Guo Q, Chen J, Quan S et al. The feasibility study of non-invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110240.
 61. Jiang F, Ren J, Chen F, Zhou Y, Xie J, Dan S et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Medical Genomics*. 2012;5:57.
 62. Korostelev S, Totchiev G, Kanivets I, Gnetetskaya V. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30 Suppl 1:13-6.
 63. Lau TK, Chen F, Pan X, Pooh RK, Jiang F, Li Y et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1370-4.
 64. Lau TK, Cheung SW, Lo PS, Pursley AN, Chan MK, Jiang F et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):254-64.
 65. Liang D, Lv W, Wang H, Xu L, Liu J, Li H et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn*. 2013;33(5):409-15.
 66. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):374.e1-6.
 67. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):575-9.

68. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):137.e1-8.
69. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589–97.
70. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med.* 2012;14(3):296-305.
71. 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. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):210-8.
72. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Obstetrix Collaborative RN, Ehrich M 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):365.e1-12.
73. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaidis 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 Obstet Gynecol.* 2015;45(1):36-41.
74. Sago H, Sekizawa A, Yamada T, Endo T, Hukushima A, Murotsuki J et al. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn.* 2015;35(4):331-336.
75. Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de Feo E, Heilek G, Burke J et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem.* 2011;57(7):1042-9.
76. Shaw SW, Hsiao CH, Chen CY, Ren Y, Tian F, Tsai C et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):13-7.

77. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):55-60.
78. 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. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):700-6.
79. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: Evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):319.e1-9.
80. Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, W++stemann M, Schulze B et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: A collaborative study in Europe. *Prenat Diagn.* 2014;34(2):185-191.
81. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, de Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):996-1001.
82. Wax JR, Cartin A, Chard R, Lucas FL, Pinette MG. Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(1):1-6.
83. Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:530–8.
84. Zhou Q, Pan L, Chen S, Chen F, Hwang R, Yang X et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn.* 2014;34(11):1061-5.
85. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1233-41.
86. Ayres AC, Whitty JA, Ellwood DA. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(5):412-7.

87. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:53-61.
88. Fairbrother G, Burigo J, Sharon T, Song K. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: A cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1160-1164.
89. Garfield SS, Armstrong SO. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. *J Manag Care Med* 2012;15(2):34-41.
90. Gyselaers W, Hulstaert F, Neyt M. Contingent non-invasive prenatal testing: An opportunity to improve non-genetic aspects of fetal aneuploidy screening. *Prenat Diagn.* 2015;35(13):1347-1352.
91. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).* 2014. KCE Reports 222. D/2014/10.273/36.
92. Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e93559.
93. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005922.
94. Okun N, Teitelbaum M, Huang T, Dewa CS, Hoch JS. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn.* 2014;34(4):350-6.
95. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(5):425-33.
96. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1180-5.
97. Walker BS, Jackson BR, LaGrave D, Ashwood ER, Schmidt RL. A cost-effectiveness analysis of cell free DNA as a replacement for

- serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):440-6.
98. Walker BS, Nelson RE, Jackson BR, Grenache DG, Ashwood ER, Schmidt RL. A cost-effectiveness analysis of first trimester non-invasive prenatal screening for fetal trisomies in the United States. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0131402.
 99. Akolekar 2015: Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-Related Risk of Miscarriage Following Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2015;70(6):369-371.
 100. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10
 101. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H; EUROCAT Working Group. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG.* 2008 May;115(6):689-96.
 102. Resolución del Servicio Cántabro de Salud, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, por la que se hace pública la formalización del contrato del procedimiento abierto HV 2016/0/0039. *Boletín Oficial de Cantabria*, núm. 227, de 25 de noviembre de 2016, 227, pp. 26349-26352. <https://boc.cantabria.es/boces/verAnuncioAction.do?idAnuBlob=306393>
 103. Ostermaier, KK Down syndrome: Clinical features and diagnosis. Up-to-date. 2015
 104. Brewer CM, Holloway SH, Stone DH, Carothers AD, FitzPatrick DR. Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet.* 2002 Sep;39(9):e54.
 105. Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, Ethen MK, Aylsworth AS, Powell CM, et al. Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *Am J Med Genet Part A.* 2016 Apr;170(4):825-37.
 106. Verloes A. Trisomy 18. Orphanet. [2008] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=3380

107. Verloes A. Trisomy 13. Orphanet. [2008] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=3378
108. de Jong A, Maya I, van Lith JM. Prenatal screening: current practice, new developments, ethical challenges. *Bioethics*. 2015 Jan;29(1):1-8.
109. Comisión Bioética de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [2007] Los procedimientos diagnósticos y los tratamientos excesivos en Obstetricia y Ginecología. [Internet] SEGO. Disponible en: http://www.sego.es/Content/pdf/documento_completo_con_anexos.pdf [Acceso: 1/8/2016].
110. Maxwell S, Bower C, O'Leary P. Impact of prenatal screening and diagnostic testing on trends in Down syndrome births and terminations in Western Australia 1980 to 2013. *Prenat Diagn*. 2015 Dec;35(13):1324-30.
111. Agatista 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 Jul;35(7):692-8.
112. Sachs A, Blanchard L, Buchanan A, Norwitz E, Bianchi DW. Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective. *Prenat Diagn*. 2015 Oct;35(10):968-71.
113. ACOG/SMFM. Prenatal aneuploidy screening with cfDNA. *Am J Obstet Gynecol* 2015. <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Genetics/co640.pdf?dmc=1&ts=20160801T0914263442>
114. National Society of Genetic Counselors (NSGC). Fact Sheet for Medical Professionals. A product of the National Society of Genetic Counselors (NSGC) Prenatal Special Interest Group, June 2015. Endorsed by the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). [Internet] NSGC. Disponible en: <http://nsgc.org/page/non-invasive-prenatal-testing-healthcare-providers> [Acceso: 1/8/2016].
115. ACOG. Cell-free DNA Prenatal Screening Test. Sin fecha. [Internet] ACOG. Disponible en: <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Cell-free-DNA-Prenatal-Screening-Test-Infographic> [Acceso: 1/8/2016].
116. Minear MA, Alessi S, Allyse M, Michie M, Chandrasekharan S. Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging

- Ethical, Legal, and Social Issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16:369-98.
117. González-Melado FJ, Di Pietro ML. [Noninvasive prenatal genetic diagnosis: a bioethical reflection on the use of noninvasive prenatal diagnosis from the analysis of nucleic acids present in maternal peripheral blood]. *Cuad Bioet.* 2011 Jan-Apr;22(74):49-75.
 118. Van Lith JM, Faas BH, Bianchi DW. Current controversies in prenatal diagnosis 1: NIPT for chromosome abnormalities should be offered to women with low a priori risk. *Prenat Diagn.* 2015 Jan;35(1):8-14.
 119. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. NIPD for fetal sex determination. A guide for patients and healthcare professionals. 2014. <http://www.rapid.nhs.uk/guides-to-nipd-nipt/nipd-for-fetal-sex-determination/>
 120. Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N, Van Den Bogaert K, Dierickx D, Vandecaveye V, Tousseyn T, Moerman P, Vanderstichele A, Vergote I, Neven P, Berteloot P, Putseys K, Danneels L, Vandenberghe P, Legius E, Vermeesch JR. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol.* 2015 Sep;1(6):814-9.
 121. Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenat Diagn.* 2015 Oct;35(10):972-9.
 122. Nizard J, Duyme M, Ville Y. Teaching ultrasound-guided invasive procedures in fetal medicine: learning curves with and without an electronic guidance system. *Ultrasound Obstet Gynecol.*; 2002;19(3):274-7.
 123. Alcaine MJ, Aulesa C, Barrenechea EM, Casals E, González C, Martín I, Martínez MC, Martínez P, Méndez H, Prieto MB, Suárez J, Tejedor E, Estado actual del cribado prenatal de cromosomopatías en España: Resultados encuesta SEQC 2013, *Revista del Laboratorio Clínico.* 2015;8(3):138-148.
 124. Tamminga S, van Schendel RV, Rommers W, Bilardo CM, Pajkrt E, Dondorp WJ, van Maarle M, Cornel MC, Henneman L. Changing to NIPT as a first-tier screening test and future perspectives: opinions of health professionals. *Prenat Diagn.* 2015 Dec;35(13):1316-23.
 125. 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 Mar;6(1):e18-24.
126. Rolfes V, Schmitz D. Unfair discrimination in prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Mar;198:27-9.
 127. Nelson AL, Cohen JT, Greenberg D, Kent DM. Much cheaper, almost as good: Decrementally cost-effective medical innovation. *Annals of Internal Medicine.* 2009;151(9):662-7.
 128. Márquez Calderón S, Castilla Alcalá JA, Briones Pérez de la Blanca E, Carriazo Pérez de Guzmán, A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007. Informe 2006/04.
 129. Martínez Férez IM, Márquez Calderón S, Benot López S. Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.
 130. Borrell A, Armengol L, Casals E, Cirigliano V, del Campo M, de la Chica R, Figueres F, Plaja A. Recomendaciones para la aplicación clínica de la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2015;58(4):199-201.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

| MEDLINE y PREMEDLINE | | |
|-----------------------------|--|------------|
| 1 | ((noninvasive or non-invasive or non invasive) adj3 (prenatal or pre?natal* or pregnanc* or diagnos* or test* or detect* or screen* or assess*)).mp. | 27963 |
| 2 | (NIPD or NIPT).mp. | 376 |
| 3 | (cf?DNA or cff?DNA or ccff?DNA or cell?free?DNA).mp. | 435 |
| 4 | (DNA adj1 (cell or free or cell?free or f?etal)).mp. | 8077 |
| 5 | (maternal adj1 (blood or plasma or DNA)).mp. | 9915 |
| 6 | (MPS or DANSR or parental support or MaterniT21 or Verifi* or Harmony or Panorama*).mp. | 109466 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 153177 |
| 8 | Trisomy/ | 11167 |
| 9 | trisom*.mp. | 19954 |
| 10 | Aneuploidy/ | 10876 |
| 11 | aneuploid*.mp. | 21106 |
| 12 | Down Syndrome/ | 21645 |
| 13 | (down* adj1 syndrom*).mp. | 26183 |
| 14 | (edward* adj1 syndrom*).mp. | 269 |
| 15 | (Patau adj1 syndrom*).mp. | 139 |
| 16 | ("T21" or "T18" or "T13").mp. | 1239 |
| 17 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 | 59459 |
| 18 | 7 and 17 | 1541 |
| 19 | limit 18 to (humans and yr="2006 -Current") | 750 |
| 20 | remove duplicates from 19 | 733 |

EMBASE

| | | |
|-----|--|--------|
| #1 | ((noninvasive OR 'non-invasive' OR 'non invasive') NEAR/3 (prenatal OR prenatal* OR pregnanc* OR diagnos* OR test* OR detect* OR screen*OR assess*)):ab,ti | 39563 |
| #2 | nipd OR nipt:ab,ti | 678 |
| #3 | 'cf dna' OR 'cff dna' OR 'ccff dna' OR 'cell free dna':ab,ti | 1811 |
| #4 | (dna NEAR/1 (cell OR free OR 'cell free' OR f?etal)):ab,ti | 8447 |
| #5 | (maternal NEAR/1 (blood OR plasma OR dna)):ab,ti | 12787 |
| #6 | mps OR dansr OR 'parental support' OR maternit21 OR verifi* OR harmony OR panorama*:ab,ti | 144196 |
| #7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 202507 |
| #8 | 'trisomy'/de | 9084 |
| #9 | trisom*:ab,ti | 22088 |
| #10 | 'aneuploidy'/de | 18963 |
| #11 | aneuploid*:ab,ti | 21661 |
| #12 | 'down syndrome'/de | 29253 |
| #13 | (down* NEAR/1 syndrom*):ab,ti | 14665 |
| #14 | (edward* NEAR/1 syndrom*):ab,ti | 295 |
| #15 | (patau NEAR/1 syndrom*):ab,ti | 180 |
| #16 | t21 OR t18 OR t13:ab,ti | 1748 |
| #17 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 73461 |
| #18 | #7 AND #17 | 2299 |
| #19 | #7 AND #17 AND [embase]/lim AND [2006-2016]/py | 1543 |

COCHRANE LIBRARY

| | | |
|----|--|------|
| #1 | ((noninvasive or non-invasive or non invasive) near/3 (prenatal or pre?natal* or pregnanc* or diagnos* or test* or detect* or screen* or assess*)):ti,ab,kw or (NIPD or NIPT):ti,ab,kw or (cfDNA or cffDNA or ccffDNA or "cell free DNA"):ti,ab,kw or (DNA near/3 (cell or free or cell?free or f?etal)):ti,ab,kw or (maternal near/3 (blood or plasma or DNA)):ti,ab,kw Publication Year from 2006 to 2016 (Word variations have been searched) | 1240 |
|----|--|------|

Anexo 2. Valoración de la transferibilidad de las evaluaciones económicas

Preguntas específicas sobre transferibilidad de evaluaciones económicas de la Adaptation Toolkit de EUnetHTA

1. ¿Cómo de generalizables y relevantes son los resultados y la validez de los datos y del modelo para la jurisdicción y población de interés?

2. a) ¿Existe alguna diferencia en los siguientes parámetros?

i. Perspectiva

ii. Preferencias

iii. Costes relativos

iv. Coste indirectos

v. Tasa de descuento

vi. Contexto tecnológico

vii. Características de personal

viii. Contexto epidemiológico

ix. Factores que influyen en la incidencia o prevalencia

x. Contexto demográfico

xi. Esperanza de vida

xii. Reproducción

xiii. Cuidados antes y después de la intervención

xiv. Integración de la tecnología sanitaria en el sistema sanitario

xv. Incentivos

2. b) Si existen diferencias, ¿qué probabilidad hay de que cada una de ellas afecten a los resultados? ¿En qué dirección y magnitud?

2. c) Si se tienen en cuenta todas las diferencias, ¿cómo afectan todas en conjunto a los resultados y en qué magnitud?

2. d) Dadas estas diferencias potenciales, ¿existe la probabilidad de que las conclusiones cambien? ¿Es capaz de cuantificar este cambio de alguna manera?

3. ¿La evaluación económica incumple alguna de las directrices de las guías de evaluación económica de tecnologías sanitarias nacionales?

Nota: EUnetHTA. Work Package 5 Adaptation Toolkit v5. 2011. Disponible en: <http://www.eunetha.eu/outputs/eunetha-hta-adaptation-toolkit> [Acceso: 6/7/2015]

Anexo 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE

| Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE | | | |
|--|--------------------------|---|---|
| Calidad de la evidencia científica | Diseño del estudio | Disminuir si* | Aumentar si** |
| Alta ⊕⊕⊕⊕ | ECA | Limitación de la calidad del estudio: Importante (-1) Muy importante (-2) Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1) | Asociación: <ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) Gradiente dosis-respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1) |
| Moderada ⊕⊕⊕○ | Estudios observacionales | | |
| Baja ⊕⊕○○ | Otros tipos de diseño | | |
| Muy baja ⊕○○○ | | | |
| <p>* En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.</p> <p>** En el caso de los estudios observacionales se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.</p> <p>Fuente: <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> [33].</p> | | | |

| Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE | | | |
|--|--|-------------------------------------|---|
| Recomendación | Pacientes / Cuidadores | Clínicos | Gestores / Planificadores |
| Fuerte | La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo | La mayoría de las personas deberían | La recomendación puede ser adoptada como política |

| | | | |
|-------|---|--|---|
| | con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían. | recibir la intervención recomendada. | sanitaria en la mayoría de las situaciones. |
| Débil | La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no. | Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes personas y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. | Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés. |

Fuente: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* [33].

Anexo 4. Referencias de estudios excluidos y motivos de exclusión

Objetivo

- CADTH. Non-invasive prenatal testing: a review of the cost effectiveness and guidelines (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2014.
- Chen X, Xiong L, Zeng T, Xiao K, Huang Y, Guo H et al. Hypermethylated ERG as a cell-free fetal DNA biomarker for non-invasive prenatal testing of Down syndrome. *Clinica Chimica Acta* 444, 289-292. 2015.
- Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkizlar E, Stosic M, Hall MP et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.212(1):79.e1-9. 2015.
- Gil MM, Giunta G, Macalli EA, Poon LC, Nicolaides KH. UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies: factors affecting uptake. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.45(1):67-73. 2015.
- Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, Homfray T, Papageorgiou A, Bhide A et al. Estimation of Detection Rates of Aneuploidy in High-Risk Pregnancy Using an Approach Based on Nuchal Translucency and Non-Invasive Prenatal Testing: A Cohort Study. *Fetal Diagnosis and Therapy* 38[4], 254-261. 2015.
- Li SW, Barrett AN, Gole L, Tan WC, Biswas A, Tan HK et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Medical Journal* 56[1], 47-52. 2015.
- Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster MPH, Manten GTR, Siljee J, Schuring-Blom GH et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: Does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? *Prenatal Diagnosis* 35[7], 663-668. 2015.
- Maxwell S, Dickinson JE, Murch A, O'Leary P. The potential impact of NIPT as a second-tier screen on the outcomes of high-risk pregnancies with rare chromosomal abnormalities. *Australian and*

New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 55[5], 420-426. 2015.

- Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, Die-Smulders CE, South-East Netherlands NIPT Consortium, Paulussen AD et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. [Review]. Human Reproduction Update. [4], 318-329. 2019.
- Van Opstal D, Srebniak MI, Polak J, De Vries F, Govaerts LCP, Joosten M et al. False negative NIPT results: Risk figures for chromosomes 13,18 and 21 based on chorionic villi results in 5967 cases and literature review. PLoS ONE 11[1]. 2016.
- Xu X-P, Gan H-Y, Li F-X, Tian Q, Zhang J, Liang R-L et al. A method to quantify cell-free fetal DNA fraction in maternal plasma using next generation sequencing: Its application in non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. PLoS ONE 11[1]. 2016.

Población / Anomalía

- Clark-Ganheart CA, Fries MH, Leifheit KM, Jensen TJ, Moreno-Ruiz NL, Ye PP et al. Use of cell-free DNA in the investigation of intrauterine fetal demise and miscarriage. Obstetrics & Gynecology.125(6):1321-9. 2015.
- Hill M, Taffinder S, Chitty LS, Morris S. Incremental cost of non-invasive prenatal diagnosis versus invasive prenatal diagnosis of fetal sex in England. Prenatal Diagnosis 31[3], 267-273. 2011.
- Lo KK, Karampetsou E, Boustred C, McKay F, Mason S, Hill M et al. Limited Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Subchromosomal Abnormalities. American Journal of Human Genetics 98[1], 34-44. 2016.
- Wright CF, Wei Y, Higgins JP, Sagoo GS. Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA a review and meta-analysis (Provisional abstract). BMC Research Notes 5, 476. 2012.

Tecnología

- Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. [Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews.6:CD009925. 2012.

- Wiwanitkit V. Cost-effectiveness analysis for triple markers serum screening for Down's syndrome in Thai setting. *Indian Journal of Human Genetics* 20[2], 153-154. 2014.

Comparador / Estándar de referencia

- Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, Krantz DA. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.45(1):74-83. 2015.
- Li W-H, Wang P-H, Chuang C-M, Chang Y-W, Yang M-J, Chen C-Y et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 54[2], 122-125. 2015.
- Manegold-Brauer G, Berg C, Flock A, Ruland A, Gembruch U, Geipel A. Uptake of non-invasive prenatal testing (NIPT) and impact on invasive procedures in a tertiary referral center. *Archives of Gynecology & Obstetrics*.292(3):543-8. 2015.
- Neufeld-Kaiser WA, Cheng EY, Liu YJ. Positive predictive value of non-invasive prenatal screening for fetal chromosome disorders using cell-free DNA in maternal serum: independent clinical experience of a tertiary referral center. *BMC Medicine*.13:129. 2015.
- Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool--a cost-effectiveness analysis. *Prenatal Diagnosis*.33(7):630-5. 2013.
- Poon CF, Tse WC, Kou KO, Leung KY. Uptake of Noninvasive Prenatal Testing in Chinese Women following Positive Down Syndrome Screening. *Fetal Diagnosis & Therapy*.37(2):141-7. 2015.
- Radoi VE, Bohiltea CL, Bohiltea RE, Albu DN. Cell free fetal DNA testing in maternal blood of Romanian pregnant women. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 13[10], 621-624. 2015.
- Shi X, Zhang Z, Cram DS, Liu C. Feasibility of noninvasive prenatal testing for common fetal aneuploidies in an early gestational window. *Clinica Chimica Acta*.439:24-8. 15-1-2015.

Medida de resultado

- 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* 10[7]. 2015.

- Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome--a cost sensitivity analysis. *Prenatal Diagnosis*.33(7):636-42. 2013.
- Sánchez-Usabiaga RA, Aguinaga-Ríos M, Batista-Espinoza A, Hurtado-Amador R, Romero-Tovar S. Clinical implementation of non-invasive prenatal study for detecting aneuploidies by fetal DNA based on single nucleotide polymorphisms: Two years in Mexico. *Ginecología y Obstetricia de Mexico* 83[4], 220-231. 2015.

Diseño / Métodos

- Conner P, Gustafsson S, Kublickas M. First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*.94(4):368-75. 2015.
- Hernandez-Gomez M, Ramirez-Arroyo E, Melendez-Hernandez R, Garduno-Zaraza LM, Mayen-Molina DG. [Non invasive prenatal test (NIPT) in maternal blood by parallel massive sequencing. Initial experience in Mexican women and literature review]. [Review] [Spanish]. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*.83(5):277-88. 2015.
- Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall in der Medizin*.36(1):40-6. 2015.
- Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.45(1):42-7. 2015.
- Langlois S, Brock JA, Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA et al. Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC*.35(2):177-83. 2013.
- Minarik G, Repiska G, Hyblova M, Nagyova E, Soltys K, Budis J et al. Utilization of benchtop next generation sequencing platforms ion torrent PGM and miseq in noninvasive prenatal testing for chromosome 21 trisomy and testing of impact of in silico and physical size selection on its analytical performance. *PLoS ONE* 10[12]. 2015.
- Odibo AO, Ghidini A. Role of the second-trimester 'genetic sonogram' for Down syndrome screen in the era of first-trimester

screening and noninvasive prenatal testing. [Review]. *Prenatal Diagnosis*.34(6):511-7. 2014.

- Palomaki GE, Eklund EE, Neveux LM, Lambert Messerlian GM. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: High detection with low rates of invasive procedures. *Prenatal Diagnosis* 35[8], 789-796. 2015.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, van den BD, Ehrich M, Deciu C et al. Circulating cell free DNA testing: are some test failures informative? *Prenatal Diagnosis*.35(3):289-93. 2015.

Comunicación a congreso

- Beulen L, Grutters JPC, Bekker MN, Van Vugt JMG. The implementation of noninvasive prenatal diagnosis in national health care: A decision-analytic economic model. *Prenatal Diagnosis* 33, 69. 2013.
- Caughey AB, Ohno M, Shaffer B, Cheng YW. A new test to diagnose Down Syndrome using maternal serum - At what specificity, sensitivity, and cost is it cost-effective? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 204[1], S236-S237. 2011.
- Crimmins S, Liu X, Doyle L, Harman C, Turan O. Universal QUAD screen versus universal cell free DNA testing for Down's syndrome screening: Cost-effectiveness analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214[1], S381-S382. 2016.
- Davidson T, Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Heibert AM. Costs and cost-effectiveness of non-invasive prenatal diagnosis (NIPT) for detection of trisomy 21 in Sweden. *Value in Health* 18[7], A352. 2015.
- Durst J, Sutton A, Harper L, Biggio J. A cost-effective analysis of non-invasive prenatal testing for trisomy 21 in low-risk women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 210[1], S219. 2014.
- Evans M, Krantz D, Hallahan T, Carmichael J. Combined first trimester screening for Down syndrome with nasal bone (NB) is cost advantageous over NIPS in younger advanced maternal age (AMA) patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 210[1], S99. 2014.
- Griffin E, Lee V, Caughey A. Cost effectiveness of first trimester aneuploidy screening in obese women of advanced maternal age.

- American Journal of Obstetrics and Gynecology 212[1], S313-S314. 2015.
- Hacker F, Griffin E, Shaffer B, Caughey A. Role of genetic sonogram and NIPT after EIF detection: A cost-effectiveness analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 212[1], S171-S172. 2015.
 - Huang T, Okun N. Beyond Down syndrome: A model of costs and outcomes of an enhanced first trimester screening program for trisomy 21 and pre-eclampsia. Prenatal Diagnosis 35, 4-5. 2015.
 - Humphrey WM, Griffin EE, Lee VR, Aviram A, Shaffer BL, Caughey AB. Routine amniocentesis vs standard serum screening for detection of aneuploidy in women in a low-risk population. American Journal of Obstetrics and Gynecology 214[1], S251-S252. 2016.
 - Krantz D, Hallahan T, Carmichael J, Evans M. Utilization of a 1/1000 cutoff in combined screening for Down syndrome (DS) in younger AMA patients provides cost advantages compared with NIPS. American Journal of Obstetrics and Gynecology 210[1], S111. 2014.
 - Lin S, Chen M, Wang C, Li S, Xie J, Wang W et al. The effects, safety and cost-benefit analysis of four Down syndrome screening strategies in first trimester. Prenatal Diagnosis 34, 49. 2014.
 - Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty L. Costs and outcomes of noninvasive prenatal testing for Down syndrome. Prenatal Diagnosis 33, 6-7. 2013.
 - Odibo A, Cahill A, MacOnes G. Introducing non-invasive prenatal testing (NIPT) into screening paradigms for trisomy 21 (T21): Is it cost-effective? American Journal of Obstetrics and Gynecology 208[1], S242-S243. 2013.
 - Ohno M, Allen A, Cheng Y, Shaffer B, Blumenfeld Y, Norton M et al. A cost-effectiveness analysis of using non-invasive prenatal testing as a screening tool for Down syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology 208[1], S235. 2013.
 - Sutton A, Durst J, Biggio J, Harper L. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 in high-risk women: A cost-effectiveness analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 210[1], S67. 2014.

Revisión obsoleta

- Baños ÁE, Llanos MA. Prenatal screening for aneuploidy using free fetal DNA in maternal blood. Systematic review of the literature.

(Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2012.

- Sequencing-based tests to determine fetal down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2012.
- Verweij EJ, van den Oever JM, de Boer MA, Boon EM, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. [Review]. *Fetal Diagnosis & Therapy*.31(2):81-6. 2012.
- Yang H, Xu HB, Liu TT, He XL. Systematic review of noninvasive prenatal diagnosis for abnormal chromosome genetic diseases using free fetal DNA in maternal plasma. *Genetics and Molecular Research* 14[3], 10603-10608. 2015.

Otros motivos de exclusión (editoriales, idioma, etc.)

- Ayres AC, Whitty JA, Ellwood DA. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a down syndrome screening program. *Obstetrical and Gynecological Survey* 70[2], 63-65. 2015.
- Beulen L, Grutters JPC, Faas BH, Feenstra I, Van Vugt JMG, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch National Health Care: A cost-effectiveness analysis: Editorial comment. *Obstetrical and Gynecological Survey* 70[3], 162-164. 2015.
- Cuckle H, Benn P, Pergament E. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.27(3):320-1. 2014.
- HAYES, -Inc. MaterniT21? Noninvasive prenatal test for trisomy 21 (Down Syndrome) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2011.
- HAYES, -Inc. Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) for fetal aneuploidy (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2013.
- Liu J, Wang H, Xi H, Jia Z, Zhou Y, Wu L. Application of next-generation DNA sequencing for prenatal testing of fetal chromosomal aneuploidies. *Chinese Journal of Medical Genetics* 32[4], 533-537. 2015.
- Ma J, Pan H, Fu J, Yu L, Yang H. Perspective study of non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in high-risk population. *National Medical Journal of China* 95[11], 849-852. 2015.

- Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2013.
- SBU. Non-invasive prenatal test for Down's syndrome (Project record). Health Technology Assessment Database. 2014.

Anexo 5. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas

| Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas mediante el instrumento AMSTAR | | | | | |
|--|---|-----------------------|----------|-------------|-------------------------|
| | | Blue Cross 2014 | Gil 2015 | Mackie 2016 | Taylor-Phillips 2016 |
| 1 | ¿El diseño se proporcionó a priori? | No | No | Sí | Sí |
| 2 | ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares? | No se puede responder | Sí | No | Sí |
| 3 | ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva? | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 4 | ¿El tipo de publicación (es decir, literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión? | No | No | Sí | Sí |
| 5 | ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? | No | Sí | No | Sí |
| 6 | ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos? | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 7 | ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos? | Sí | Sí | No | Sí |
| 8 | ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones? | Sí | Sí | No | Sí |
| 9 | ¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios? | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 10 | ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación? | No | Sí | No | Sí |
| 11 | ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? | No | No | Sí | Sí |

Anexo 6. Hojas de extracción de datos de los nuevo estudios incluidos

| | Bayindir 2015 (estudio de validación) |
|--|--|
| Año de publicación | 2015 |
| País | Bélgica |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | No se indica |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Retrospectivo |
| Número de centros | No se indica |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 296 |
| Criterios de inclusión | Mujeres referidas para prueba invasiva |
| Embarazo gemelar, único, ambos | No se indica |
| Criterio de edad | No se indica |
| Criterio de trimestre | Trimestre 1 y 2 |
| % mujeres Trimestre 1 | no 100% |
| Riesgo | No se indica |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | Mujeres referidas para prueba invasiva excepto ecografía anormal |
| Pruebas previas | No se indica |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | No se indica |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Rango: 9-24 |
| Criterios de exclusión | Ecografía anormal |
| N excluidos y/o perdidos | 17 casos (1 por contaminación del ADN; 8 por no cumplir criterios de calidad; 8 por presentar valores no concluyentes) |
| Trisomías investigadas | T21, T18, T13 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | No se indica |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | MPSS |

| | |
|--|---|
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Cariotipo, FISH o aCGH de muestras tras amniocentesis o BVC |
| Comentarios generales del revisor (objetivo, características destacadas, etc.) | El objetivo es validar un pipeline que evitaría FP y FN. Los autores informan de resultados de dos muestras de mujeres. De la muestra para el estudio de validación es posible estimar la tabla 2x2. De la muestra para el estudio diagnóstico (prospectivo, 1350 casos) no vemos que sea posible estimar la tabla 2x2. Los autores dan datos de sensibilidad y especificidad pero no estamos seguros de su origen, posiblemente se corresponden con las estimaciones de la muestra utilizada para el estudio diagnóstico, no del estudio de validación. Extraemos estos datos de sensibilidad y especificidad informados por los autores pero no son tenidos en cuenta en nuestro meta-análisis. |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | no está claro si antes o después |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | 17 muestras (1 por contaminación del ADN; 8 por no cumplir criterios de calidad; 8 por presentar valores no concluyentes) |
| Notas | Deducimos la tabla 2x2 a partir de texto; contabilizamos las T13-mosaicismos como T13. |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 279 (296-17) |

| Grupo o subgrupo | Estudio de validación | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
| N con ambas pruebas | 279 | 279 | 279 |
| VP | 2 | 7 | 17 |
| VN | 276 | 270 | 262 |
| FP | 0 | 0 | 0 |
| FN | 1 | 2 | 0 |
| S (IC 95%) | 0,666666667 | 0,777777778 | 1 |
| E (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPP (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPN (IC 95%) | 0,996389892 | 0,992647059 | 1 |
| valores según autores* | No se indica | S: 100% (58,93-100) | S: 100% (80,33-100) |

| | | | |
|--|--|---------------------|---------------------|
| | | E: 100% (98,64-100) | E: 100% (98,59-100) |
|--|--|---------------------|---------------------|

*Se cree que los valores informados por los autores se corresponden con derivados de su estudio de validación (no del estudio diagnóstico informado en el mismo artículo). Esto no ha podido confirmarse con los autores tras intentar contactar con ellos.

| | Bayindir 2015 (estudio diagnóstico) |
|--|--|
| Año de publicación | 2015 |
| País | Bélgica |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | No se indica |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Prospectivo |
| Número de centros | No se indica |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 1350 |
| Embarazo gemelar, único, ambos | No se indica |
| Criterio de edad | No se indica |
| Criterio de trimestre | Trimestre 1, 2 y 3 |
| % mujeres Trimestre 1 | no 100% |
| Riesgo | Mixto |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | 24% por alto riesgo según prueba combinada, 33% por edad materna (>36), 3% por historia familiar de trisomía 21; 40% con bajo riesgo pero ansiedad materna |
| Pruebas previas | Cribado combinado |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | No se indica |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Rango: 9-35 |
| Criterios de exclusión | Ecografía anormal |
| Trisomías investigadas | T21 y T18 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | No se indica |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | MPSS? |
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | FISH o aCGH de muestras de pruebas invasivas |
| Notas | No se puede estimar la tabla 2x2 |

| | Benachi 2015 |
|--|---|
| Año de publicación | 2015 |
| País | Francia |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | Diciembre 2012 - Octubre 2013 |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Prospectivo |
| Número de centros | 29 |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 900 |
| Criterios de inclusión | Mujeres embarazadas con o sin hallazgos en la ecografía fetal que fueron consideradas de alto riesgo de aneuploidías en función de edad materna avanzada (mayores de 38 años), cribado bioquímico materno (cribado combinado de primer o segundo trimestre), o historia de embarazo con trisomía, y dispuestas a realizarse procedimientos invasivos. Mayores de 18 años, más de 10 semanas de gestación, embarazo único o gemelar. |
| Embarazo gemelar, único, ambos | Ambos |
| Criterio de edad | Mayor de 18 años |
| Criterio de trimestre | Trimestre 1, 2 y 3 |
| % mujeres Trimestre 1 | no 100% Muestra total y muestra con anomalías en ecografía: solo un 35% de la muestra total estaba en primer trimestre. Muestra sin anomalías en ecografía: al menos el 86% (444/513) de la submuestra con ecografías normales recibió el cribado de primer trimestre. |
| Riesgo | Alto |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | Grupo Alto riesgo: 513 pacientes con ecografía normal y que son alto riesgo por motivos varios: edad materna avanzada (mayores de 38 años), cribado con pruebas bioquímicas en suero materno anormal (cribado combinado de primer o segundo trimestre), o antecedentes de embarazo con trisomía; entre otras). Grupo Muy alto riesgo: 387 pacientes de muy alto riesgo según ecografía: TN incrementada u otras malformaciones. |
| Pruebas previas | Prueba bioquímica en suero materno, ecografía |

| | |
|--|--|
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | 35 (30-39) |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | 15,1 (10,2-34,6) |
| Criterios de exclusión | Pacientes sin cariotipo definitivo y pacientes con criterios métricos suficientes como, por ejemplo, fracción fetal inferior a 4%. Es decir, se excluyeron aquellos casos para los que no se obtuvo resultados tanto de la prueba invasiva como de la no invasiva. |
| N excluidos y/o perdidos | 8 sin cariotipo disponible, 6 sin NIPT debido a fracción fetal insuficiente para interpretación o por resultado atípico |
| Trisomías investigadas | T21, T18, T13 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | No se indica; el artículo solo señala que se utilizó tecnología Illumina. Se contactó con el autor que respondió que el test, realizado en el laboratorio CERBA, fue similar al test Sequenom. |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | MPSS |
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Cariotipo de muestras obtenidas tras amniocentesis o BVC |
| Comentarios generales del revisor (objetivo, características destacadas, etc.) | Estudio con datos que permiten separar la muestra en dos submuestras (con y sin anomalías ecográficas), y obtener tablas 2x2 para ambas submuestras y para el conjunto de sujetos. |
| Conclusiones de los autores | En mujeres con anomalías fetales según ecografía, la tasa de anomalías cromosómicas patogénicas no detectadas con NIPT fue del 8%. NIPT no debería ofrecerse a mujeres con anomalías fetales porque un resultado negativo es confirmado falsamente. |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | antes de la prueba invasiva |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | 6 pacientes excluidos por fracción fetal insuficiente para interpretación o por resultado atípico |

| | |
|--|---|
| Notas | Los autores estiman sensibilidad y especificidad para 892 pacientes, esto incluye 6 casos sin NIPT (6 pacientes excluidos por fracción fetal insuficiente para interpretación o por resultado atípico). Nosotros solo podemos estimar resultados para 886 casos para los que se informa con detalle por trisomía. Por este motivo nuestros resultados no coinciden con los informados en el artículo. |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 886 (900-14) |

| Grupo o subgrupo | Toda la muestra | | |
|-----------------------|---|---|---|
| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
| N con ambas pruebas | 886 | 886 | 886 |
| VP | 12 | 22 | 76 |
| VN | 873 | 860 | 809 |
| FP | 1 | 1 | 1 |
| FN | 0 | 3 | 0 |
| S (IC 95%) | 1 | 0,88 | 1 |
| E (IC 95%) | 0,998855835 | 0,99883856 | 0,998765432 |
| VPP (IC 95%) | 0,923076923 | 0,956521739 | 0,987012987 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 0,996523754 | 1 |
| valores según autores | S: 100% (73,5-100) E: 99,9% (99,4-100) | S: 88% (68,8-97,5) E: 99,9% (99,4-100) | S: 100% (95,3-100) E: 99,9% (99,3-100) |

| Grupo o subgrupo | Ecografía normal | | |
|-----------------------|------------------|--------------|--------------|
| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
| N con ambas pruebas | 510 | 510 | 510 |
| VP | 0 | 4 | 21 |
| VN | 510 | 505 | 488 |
| FP | 0 | 1 | 1 |
| FN | 0 | 0 | 0 |
| S (IC 95%) | (-) | 1 | 1 |
| E (IC 95%) | 1 | 0,998023715 | 0,99795501 |
| VPP (IC 95%) | (-) | 0,8 | 0,954545455 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| valores según autores | No se indica | No se indica | No se indica |

| Grupo o subgrupo | Ecografía anormal | | |
|-----------------------|-------------------|--------------|--------------|
| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
| N con ambas pruebas | 376 | 376 | 376 |
| VP | 12 | 18 | 55 |
| VN | 363 | 355 | 321 |
| FP | 1 | 0 | 0 |
| FN | 0 | 3 | 0 |
| S (IC 95%) | 1 | 0,857142857 | 1 |
| E (IC 95%) | 0,997252747 | 1 | 1 |
| VPP (IC 95%) | 0,923076923 | 1 | 1 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 0,991620112 | 1 |
| valores según autores | No se indica | No se indica | No se indica |

| | Ke 2015 |
|--|--|
| Año de publicación | 2015 |
| País | China |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | Marzo 2012 - Mayo 2013 |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Prospectivo |
| Número de centros | No se indica, 1 posiblemente |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 2340 |
| Criterios de inclusión | Mujeres embarazadas, diagnosticadas con alto riesgo de aneuploidías fetales como T21, T18 y T13, basado en la edad materna, historia prenatal, resultado de las pruebas bioquímicas y ecografía. |
| Embarazo gemelar, único, ambos | Único |
| Criterio de edad | Sin criterio |
| Criterio de trimestre | Trimestre 1, 2 y 3 |
| % mujeres Trimestre 1 | no 100% Solo 3,4% de la muestra está en primer trimestre (96% de la muestra en segundo trimestre) |
| Riesgo | Alto |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | Edad materna, historia prenatal, resultado de pruebas bioquímicas y ecografía. |
| Pruebas previas | Prueba bioquímica en suero materno, ecografía |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | Solo se indica la frecuencia por grupo de edad: ≥35 años: 279 mujeres; <35 años: 2061 mujeres |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Solo se indica la frecuencia por edad gestacional: 12-14: 80 mujeres; 15-20: 2239 mujeres; ≥24: 21 mujeres |
| Criterios de exclusión | No se indica |
| N excluidos y/o perdidos | No se informa; ninguno aparentemente |
| Trisomías investigadas | T21, T18, T13 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | No se indica |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | MPSS |
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Cariotipo de muestras tras amniocentesis |
| Comentarios generales del revisor (objetivo, | Artículo sencillo donde se cuentan los resultados de un estudio en China. No hubo FP ni FN. |

| | |
|--|---|
| características destacadas, etc.) | |
| Conclusiones de los autores | El NIPT es muy preciso para detectar T21, T18 y T13 por lo que podría considerarse una alternativa práctica a los procedimientos diagnósticos invasivos tradicionales. |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | antes de la prueba invasiva |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | No se informa; ninguno aparentemente |
| Notas | Hemos deducido valores a partir de texto y tablas. Los autores solo informan de sensibilidad 100% y especificidad 100% para sin detallar para qué trisomías ni intervalos de confianza. Por lo tanto nuestras estimaciones no pueden coincidir con datos en el artículo (aparte de sensibilidad y especificidad). |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 2340 |

| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| N con ambas pruebas | 2340 | 2340 | 2340 |
| VP | 1 | 6 | 17 |
| VN | 2339 | 2334 | 2323 |
| FP | 0 | 0 | 0 |
| FN | 0 | 0 | 0 |
| S (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| E (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPP (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| valores según autores | No se indica | No se indica | No se indica |

| | Meck 2015 |
|--|--|
| Año de publicación | 2015 |
| País | EE. UU. |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | Noviembre 2011 - Octubre 2014 |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Retrospectivo |
| Número de centros | No se indica; las muestras para cariotipo proceden de 4 laboratorios donde fueron procesadas |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 216 |
| Criterios de inclusión | Casos recibidos durante 3 años en los que el médico que refería indicaba en la solicitud de test que se había realizado previamente un NIPT en ese embarazo. |
| Embarazo gemelar, único, ambos | Ambos |
| Criterio de edad | Sin criterio |
| Criterio de trimestre | Sin criterio. Los autores no dispusieron de esta información. |
| % mujeres Trimestre 1 | No se indica. Los autores no dispusieron de esta información. |
| Riesgo | Mixto |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | No se indica. Se informa que el 90% de las muestras tenían riesgo alto según ecografía o edad avanzada de la madre. |
| Pruebas previas | Variable, no está claro. // Prueba bioquímica en suero materno, ecografía |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | Media: 35,5 |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Rango: 10-28 |
| Criterios de exclusión | NIPT con fallos o no concluyentes |
| N excluidos y/o perdidos | 4 casos con resultados fallidos o no concluyentes del NIPT |
| Trisomías investigadas | T21, T18, T13 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | 4 de 4 compañías: MaterniT21 (Sequenon), Panorama (Natera), Harmony (Ariosa) y Verifi (Verinata). En algunos casos la información sobre el test o compañía no estaba disponible. |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | MPSS, DANSR y SNP (deducido a partir de los test utilizados) |

| | |
|--|--|
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Cariotipo en todos los casos, salvo 2 donde se utilizó microarrays (también se menciona FISH), de muestras tras amniocentesis, BVC, sangre neonatal, productos de la concepción |
| Comentarios generales del revisor (objetivo, características destacadas, etc.) | Los autores revisan los casos recibidos en 4 laboratorios de citogenética en los cuales previamente se había realizado NIPT (con hasta 4 tests distintos) según el médico que refería el caso. El objetivo del estudio era estimar VPP pero los datos permiten estimar las tablas 2x2 para cada trisomía. |
| Conclusiones de los autores | Para T21 (trisomías con mayor prevalencia) muestra una alta tasa de VP, resultando en un alto VPP. Sin embargo, para las otras aneuploidías, con sus bajas prevalencias, mostraron unas tasas de FP relativamente altas y, en consecuencia, un VPP menor. |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | antes de la prueba invasiva |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | 4 casos con resultados fallidos o no concluyentes del NIPT |
| Notas | Estimamos tabla 2x2 a partir de tabla 1 en el artículo. Nuestras estimaciones de VPP coinciden con las estimaciones de los autores. |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 212 (216-4) |

| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| N con ambas pruebas | 212 | 212 | 212 |
| VP | 5 | 14 | 92 |
| VN | 199 | 185 | 112 |
| FP | 7 | 13 | 8 |
| FN | 1 | 0 | 0 |
| S (IC 95%) | 0,833333333 | 1 | 1 |
| E (IC 95%) | 0,966019417 | 0,934343434 | 0,933333333 |
| VPP (IC 95%) | 0,416666667 | 0,518518519 | 0,92 |
| VPN (IC 95%) | 0,995 | 1 | 1 |
| valores según autores | VPP: 45% (16,7-76,6) | VPP: 58% (36,6-77,9) | VPP: 93% (86-97,1%) |

| | Tynan 2016 |
|--|---|
| Año de publicación | 2016 |
| País | EE. UU. |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | No se indica |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Retrospectivo |
| Número de centros | No se indica |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 1100 |
| Criterios de inclusión | Embarazos únicos con resultados de cariotipo o al nacimiento conocidos, incluidos en tres estudios clínicos internos del laboratorio Sequenom |
| Embarazo gemelar, único, ambos | Único |
| Criterio de edad | Sin criterio |
| Criterio de trimestre | Trimestre 1 y 2 |
| % mujeres Trimestre 1 | no 100% |
| Riesgo | Mixto |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | Edad, cribado combinado (bioquímico y ecográfico) de primer, segundo trimestre o secuencial, e historial familiar |
| Pruebas previas | Prueba bioquímica en suero materno, ecografía |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | Bajo riesgo: 28 (4,4) (18-35); Alto riesgo y <35 años: 29 (4,3) (19-34); Alto riesgo y ≥35 años: 39 (2,6) (35-45) |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Bajo riesgo: 14,6 (3,2) (9-23,3); Alto riesgo y <35 años: 19,2 (4,6) (10,9-36); Alto riesgo y ≥35 años: 16,9 (4,4) (10,6-38,1) |
| Criterios de exclusión | Embarazos múltiples, datos incompletos |
| N excluidos y/o perdidos | 52 muestras se procesaron pero no se analizaron para determinar el rendimiento clínico. Razones: presencia de fetos múltiples (n=26), pérdida del paciente durante el seguimiento (n=26). |
| Trisomías investigadas | T21, T18, T13 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | VisibiliT (Sequenom) // MPSS |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | MPSS |
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Alto riesgo: cariotipo de muestras obtenidas por amniocentesis o BVC Bajo riesgo: fenotipo al nacimiento |
| Comentarios generales del revisor (objetivo, | Estudio promovido por un laboratorio (Sequenom) con el fin de determinar el rendimiento clínico de un nuevo test de bajo coste y más simple que el |

| | |
|--|---|
| características destacadas, etc.) | MaterniT21 de la misma compañía. // El estudio se realiza a partir de muestras de 3 estudios clínicos internos (SQNM-T21-107, SQNM-T21-303, y SQNM-T21-305). // También comparan resultados de VisibiliT con MaterniT21 Plus, pero esta comparación no se incluye en nuestra revisión sistemática. |
| Conclusiones de los autores | MPS puede ser utilizado para estratificar el riesgo de embarazos para T21, T18 y T13 (y determinar con precisión el sexo del feto). |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | no está claro si antes o después |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | 52 muestras no informadas debido a fallo técnico con primera alícuota (<i>library preparation or low aligned reads counts</i>) (28 casos) o por otros motivos como sesgo en la secuenciación (24 casos). *Obsérvese que en el mismo artículo se ofrecen distintas razones para los 52 excluidos. |
| Notas | Los autores dan explícitamente valores de tabla 2x2 y sensibilidad y especificidad. Nuestros valores coinciden con los suyos. |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 1048 (1100-52) |

| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
|-----------------------|--|--|--|
| N con ambas pruebas | 1048 | 1048 | 1048 |
| VP | 6 | 10 | 21 |
| VN | 1042 | 1038 | 1027 |
| FP | 0 | 0 | 0 |
| FN | 0 | 0 | 0 |
| S (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| E (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPP (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| valores según autores | S: 100% (51,6-100) E: 100% (99,5-100) | S: 100% (65,6-100) E: 100% (99,5-100) | S: 100% (80,8-100) E: 100% (99,5-100) |

| | Pérez-Pedregosa 2016 |
|--|--|
| Año de publicación | 2015 |
| País | España |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | No se indica |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Prospectivo |
| Número de centros | 1 |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 582 |
| Criterios de inclusión | Gestaciones únicas obtenidas de forma espontánea o tras la realización de técnicas de reproducción asistida con ovocitos propios o donados, de más de 10 semanas de gestación. Gestantes que acuden al centro para cribado combinado y estudio de ADN fetal en sangre materna por indicación médica y/o deseo de la paciente. |
| Embarazo gemelar, único, ambos | Único |
| Criterio de edad | Sin criterio |
| Criterio de trimestre | Se menciona primer trimestre únicamente en objetivos. En criterios de inclusión se menciona más de 10 semanas de gestación. Mediante correspondencia con autores se confirma que el 100% de la muestra no se encontraba en el primer trimestre en el momento de realizarse el NIPT. |
| % mujeres Trimestre 1 | No se indica |
| Riesgo | General |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | Cribado combinado en 2 tiempos con extracción de sangre alrededor de la semana 10 (PAAP-A y Beta-hCG libre) y medición posterior de la translucencia nucal, más edad materna. Si el riesgo era intermedio se valoró otros marcadores secundarios (hueso nasal, onda de velocidad de flujo del ductus venoso y regurgitación tricúspidea) |
| Pruebas previas | Cribado combinado, prueba bioquímica en suero materno, ecografía |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | 36,5 (22-47) |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Mujeres con más de 10 semanas |

| | |
|--|---|
| Criterios de exclusión | No se indica |
| N excluidos y/o perdidos | 3 casos en los que no se pudo obtener una determinación con NIPT |
| Trisomías investigadas | T21, T18, T13 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | Harmony test (Ariosa Diagnostic) // DANSR-FORTE |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | DANSR |
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Alto riesgo: cariotipo de líquido amniótico o BVC Bajo riesgo: exploración clínica al nacimiento o contacto telefónico |
| Comentarios generales del revisor (objetivo, características destacadas, etc.) | Estudio realizado en España. Además de estimar s y e, comparan con cribado combinado (bioquímica y ecografía). Esto dificulta a veces la comprensión porque se informa de demasiados valores de sensibilidad y especificidad. |
| Conclusiones de los autores | El análisis de ADN fetal en sangre materna permite con alta sensibilidad y especificidad establecer el riesgo de las principales trisomías fetales. Los resultados obtenidos son probablemente superiores a los del cribado combinado. El número de procedimientos invasivos en la población de estudio se redujo de forma muy significativa. |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | no está claro si antes o después |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | 3 casos en los que no se pudo obtener una determinación con NIPT incluso después de repetir la prueba |
| Notas | Estimamos tabla 2x2 a partir de texto. Nuestras estimaciones coinciden con los pocos valores de sensibilidad y especificidad informados por los autores. // Suponemos que encontraron 0 casos con T13. |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 579 (582-3) |

| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| N con ambas pruebas | 579 | 579 | 579 |
| VP | 0 | 3 | 14 |
| VN | 579 | 576 | 565 |

| | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|--|-----------|
| FP | 0 | 0 | 0 |
| FN | 0 | 0 | 0 |
| S (IC 95%) | (-) | 1 | 1 |
| E (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPP (IC 95%) | (-) | 1 | 1 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| valores según autores | S: 100% E: 100% (porque TP=0)* | S: 100% (30,9-100) E: 100% (99,1-100) | VPP: 100% |

*No se identificaron casos de trisomía 13.

| | Stokowski 2015 |
|--|--|
| Año de publicación | 2015 |
| País | Suecia, Reino Unido, EE. UU. |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | No se indica |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Prospectivo |
| Número de centros | No se indica |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 799 |
| Criterios de inclusión | Embarazadas con NIPT y prueba de referencia |
| Embarazo gemelar, único, ambos | Ambos |
| Criterio de edad | Sin criterio |
| Criterio de trimestre | Sin criterio |
| % mujeres Trimestre 1 | No se indica |
| Riesgo | No se indica; mixto quizá (mixto de acuerdo a NIPT) |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | No se indica |
| Pruebas previas | No se indica |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | Mediana: 36; IQR: 32-40 |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Mediana: 16; IQR: 13-19 |
| Criterios de exclusión | No se indica |
| N excluidos y/o perdidos | 8 sin puntuación de riesgo debido a insuficiente ADN fetal |
| Trisomías investigadas | T21, T18, T13 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | Harmony test (Ariosa Diagnostic) // DANSR-FORTE |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | SNP-DANSR |
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Cariotipo, FISH o QF-PCR de muestras tras amniocentesis o BVC, o evaluación clínica al nacimiento donde las sospechas de aneuploidías fueron confirmadas con cariotipo |
| Comentarios generales del revisor (objetivo, | Atención: Este estudio informa de valores de una muestra nueva y de valores de sensibilidad y especificidad que resultan de unir los resultados de |

| | |
|--|---|
| características destacadas, etc.) | esta nueva muestra a los resultados de muestras anteriores que ya fueron incluidas en Taylor. Estos últimos datos no se extraen para no sobreestimar los resultados con dobles contabilizaciones (tal y como se recoge en el protocolo de esta revisión). |
| Conclusiones de los autores | El análisis de ADN fetal demuestra una alta sensibilidad y unas tasas extremadamente bajas de FP para trisomías autosómicas comunes. |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | no está claro si antes o después |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | 8 sin puntuación de riesgo debido a insuficiente ADN fetal |
| Notas | Deducimos tabla 2x2 a partir de tabla 2 en artículo. Los valores de sensibilidad (únicos informados en el artículo para la muestra incluíble en la revisión sistemática) coinciden con nuestros cálculos. No extraemos análisis informado por los autores donde suman estudios ya incluidos en Taylor-Phillips con los nuevos presentados en Stokowski. |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 791 (799-8) |

| | Trisomía 13 | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
|-----------------------|---------------------------------------|---|---|
| N con ambas pruebas | 791 | 791 | 791 |
| VP | 12 | 29 | 107 |
| VN | 779 | 761 | 683 |
| FP | 0 | 0 | 0 |
| FN | 0 | 1 | 1 |
| S (IC 95%) | 1 | 0,966666667 | 0,990740741 |
| E (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPP (IC 95%) | 1 | 1 | 1 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 0,998687664 | 0,998538012 |
| valores según autores | S: 100% (75,8-100) E: no se indica | S: 96,7% (83,3-99,8) E: no se indica | S: 99,1% (94,9-99,9) E: no se indica |

| | Strah 2015 |
|--|--|
| Año de publicación | 2015 |
| País | Eslovenia |
| Fechas de reclutamiento de pacientes | Febrero 2013 - Mayo 2015 |
| Diseño: ECA, cohorte, casos y controles | Cohorte |
| Diseño: prospectivo o retrospectivo | Retrospectivo |
| Número de centros | 1 |
| N reclutado (máxima cifra informada) | 123 |
| Criterios de inclusión | Mujeres embarazadas que pasaron por un centro en 3 años para hacerse el NIPT |
| Embarazo gemelar, único, ambos | Ambos |
| Criterio de edad | Para algunos casos el criterio fue 37 años o mayores |
| Criterio de trimestre | Trimestre 1 |
| % mujeres Trimestre 1 | 100% |
| Riesgo | Mixto |
| Criterio de riesgo (incluidas pruebas previas) | Mujeres con alto riesgo (≥ 37 años; cut-off 1:300) y mujeres que, no teniendo riesgo, querían hacerse el NIPT. |
| Pruebas previas | Cribado convencional de primer trimestre (N=90); cribado combinado (N=31). Ambos incluyen bioquímica en suero materno y ecografía. |
| Edad de la mujer: media (DE) (Rango) [años] | Edad media: 36,8 años; DE: 4,1; Rango: 27-47 Mediana: 38 años |
| Número de semanas de gestación: media (DE) (Rango) | Rango: 11-18 semanas |
| Criterios de exclusión | No se indica pero parece que hubo excluidos del cálculo. |
| N excluidos y/o perdidos | 23 excluidos |
| Trisomías investigadas | T21, T18 |
| Nombre comercial del test (NIPT) | NIFTY (BGI- Health, China) |
| Tipo de test (MPSS, DANSR, SNP) | MPSS |
| Prueba de referencia (muestra y método análisis) | Si alto riesgo: procedimiento invasivo (amniocentesis según figura 1 en artículo). Si bajo riesgo: solo llamada de teléfono para conocer el resultado del embarazo. |

| | |
|--|---|
| Comentarios generales del revisor (objetivo, características destacadas, etc.) | |
| Recogida de sangre materna para NIPT: ¿antes o después de prueba invasiva? | antes de la prueba invasiva |
| Tests fallidos / resultados no concluyentes / excluidos del análisis | No se indica pero se excluyeron 23 casos del análisis. Tras contactar con los autores del artículo se nos indica que los 23 excluidos eran embarazos en marcha en el momento del análisis y que posteriormente nacieron sin trisomías. |
| Notas | Los autores informan de valores de sensibilidad y especificidad conjunta. Por separado solo informan de valores para T21; no informan de sensibilidad y especificidad para T18. |
| N final para el análisis (N reclutado - excluidos - resultados fallidos o no concluyentes) | 100 (13-23) |

| | Trisomía 18 | Trisomía 21 |
|-----------------------|--------------------|---|
| N con ambas pruebas | 100 | 100 |
| VP | 0 | 3 |
| VN | 99 | 97 |
| FP | 1 | 0 |
| FN | 0 | 0 |
| S (IC 95%) | (-) | 1 |
| E (IC 95%) | 0,99 | 1 |
| VPP (IC 95%) | 0 | 1 |
| VPN (IC 95%) | 1 | 1 |
| valores según autores | No se indica | S: 100% (31-100) E: 100% (95,25-100) |

Anexo 7. Resumen de los resultados del meta-análisis

| Parámetros de precisión de la prueba y 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) | | |
| | N | Sensibilidad (IC95%) | Especificidad (IC95%) | N | Sensibilidad (IC95%) | Especificidad (IC95%) | N | Sensibilidad (IC95%) | Especificidad (IC95%) |
| Todos los estudios | 36 | 96,19% (82,07 – 99,29) | 99,94% (99,86 – 99,97) | 44 | 96,49% (94,06 – 97,95) | 99,93% (99,87 – 99,97) | 48 | 99,76% (98,87 – 99,95) | 99,96% (99,90 – 99,98) |
| Análisis de sensibilidad | | | | | | | | | |
| Excluyendo ceros | 30 | 97,23% (88,96 – 99,34) | 99,97 (99,90 – 99,99) | 40 | 96,96% (95,06 – 98,15) | 99,95% (99,89 – 99,98) | 47 | 99,74% (98,96 – 99,94) | 99,96% (99,92 – 99,99) |
| Análisis de subgrupos | | | | | | | | | |
| Riesgo | | | | | | | | | |
| Alto | 16 | 96,59% (70,03 – 99,71) | 99,89% (99,63 – 99,97) | 21 | 96,26% (92,91 – 98,26) | 99,92% (99,75 – 99,97) | 25 | 99,67% (97,97 – 99,95) | 99,91% (99,80 – 99,97) |
| General | 4 | 61,47% (26,35 – 87,68) | 99,95% (99,87 – 99,97) | 7 | 89,77% (72,44 – 96,70) | 99,93% (99,83 – 99,97) | 7 | 94,5% (87,82 – 97,65) | 99,90% (99,81 – 99,95) |
| Mixto | 14 | 96,87% (78,44 – 99,62) | 99,98% (99,82 – 99,99) | 16 | 97,84% (90,29 – 99,55) | 99,99% (99,78 – 99,99) | 16 | 99,26% (98,47 – 99,65) | 99,99% (99,87 – 99,99) |
| 1er trimestre | | | | | | | | | |

Parámetros de precisión de la prueba y 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) | | |
|--------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | N | Sensibilidad (IC95%) | Especificidad (IC95%) | N | Sensibilidad (IC95%) | Especificidad (IC95%) | N | Sensibilidad (IC95%) | Especificidad (IC95%) |
| 100% | 5 | 89,74% (8,33 - 99,81) | 99,97 % (99,90 – 99,99) | 8 | 90,00% (65,26 – 97,73) | 99,93% (99,64 – 99,98) | 8 | 99,72% (78,25 - 99,99) | 99,95% (99,91 – 99,97) |
| <100% | 25 | 96,74% (89,21 – 99,07) | 99,97% (99,88 – 99,99) | 36 | 96,90% (94,46 – 98,29) | 99,94% (99,85 – 99,97) | 40 | 99,74% (98,72 – 99,5) | 99,95% (99,89 - 99,98) |
| Tipo de test | | | | | | | | | |
| MPSS | 22 | 96,66% (80,50 – 99,50) | 99,94% (99,75 – 99,98) | 26 | 97,43% (93,75 – 98,97) | 99,94% (99,85 – 99,97) | 28 | 99,67% (98,85 - 99,91) | 99,96% (99,91 – 99,98) |
| DANSR | 5 | 38,94% (14,34 – 70,85) | 99,92% (99,75 - ,99,97) | 9 | 95,95% (90,08 – 98,41) | 99,95% (99,85 – 99,99) | 10 | 98,40% (95,45 – 99,45) | 99,94% (99,90 – 99,97) |
| SNP | 5 | 98,02% (54,79 – 99,95) | 100% | 5 | 97,33% (30,15 – 99,96) | 99,93% (99,06 – 99,99) | 5 | 95,71% (86,50 – 98,73) | 99,66% (98,89 – 99,89) |
| Otro | 4 | 67,93% (16,05 – 99,63) | 99,56% (96,58 – 99,94) | 4 | 91,37% (34,38 – 99,53) | 99,58% (96,32 – 99,95) | 5 | 99,12% (88,91 – 99,94) | 99,87% (94,81 - 99,99) |

Nota: se excluyeron del meta-análisis aquellos estudios con ningún caso verdadero positivo y ningún caso falso negativo; N: tamaño muestral; % 1er Trimestre: porcentaje de mujeres en el primer mes de gestación; Riesgo: clasificación del riesgo del gestante de padecer alteraciones cromosómicas; Test: test empleado para la secuenciación del ADN; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; TI: tasa de identificación; MPSS: *massively parallel signature sequencing*; DANSR: Digital analysis of selected regions; SNP: single nucleotide polymorphisms; Otro: Más de un test; NI: No se informa.

Anexo 8. Valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|---|---------------|----------------|---------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|---|---------------------------------|
| Pregunta de investigación y objetivos del estudio | | | | | | | | | | | |
| 1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|---|---------------|----------------|---------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|---|---------------------------------|
| 2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Perspectiva | | | | | | | | | | | |
| 3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)? | En parte | En parte | En parte | En parte | En parte | En parte | En parte | En parte | En parte | Sí | Sí |
| 4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada? | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | En parte | Sí |
| Opciones a comparar | | | | | | | | | | | |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|--|---------------|----------------|---------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|---|---------------------------------|
| 5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí |
| 6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Tipos de evaluación | | | | | | | | | | | |
| 7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Datos de eficacia/efectividad | | | | | | | | | | | |
| 8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí | Sí |
| 9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados? | En parte | No | Sí | En parte | No | No | No | Sí | No | Sí | Sí |
| Medida de resultados | | | | | | | | | | | |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|---|---|
| 10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población? | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede |
| Utilización de recursos y costes | | | | | | | | | | | |
| 12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada? | Sí | Sí | Sí | En parte | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes? | En parte | En parte | En parte | En parte | Sí | Sí | n | Sí | Sí | Sí | Sí |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|---|---------------|----------------|---------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|---|---------------------------------|
| Horizonte temporal de los costes y beneficios | | | | | | | | | | | |
| 14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Modelización | | | | | | | | | | | |
| 15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Descuentos para costes y beneficios | | | | | | | | | | | |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|---|---|
| 16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa? | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | Sí | En parte | En parte |
| Variabilidad e incertidumbre | | | | | | | | | | | |
| 17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad? | En parte | Sí | Sí | En parte | En parte | Sí | En parte | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad? | No procede | Sí | No | No | No | Sí | No | En parte | En parte | Sí | Sí |
| Equidad | | | | | | | | | | | |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|--|---------------|----------------|---------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|---|---------------------------------|
| 19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados? | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede | No procede |
| Transferibilidad de resultados | | | | | | | | | | | |
| 20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos? | No | No | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| Presentación de resultados | | | | | | | | | | | |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|---|---------------|----------------|---------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|---|---------------------------------|
| 21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)? | Sí | Sí | No | En parte | No | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Limitaciones del trabajo | | | | | | | | | | | |
| 22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis? | No | En parte | No | No | Sí | No | No | Sí | No | En parte | Sí |
| Conclusiones | | | | | | | | | | | |
| 23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos? | Sí | Sí | En parte | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Conflictos de intereses | | | | | | | | | | | |

| | Ayres 2014 | Beulen 2014 | Fairbrother 2015 | Garfield 2012 | Morris 2014 | Neyt 2014 | Okun 2014 | O'Leary 2013 | Song 2013 | Walker 2015 (Prenatal Diagnosis) | Walker 2015 (PLOS ONE) |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|---|---|
| 24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio? | No | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí |
| 25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses? | No | No | Sí | No | Sí | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí |

Respuestas: Sí, No, En parte, No procede

Fuente: López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gaceta Sanitaria. 2010;24(2):154-170.

Anexo 9. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales

Tecnología: NIPT

| | | Sí/no |
|---|--|-------|
| Ético | | |
| 1.1. | La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas? | Sí |
| 1.2. | ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes? | Sí |
| Organizativo | | |
| 2.1. | La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿requiere de cambios organizativos? | Sí |
| 2.2. | ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes? | Sí |
| De pacientes y Social | | |
| 3.1. | La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales? | Sí |
| 3.2. | ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes? | Sí |
| Legal | | |
| 4.1. | La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales? | Sí |
| 4.2. | ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser legalmente relevantes? | Sí |
| Fuente: HTA Core Model® de EUnetHTA (http://www.eunetha.eu/hta-core-model) | | |

Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 13 en mujeres embarazadas?

| Sensibilidad | 0.96 (95% CI: 0.82 a 0.99) | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|--|---------------------|----------------|------------------------|---|-------------------------------|
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) | | | | | | | |
| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 36 Estudios | Estudio de exactitud de casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | muy serio ^c | se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 36 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los estudios 36 incluidos, 35 tenían un diseño de estudio de cohorte, 30 con recogida de datos prospectiva y 5 retrospectiva. Además, se incluyeron 6 estudios de casos y controles b. 14 estudios tienen menos de 2 sesgos; 7 estudios tienen 2 sesgos; 9 estudios tienen más de 2 sesgos. c. El IC es muy amplio. d. No se proporcionó ninguna explicación

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 18 en mujeres embarazadas?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 0.96 (95% CI: 0.94 a 0.98) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|----------------|---|--|---------------------|----------------|--------------------|---|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 44 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | serio ^c | se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 44 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 44 estudios incluidos, 40 tenían un diseño de estudio de cohorte, 34 con recogida de datos prospectiva y 6 retrospectiva. Además, se incluyeron 7 estudios de casos y controles b. 18 estudios tienen menos de 2 sesgos; 15 estudios tienen 2 sesgos; 11 estudios tienen más de 2 sesgos. c. El IC no es estrecho. d. No se proporcionó ninguna explicación

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 21 en mujeres embarazadas?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 1.00 (95% CI: 0.99 a 1.00) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|----------------|---|--|---------------------|----------------|-------------|---|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 48 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 48 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 48 estudios incluidos, 53 tenían un diseño de estudio de cohorte, 37 con recogida de datos prospectiva, y 6 retrospectiva. Además, se incluyeron 10 estudios de casos y controles b. 21 estudios tienen menos de 2 sesgos; 13 estudios tienen 2 sesgos; 14 estudios tienen más de 2 sesgos. c. No se proporcionó ninguna explicación

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 13 en mujeres embarazadas (población alto riesgo)?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 0.97 (95% CI: 0.70 a 1.00) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|----------------|---|--|---------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 16 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio ^c | muy serio ^d | ninguno ^e | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 16 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno ^e | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 16 estudios, 5 son casos y controles y 13 son cohortes. b. 5 estudios tienen más de dos sesgos; 11 estudios tienen 2 sesgos. c. De 16 estudios, 3 muestran discrepancias. d. El IC es muy amplio. e. No se proporcionó ninguna explicación

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 18 en mujeres embarazadas (población alto riesgo)?

| Sensibilidad | 0.96 (95% CI: 0.93 a 0.98) | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|--|---------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) | | | | | | | |
| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 21 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio ^c | serio ^d | ninguno ^e | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 21 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio ^f | no es serio | ninguno ^e | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 21 estudios, 7 son casos y controles y 16 son cohortes. b. 7 estudios tienen más de dos sesgos; 5 estudios tienen 2 sesgos. c. De 21 estudios, 3 muestran discrepancias. d. El IC no es estrecho. e. No se proporcionó ninguna explicación f. De 21 estudios, 1 muestra discrepancias.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 21 en mujeres embarazadas (población alto riesgo)?

| Sensibilidad | 1.00 (95% CI: 0.98 a 1.00) | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|---|--|---------------------|--------------------------|-------------|----------------------|-------------------------------|
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) | | | | | | | |
| Resultado | № de estudios (№ de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 25 Estudios 18311 pacientes | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio ^c | no es serio | ninguno ^d | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 25 Estudios 18311 pacientes | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio ^c | no es serio | ninguno ^d | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De 25 estudios, 8 son casos y controles y 19 son cohortes. b. 10 estudios tienen más de dos sesgos; 6 estudios tienen 2 sesgos. c. De 25 estudios, 2 muestran resultados discrepantes del resto. d. No se proporcionó ninguna explicación

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 13 en mujeres embarazadas (población general)?

| Sensibilidad | 0.61 (95% CI: 0.26 a 0.88) | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|--|---------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) | | | | | | | |
| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | QoE de precisión de la prueba | |
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | | Sesgo de publicación |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 4 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio ^c | muy serio ^d | ninguno | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 4 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. Todos los estudios son de cohorte. b. Ningún estudio tiene menos de 2 sesgos. c. De 4 estudios, 1 estudio muestra discrepancias. d. El IC es muy amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 18 en mujeres embarazadas (población general)?

| Sensibilidad | 0.90 (95% CI: 0.72 a 0.97) | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|--|---------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) | | | | | | | |
| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | QoE de precisión de la prueba | |
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | | Sesgo de publicación |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 7 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | no es serio | no es serio | no es serio ^b | muy serio ^c | ninguno | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 7 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. Todos los estudios son de cohorte. b. De 7 estudios, 1 estudios muestra discrepancias. c. El IC es muy amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 21 en mujeres embarazadas (población general)?

| Sensibilidad | 0.94 (95% CI: 0.88 a 0.98) | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|--|---------------------|----------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) | | | | | | | |
| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 7 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | no es serio | no es serio | no es serio | muy serio ^b | ninguno | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 7 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. Todos los estudios son de cohorte. b. El IC es muy amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 13 en mujeres embarazadas (en el primer trimestre)?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 0.90 (95% CI: 0.83 a 1.00) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|----------------|---|--|---------------------|--------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 5 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | no es serio ^b | no es serio | serio ^c | muy serio ^d | ninguno | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 5 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles | no es serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 5 estudios incluidos, todos se corresponden con diseño de cohortes. b. Ningún estudio tiene más de dos sesgos; 2 estudios tienen 2 sesgos; 3 estudios tienen 1 sesgo o ninguno. c. De los 5 estudios, 1 muestra discrepancia d. El IC es muy amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 18 en mujeres embarazadas (en el primer trimestre)?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 0.90 (95% CI: 0.65 a 0.98) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|----------------|---|--|---------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 8 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | no es serio ^b | no es serio | no es serio ^c | muy serio ^d | ninguno | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 8 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles | no es serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 8 estudios incluidos, 1 estudio se corresponde con casos y controles y 6 estudios con de diseño cohortes. b. Ningún estudio tiene más de dos sesgos; 4 estudios tienen 2 sesgos; 4 estudios tienen 1 sesgo o ninguno. c. De 8 estudios, 1 muestra discrepancias. d. El IC es muy amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 21 en mujeres embarazadas (en el primer trimestre)?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 0.99 (95% CI: 0.78 a 0.99) |
| Especificidad | 0.99 (95% CI: 0.99 A 1.00) |

| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|----------------|---|--|---------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 8 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | no es serio ^b | no es serio | no es serio ^c | muy serio ^d | ninguno ^e | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 8 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles | no es serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno ^e | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 8 estudios incluidos, 1 estudio se corresponde con casos y controles y 6 con cohortes. b. Ningún estudio tiene más de dos sesgos; 4 estudios tienen 2 sesgos; 4 estudios tienen 1 sesgo o ninguno. c. De los 8 estudios, 1 se muestra discrepante d. El IC es muy amplio. e. No se proporcionó ninguna explicación

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 13 en mujeres embarazadas (en cualquier trimestre)?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 0.97 (95% CI: 0.89 a 0.99) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | № de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|---------------|---|--|---------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 25 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | serio | no es serio ^c | muy serio ^d | ninguno | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 25 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | serio | no es serio | no es serio | ninguno | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 25 estudios incluidos, 6 estudios se corresponden con casos y controles y 22 estudios con diseño de cohortes. b. La mitad de los estudios tiene 2 sesgos o más. c. De 25 estudios, 5 muestran discrepancias. d. El IC es muy amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 18 en mujeres embarazadas (en cualquier trimestre)?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 0.97 (95% CI: 0.94 a 0.98) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | № de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | QoE de precisión de la prueba | |
|--|---------------|---|--|---------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | | Sesgo de publicación |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 36 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | serio | no es serio ^c | serio ^d | ninguno | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 36 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | serio | no es serio ^e | no es serio | ninguno | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 36 estudios incluidos, 7 estudios se corresponden con casos y controles y 28 estudios con diseño de cohortes. b. La mitad de los estudios tiene 2 sesgos o más. c. De 36 estudios, 2 muestran discrepancias. d. El IC no es estrecho. e. De 36 estudios, 1 muestra discrepancias.

Pregunta: ¿Debería usarse NIPT como parte del programa de cribado de la Trisomía 21 en mujeres embarazadas (en cualquier trimestre)?

| | |
|---------------|----------------------------|
| Sensibilidad | 1.00 (95% CI: 0.99 a 0.99) |
| Especificidad | 1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00) |

| Resultado | Nº de estudios | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | QoE de precisión de la prueba |
|--|----------------|---|--|---------------------|--------------------------|-------------|----------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 40 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles ^a | serio ^b | serio ^c | serio ^d | no es serio | ninguno | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 40 Estudios | Estudios de tipo cohorte y casos y controles | serio ^b | serio ^c | no es serio ^e | no es serio | ninguno | ⊕⊕○○ BAJA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | |

a. De los 40 estudios incluidos, 9 estudios se corresponden con casos y controles y 30 estudios con diseño de cohortes. b. La mitad de los estudios tiene 2 sesgos o más. c. Los estudios incluyen mujeres en primer y segundo trimestre. d. De 40 estudios, 9 muestran discrepancias. e. De 40 estudios, 1 muestra discrepancia.

