Costo-efectividad de la inclusión de la relación sFlt-1/PlGF sumada a la evaluación clínica habitual comparada con la evaluación clínica habitual sola para el diagnóstico y predicción de preeclampsia a corto plazo en pacientes gestantes mayores de 18 años entre las 24 a 37 semanas de edad gestacional con sospecha de la enfermedad, desde la perspectiva del Sistema Público de Salud Ecuatoriano.

Carlos Alexander Ruiz Sosa
David Orlando Aguilar Ramírez

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor
Alejandra Taborda Restrepo, Magíster (MSc) en Salud Pública

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

Cita	(Ruiz-Sosa & Aguilar Ramirez, 2022)
Referencia **Estilo APA 7 (2020)**	Ruiz-Sosa, C., & Aguilar Ramirez, D. (2022). *Costo-efectividad de la inclusión de la relación sFlt-1/PlGF sumada a la evaluación clínica habitual comparada con la evaluación clínica habitual sola para el diagnóstico y predicción de preeclampsia a corto plazo en pacientes gestantes mayores de 18 años entre las 24 a 37 semanas de edad gestacional con sospecha de la enfermedad, desde la perspectiva del sistema público de salud ecuatoriano.* [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

creative commons BY NC SA

Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
Vicerrectoría de Docencia

Sistema de Bibliotecas

Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: http://bibliotecadigital.udea.edu.co

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Sergio Iván Restrepo Ochoa.

Jefe departamento: Wilman Arturo Gómez Muñoz.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

Para nuestros seres queridos, por enseñarnos a crear puentes entre países hermanos.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestra asesora de monografía, a los profesores y personal administrativo de la especialización, a nuestros compañeros y a nuestros seres queridos por apoyarnos.

Tabla de contenido

Resumen 7

Abstract 8

Introducción 9

Objetivos 13

Objetivo General 13

Objetivos Específicos 13

Metodología 14

Modelo de decisión: 17

Insumos del modelo 18

Análisis de sensibilidad y regla de decisión: 22

Resultados 25

Análisis alternativos. 30

Discusión 33

Conclusión 34

Referencias 37

Lista de tablas

Tabla 1 Probabilidades del modelo.....19

Tabla 2 Días promedio de hospitalización. 20

Tabla 3 Costos del modelo 22

Tabla 4 Cálculo RICE.....26

Tabla 5 Cálculo RICE escenario solo VP.....30

Lista de figura

Figura 1 Árbol de decisión.....17

Figura 2 Gráfico de Tornado 27

Figura 3 Análisis Univariado: VPP y VPN Intervención 28

Figura 4 Gráfico de dispersión resultados simulación Montecarlo (10000 simulaciones). ...29

Figura 5 Gráfico de Tornado escenario solo VP 31

Figura 6 Gráfico de Dispersión escenario solo VP. 32

Resumen

Introducción

Recientemente, han aparecido alternativas para el apoyo diagnóstico de preeclampsia basados en la clásica dualidad: proteinuria más hipertensión enfocadas en un diagnóstico tardío, utilizando pruebas basadas en medición de factores angiogénicos y antiangiogénicos. Puntualmente la prueba sFlt-1/PlGF ha demostrado que puede realizarse un diagnóstico temprano y predictivo de la patología. El actual estudio busca estimar la relación costo-efectividad de la inclusión de la prueba en sangre de relación sFlt-1/PlGF a la evaluación clínica habitual para el diagnóstico y predicción de preeclampsia a corto plazo en pacientes gestantes mayores de 18 años entre las 24 a 37 semanas de edad gestacional con sospecha de la enfermedad, desde la perspectiva del sistema de salud ecuatoriano. Para ello, se realiza una estimación de micro costeo para la atención en salud de la población descrita y se utiliza información de resultados intermedios de efectividad provenientes de estudios sobre estas pruebas que identifican casos correctamente diagnosticados de manera temprana. Para calcular la razón incremental de costo efectividad se utiliza un árbol de decisión y se compara con un umbral de un PIB per cápita (aunque se aclara que no hay una regla de decisión oficial para el sistema ecuatoriano). Los resultados encontrados indican que no hay evidencia para determinar que la intervención sea costo-efectiva frente al comparador utilizando todos los insumos del árbol de decisión, sin embargo, se realizan ejercicios adicionales con ramas particulares del árbol de decisión para evaluar solamente los casos verdaderos positivos, donde sí encuentran resultados costo efectivos.

Palabras clave: Preeclampsia, sFlt-1, PlGF, factores angiogénicos, gestantes, costo-efectividad, evaluación económica.

Abstract

Recently, some alternatives have appeared to support the diagnostic of preeclampsia based on the classic duality: proteinuria plus hypertension focused on a late diagnosis, using tests based on the measurement of angiogenic and antiangiogenic factors. Specifically, the sFlt-1/PlGF test has shown that an early and predictive diagnosis of the pathology can be made. The current study seeks to estimate the cost-effectiveness of including the sFlt-1/PlGF ratio blood test in the usual clinical evaluation for the diagnosis and prediction of short-term preeclampsia in pregnant patients older than 18 years between 24 at 37 weeks of gestational age with suspected disease, from the perspective of the Ecuadorian health system. To estimate the cost-effectiveness, a micro costing is made for the health care protocol of the population described and information on intermediate effectiveness results are taken from studies about these tests that identify correctly diagnosed cases early. To calculate the incremental cost-effectiveness ratio it is used a decision tree and the ICER compared with one GDP per capita threshold (although it is clarified that there is no official decision rule for the Ecuadorian system). The results indicate that there is not evidence to determine that the intervention is cost-effective compared to the comparator using all the inputs of the decision tree, however, additional exercises are conducted with particular branches of the decision tree to evaluate only the true positive cases, where results found are cost-effective for the intervention versus the comparator.

*Keywords***:** *Preeclampsia, sFlt-1, PlGF, angiogenic factors, pregnant women, cost-effectiveness, economic evaluation.*

Introducción

La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico del embarazo definido previamente por la aparición de hipertensión acompañada de proteinuria significativa después de las 20 semanas de gestación (Poon et al., 2021). Afecta típicamente del 2% al 5% de las mujeres embarazadas es una de los principales causas de mortalidad materna, fetal y neonatal, especialmente cuando la afección es de inicio temprano y en el entorno de países de ingresos bajos y medios (Saleem et al., 2014).

En el Ecuador según datos del Instituto Nacional de Cifras y Estadísticas (INEC) para el año 2020 la preeclampsia fue la principal causa de mortalidad materna (Instituto nacional de estadísticas y censos INEC, n.d.-b, n.d.-a). Según un estudio ecuatoriano la prevalencia de la enfermedad para los años 2015-2017 fue de 5.34 al 6.95% respectivamente (Tejera, Sánchez, Henríquez-Trujillo, Pérez-Castillo, & Coral-Almeida, 2021).

A pesar del contexto, la patogenia de la preeclampsia se comprende sólo parcialmente y está relacionada con alteraciones en la placentación al comienzo del embarazo. También hay otras incertidumbres: el diagnóstico, las pruebas de detección, el control y el tratamiento de la preeclampsia continúan siendo polémicos, al igual que la clasificación de su gravedad (OMS, 2014).

Hoy en día se sabe que la enfermedad desencadena un desequilibrio en la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis caracterizados por, en primer lugar, concentraciones elevadas de factores antiangiogénicos liberados por la placenta disfuncional hipóxica, como la tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFlt-1) responsable de provocar vasoconstricción periférica en un intento de elevar la presión arterial materna (Herraiz et al., 2018). En segundo lugar, la biodisponibilidad de los factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento placentario (PlGF), se reducen notablemente ya que son capturados e inhibidos por sFlt-1 (Roberts, 2014). Su desequilibrio está directamente implicado en las manifestaciones clínicas asociadas con la PE especialmente en las formas más graves y de inicio temprano, y estos están ya presentes más de 1 mes antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos (Hagmann, Thadhani, Benzing, Karumanchi, & Stepan, 2012).

En la mayoría del mundo actualmente se utiliza el modelo de tamizaje de preeclampsia basado en la evaluación mediante la toma de presión arterial y proteinuria mediante tirilla reactiva, este monitoreo se concentra aún más en el tercer trimestre del embarazo cuando se recomiendan realizar controles en un menor tiempo que en las dos primeras etapas de gestación, Sin embargo, incluso en el caso de la enfermedad de inicio temprano, este enfoque detecta la hipertensión y la preeclampsia solo en una etapa tardía de presentación, ya que es el resultado de una cascada fisiopatológica compleja, lo que no permite optimizar la pronta atención tanto para la madre como para el feto (Poon et al., 2021).

En el Ecuador la última guía de práctica clínica de trastornos hipertensivos del embarazo publicada en el año 2016, define a la preeclampsia según los siguientes criterios: presión arterial sistólica ≥140 mmHg y / o presión arterial diastólica ≥90 mmHg) después de 20 semanas de gestación acompañada de proteinuria (24 horas ≥ 300 mg / día; relación proteína / creatinina en orina puntual ≥30 mg / mmol o ≥0,26 mg / mg, o prueba con tira reactiva en orina ≥1 +) u otra disfunción de órganos maternos basados en criterios clínicos (dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho, complicaciones neurológicas) o de laboratorio (creatinina > 1,1 mg / dL, elevación de enzimas hepáticas del doble de lo normal, plaquetas <100 000 / µL) (MSP, 2016).

Está bien demostrado que el valor predictivo positivo (VPP) de la evaluación clínica habitual (EH): asociación de la dupla hipertensión y proteinuria para detectar las complicaciones de la patología es de alrededor del 20% (Poon et al., 2021). De igual manera algunos autores concluyen que no son lo suficientemente específicas para detectar el trastorno, por lo que un número sustancial de falsos positivos los cuales serán tratados a pesar de que los resultados maternos y perinatales serán normales, las defunciones maternas pueden producirse en casos graves, aunque la progresión de leve a grave puede ser rápida, inesperada y, a veces, fulminante (Herraiz et al., 2018; OMS, 2014; Poon et al., 2021).

El único tratamiento definitivo para la preeclampsia es la interrupción voluntaria del embarazo, el parto del feto y la expulsión de la placenta, demorar la interrupción del embarazo puede derivar en mortalidad y complicaciones maternas como eclampsia y el síndrome HELLP (hemólisis, niveles

elevados de enzimas hepáticas y plaquetopenia) además de perinatales, por otro lado el terminar demasiado pronto el embarazo incurre en mayor riesgo de morbilidad neonatal debido a la condición inmadura del bebé, debido a esto el manejo podrá ser expectante o de terminación del embarazo a corto plazo dependiendo de la gravedad de la presentación de la enfermedad (OMS, 2014).

El costo de la enfermedad en el contexto latinoamericano no está representado en la bibliografía consultada, sin embargo, existen varios estudios realizados en los Estados Unidos, en uno de ellos se exploraron los costos incrementales en una cohorte de casos de preeclampsia de $ 30,641 ($ 3,694 para madres y $ 26,947 para bebés) en comparación con los embarazos normales. El costo medio por lactante dependió de la edad gestacional, oscilando entre $ 183,883 a <28 semanas y $ 5,587 a término.(J Hao et al., 2018). Otro estudio se encontró que los costos medios combinados de atención médica materna e infantil en la cohorte de preeclampsia fueron de $ 41,790, significativamente más altos que los de la cohorte sin complicaciones de $ 13,187 (Jing Hao et al., 2019).

Debido a estos problemas gran parte de la evidencia se ha volcado a las pruebas basadas en la medición de factores angiogénicos y antiangiogénicos vinculados a la enfermedad tales como sFlt-1, PlGF y VEGF, una de las principales es la relación sFlt-1/PIGF tanto para el diagnóstico como la predicción de la PE (Herraiz et al., 2018; Poon et al., 2021).

PROGNOSIS fue un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional que derivo y valido un punto de corte de la relación sflt-1/PIGF para descartar o predecir el desarrollo de PE en mujeres con sospecha de la enfermedad, logró demostrar que un resultado de la prueba menor al punto de corte de 38 puede descartar la enfermedad a 1 semana con un valor predictivo negativo (VPN) elevado y un resultado sobre el punto de corte de 38 indica el desarrollo de PE en las próximas 4 semanas, con un VPP del 36,7% (Harald Zeisler et al., 2016). Esto quedó demostrado tanto en grupos de mujeres de alto como de bajo riesgo (Sovio et al., 2017).

El estudio INSPIRE por su parte fue un estudio intervencionista, aleatorizado con una población total de 370 pacientes con sospecha de preeclampsia entre las 24 37 semanas de edad gestacional

se dividió en dos brazos: uno revelado, n=186 (uso de la prueba sumada al manejo clínico habitual) y uno no revelado, n=184 (manejo clínico habitual solo), el desenlace principal a evaluar fue la hospitalización dentro de las 24 horas (Cerdeira et al., 2019).

Tomando estos antecedentes se ha visto en la medición de los niveles de factores angiogénicos y antiangiogénicos una oportunidad de apoyo para el diagnóstico y seguimiento de la patología pero en muy pocas naciones se ha implementado como parte de los protocolos de práctica clínica, y han sido países desarrollados, ninguno en vías de desarrollo (Poon et al., 2021).

En el Ecuador la única prueba de las características mencionadas que es ofertada por la industria basados en la investigación de campo, es la relación sflt-1/PIGF y aparentemente no representaría una diferencia sustancial de costos por caso base, alrededor de 60 USD (cotización directa del proveedor), el protocolo vigente de práctica clínica que data del año 2016 no incluyo en sus recomendaciones el uso de la prueba, pero el mismo no se ha visto sujeto a actualizaciones con base en la nueva evidencia producida, un escenario similar se presenta en la última actualización del Cuadro Nacional Básico de Dispositivos Médicos (CNBDM) que no ha sufrido variaciones sustanciales en los últimos años y no cuenta con nuevas herramientas diagnósticas de preeclampsia (MSP, n.d.).

Para exponer el contexto cabe mencionar que el sistema público de salud ecuatoriano implementa las nuevas tecnologías médicas por dos vías según el reglamento vigente: la primera se da mediante la convocatoria a revisión del CNBDM donde pueden participar tanto personas jurídicas como naturales de las instituciones del SNS, esta modalidad puede variar su periodo entre 2 a 4 años para ser actualizada; la segunda vía se realiza por solicitud directa de las instituciones de salud cuando sus necesidades no se ven cubiertas por los dispositivos dentro CNBDM, para ambos escenarios se realiza un análisis basados en el marco de ¨evidencia a la decisión¨ GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) (MSP, n.d.).

El análisis también toma en cuenta la evidencia de las diferentes evaluaciones económicas en salud, en especial las de tipo completo, que se recalca son nulas para el caso ecuatoriano y muy pocas para países similares de medianos ingresos (Figueira et al., 2018) .

Como antecedente al momento solamente un hospital Gineco Obstétrico centro de referencia de especialidad para todo el país ha logrado la aprobación por parte del ente regulador y dispone de la prueba de relación sflt-1/PIGF.

Por lo tanto el motivo del presente estudio es brindar una herramienta propia adicional para que los diferentes actores entre ellos: administrativos, clínicos y tomadores de decisión puedan discernir la inclusión o no de la prueba en las diferentes realidades de las instituciones que conforman la red de salud y motivar a que se lleven más evaluaciones de este tipo que promulgan no solamente la producción científica si no promueven y normalizan su aplicación directa en las decisiones de salud pública. En este sentido, a continuación, se presentan los objetivos del estudio.

Objetivos

Objetivo General

Estimar la relación costo-efectividad de la inclusión de la prueba en sangre de relación sFlt-1/PlGF sumado a la evaluación clínica habitual para el diagnóstico y predicción de preeclampsia a corto plazo en pacientes gestantes mayores de 18 años entre las 24 a 37 semanas de edad gestacional con sospecha de la enfermedad, desde la perspectiva del sistema de salud ecuatoriano.

Objetivos Específicos

- Establecer la efectividad de la inclusión de la prueba en sangre de relación sFlt-1/PlGF sumado a la evaluación clínica habitual para el diagnóstico y predicción de preeclampsia a corto plazo en pacientes gestantes mayores de 18 años entre las 24 a 36.6 semanas de edad gestacional con sospecha de la enfermedad desde la perspectiva del sistema de salud ecuatoriano.
- Determinar los costos directos médicos del diagnóstico, predicción y manejo clínico habitual de preeclampsia sumado a la inclusión de la prueba en sangre de relación sFlt-1/PlGF en pacientes gestantes mayores de 18 años entre las 24 a 36.6 semanas de edad gestacional con sospecha de la enfermedad, desde la perspectiva del sistema de salud público ecuatoriano.

Metodología

Planteamos una pregunta de investigación apegada a la realidad ecuatoriana, a continuación, describimos los aspectos clave:

- **Población:** *Pacientes gestantes mayores de 18 años entre las 24 a 37 semanas de edad gestacional con sospecha de PE*.

Se delimitaron estas características tomando en cuenta que el objetivo de la prueba no es el tamizaje a la población en general, si no el enfoque en aquellas pacientes que por sus factores de riesgo, tiempo y características de presentación tienen sospecha o alto riesgo de desarrollar la patología pero no son diagnosticadas por las características del diagnóstico convencional ¨tardío¨ y pueden derivar en complicaciones (Herraiz et al., 2018; OMS, 2014; Poon et al., 2021; H. Zeisler et al., 2019). Así mismo a pesar de que la edad fértil de las mujeres puede presentarse mucho antes en la adolescencia y que la misma es un factor de riesgo para la enfermedad (OMS, 2014), debido a las dificultades éticas que genera el incluir este rango etario y carencia del mismo dentro de los estudios de efectividad, se estableció la edad en mayores de 18 años, para el tiempo de gestación la referencia fue el propio perfil epidemiológico de la enfermedad, es decir las semanas gestacionales en que es más frecuente su presentación y la terminación del embarazo (Hagmann et al., 2012; OMS, 2014; Saleem et al., 2014; Tejera et al., 2021).

- **Intervención:** *Inclusión de la prueba en sangre de relación sFlt-1/PlGF sumado a la evaluación clínica habitual.*

Como se ha dejado claro las pruebas basadas en medición de factores angiogénicos y antiangiogénicos presentan un espacio de oportunidad para el apoyo diagnóstico de la PE (Hagmann et al., 2012; Roberts, 2014), lastimosamente los países en vías de desarrollo carecen de una amplia oferta de estas tecnologías de nuevo y menos aún evaluaciones propias de su realidad, este es el caso del Ecuador donde la relación sFlt-1/PlGF es la única prueba en su tipo dentro del mercado de la industria, la evidencia desarrollada hasta el momento demuestra que la prueba no es sustitutiva para el diagnóstico de la patología si no

un apoyo que aumenta la probabilidad diagnóstica y su manejo de manera temprana (Verlohren et al., 2010; Harald Zeisler et al., 2016).

- **Comparador:** *Evaluación Clínica Habitual.*

El método actual de evaluación clínica en pacientes con alto riesgo o sospecha de presentar preeclampsia se basa en intensificar el seguimiento durante el tercer trimestre del embarazo, mediante la piedra angular: registro de hipertensión arterial y búsqueda de proteinuria ya sea mediante tirilla, relación proteinuria/creatinuria o proteinuria en 24 horas, cuando esta dupla se demuestra el manejo habitual es la monitorización intensiva mediante la hospitalización para evitar las complicaciones fugaces propias de la enfermedad que pueden culminar en la muerte hasta que sea viable la terminación del embarazo que es el tratamiento definitivo para la resolución de la enfermedad (Hagmann et al., 2012; MSP, 2016; OMS, 2014; Poon et al., 2021).

- **Desenlace:** *Caso correctamente diagnosticado de manera temprana, se agruparon los verdaderos positivos (VP) y verdaderos negativos (VN).*

Se escogió como desenlace en salud los casos correctamente diagnosticados al ser ese el fin de toda prueba diagnóstica, se incluyeron dentro de este parámetro tanto los casos verdaderos positivos como verdaderos negativos con base en la premisa de que es tan necesario el predecir como descartar tempranamente el desarrollo de la patología para los diferentes actores desde las pacientes pasando por los clínicos hasta los tomadores de decisiones.

- **Horizonte temporal:** *Menor a un año, desde la sospecha de la condición hasta su desarrollo.*

Se aplicó este horizonte temporal debido a que la patología por definición puede desarrollarse desde las 20 semanas de embarazo y su terminación promedio se da alrededor de las 38 semanas gestacionales coincidiendo con el desenlace en salud escogido (OMS, 2014; Roberts, 2014), por lo tanto la historia propia de la enfermedad es menor a la duración total del embarazo (9 meses) así mismo como a la de un año calendario.

- **Tasa de descuento:** *No aplica.*

Al ser el horizonte temporal menor a un año no se aplica tasa de descuento.

- **Perspectiva:** *Sistema de Salud Público del Ecuador.*

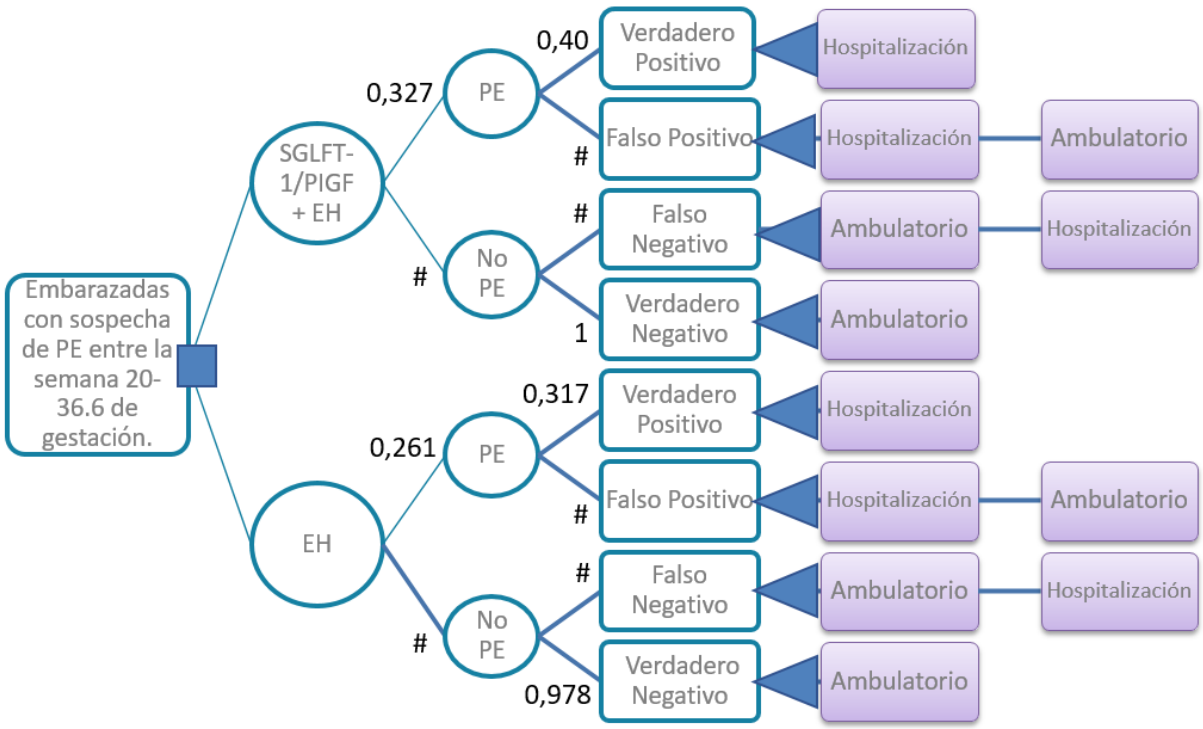
La estructura del sistema nacional de salud del Ecuador consta de dos grandes subsistemas: uno privado al cual tiene acceso la población con capacidad adquisitiva, y otro publico pero que a su vez abarca la mayoría de la población, está compuesto por varias instituciones con usuarios propios; Ministerio de Salud Pública (MSP), Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), Instituto de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas (ISSFA), Instituto de Seguridad Social de la Policía (ISSPOL), estas conforman la Red Pública Integral de Salud (RPIS) (Lucio, Villacrés, & Henríquez, 2011).

A pesar de que existe un cuadro nacional básico de medicamentos y dispositivos médicos, tarifarios nacionales y protocolos de práctica clínica, en aspectos de mercado los dos grandes sistemas se manejan de manera muy heterogénea debido a la naturaleza de cada uno, al ser la RPIS el modelo que soporta la mayoría de la población y también de bajo poder adquisitivo es lógico pensar que si se logra demostrar la costo-efectividad de la inclusión de la prueba además de disminución de costos totales será esta la que pueda tener mayores beneficios, no a nivel de paciente si no de salud pública o en la otra mano el escenario de no costo efectividad por lo tanto ahorrar recursos al no financiarla y poder redirigirlos a estrategias más factibles.

Modelo de decisión:

Luego de realizar una búsqueda sistemática a profundidad y discriminación de evidencia basados en nuestra pregunta PICOT, se estableció un modelo para un caso base el modelo analítico escogido fue el de un árbol de decisión basados en las características de la condición, nos apoyamos modificando modelos encontrados en la literatura tratando de replicar lo más posible la historia natural de la enfermedad y a su vez validándolo con expertos clínicos, el árbol empieza por la población con sospecha de desarrollar la patología a quien se aplica por un lado la evaluación habitual y por el otro la prueba SGLT-1/PIGF sumado a la EH, luego para ambas ramas se desprende en espejo el resultado, para el desenlace se agruparon los diagnósticos correctos: verdaderos positivos (VP) + verdaderos negativos (VN) dándoles un valor de 1 en el modelo y para los diagnósticos erróneos: falsos positivos (FP) + falsos negativos (FN) un valor de 0, se agregaron ramas subsecuentes del manejo hospitalario o ambulatorio netamente para explorar su impacto económico (**¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.**).

Figura 1 Árbol de decisión



Fuente: elaboración propia

Insumos del modelo

- **Probabilidades:** Las probabilidades de los diferentes eventos del modelo fueron tomadas o calculadas para un caso base del estudio INSPIRE, para la probabilidad inicial de PE en la rama de la prueba + EH, se calculó mediante la relación del número total de pruebas positivas (VP+FP), es decir un resultado > 38 (n=60) para el total de individuos del brazo (N=186), dando una probabilidad del 32%, para el valor de No PE, la relación fue del número total de pruebas negativas (VN+FN), es decir un resultado < 38 (n=126) para el total de individuos del brazo (N=186), dando una probabilidad del 68% (Cerdeira et al., 2019).

  El mismo procedimiento se realizó con datos de la rama de EH para determinar los valores de PE (26%) y No PE (74%) respectivamente.

  Los valores de VPP y VPN de cada rama fueron tomados directamente, pero validados con cálculos propios. (Tabla 1).

  Al ser un caso correctamente diagnosticado nuestra medida de efectividad y apegados a la historia natural de la enfermedad se asume que la probabilidad de manejo hospitalario o ambulatorio serán del 100% dependiendo de las ramas, en la rama de PE-VP el manejo será hospitalario basados en que tanto la práctica clínica habitual y el resultado positivo de la prueba nos indican que existirá el desarrollo de la condición a una semana, en la rama de PE-FP el manejo en un principio será hospitalario pero al observar el clínico que la patología no se desarrollara se envía a un manejo ambulatorio con seguimiento intensivo, en la rama de No PE-FN, el manejo de inicio será ambulatorio pero al debutar la enfermedad el ingreso será por urgencias y una hospitalización critica por mayor riesgo de complicaciones y finalmente la rama de No PE-VN, tendrá un manejo ambulatorio para un embarazo de riesgo.

Los días promedio de hospitalización para cada grupo fueron tomados del estudio PROGNOSIS (Tabla 2) y el tiempo promedio de manejos ambulatorio fueron tomados basados en las guías de práctica clínica y validada con un panel de expertos en Gineco obstetricia (MSP, 2016; Harald Zeisler et al., 2016).

Tabla 1 Probabilidades del modelo

Alternativa	Evento	Valor en el modelo
Prueba sflt-1/PIGF + Manejo estándar (I)	Preeclampsia (Prueba mayor a 38)	32,3 %
	No Preeclampsia (Prueba menor a 38)	67,7 %
	Evento	**Valor en el modelo**
	Valor predictivo positivo	40,0 %
	Valor predictivo negativo	100,0 %
Manejo estándar (C)	**Evento**	**Valor en el modelo**
	Preeclampsia (Prueba mayor a 38)	26,1 %
	No Preeclampsia (Prueba menor a 38)	73,9 %
	Evento	**Valor en el modelo**
	Valor predictivo positivo	31,3 %
	Valor predictivo negativo	97,8 %

Fuente: Elaboración propia a partir de INSPIRE (2019)

Tabla 2 Días promedio de hospitalización.

Evento	IC Límite inferior	Medio	IC Límite Superior
Días de hospitalización cuidados intermedios VP	7	9	13
Días de hospitalización cuidados intermedios FP	4	5	8
Días de hospitalización cuidados críticos	1	3	4

Fuente: Elaboración propia a partir de PROGNOSIS (2016)

- **Costos:** La metodología realizada fue una combinación de estrategias para micro costeo basado en la identificación de los recursos según las guías vigentes de práctica clínica de trastornos hipertensivos del embarazo del ministerio de salud ecuatoriano del año 2016 y control prenatal del año 2015 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2015; MSP, 2016) , los costos valorados son costos directos médicos, entre ellos: medicamentos, ayudas diagnósticas, procedimientos quirúrgicos, equipos y dispositivos médicos (insumos médicos), pagos de honorarios de profesionales de la salud (enfermera, médicos, especialistas, subespecialistas), estos fueron validados mediante la consulta a un consenso de 6 expertos clínicos con especialidad en Gineco Obstetricia y experiencia en alto riesgo obstétrico, con base en esto también se realizó la medición del uso de recursos tanto por número y frecuencia, para la valoración de cada recurso se utilizaron metodologías mixtas principalmente basadas en datos de los tarifarios ecuatorianos para el sistema de salud del año 2014 y 2020 (MSP, 2014, 2020) de donde se obtuvieron valores promedio además de rangos inferior y superior basados en +/- 25% del valor obtenido (Tabla 3). Los costos se presentan en dólares americanos (USD) por ser la moneda oficial del ecuador y no se actualiza su valor en términos inflacionarios, por cuanto la costumbre en el sistema ecuatoriano es mantener los precios de los tarifarios, dado que la inflación es un proceso relativamente controlado en el Ecuador. Los tarifarios

ecuatorianos cuentan con una codificación de atenciones proveniente del programa de aseguramiento en Salud CPT (Current Procedures Terminology/Terminología de Procedimientos Médicos). La codificación cuenta con parametrización de exámenes de laboratorio, exámenes de imagen, cirugías y procedimientos odontológicos, correspondientes a un código de 10 números. Para el caso de medicamentos se tomó el último documento de precio techo para medicamentos y se aplicó la metodología antes descrita para el cálculo del rango de precios, aquellos recursos que no constaron directamente en dichas guías fueron indagados de diferentes fuentes directas de precios del mercado ("Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de Uso y Consumo Humano – Ministerio de Salud Pública," n.d.).

Es de destacar que existen diferencias de abordaje en el costeo cuando el desenlace deriva en una hospitalización o tratamiento ambulatorio proveniente de un caso correctamente diagnosticado, de cuando no lo es. Los mayores costos de una rama del árbol de decisión no se deberían interpretar como ahorros o menores costos frente a otra, sino que cada una responde a un curso de acción derivado de la práctica clínica que puede incurrir en costos de atenciones ambulatorias u hospitalizaciones, que tienen un costeo distinto y que se trataron de replicar, para el caso de un hospital público ecuatoriano, en los siguientes resultados. Es por ello que en las atenciones ambulatorias el costo del control prenatal tiene un papel predominante y representa alrededor del 90% del costeo de un caso FP o un 85% de un VN, mientras que en el caso de un VP el 71% del costo se deriva de la hospitalización, mientras que en el caso del FP la hospitalización (que incluye cuidados críticos) su costo es de 74% del total,

Finalmente, es de destacar que los costos de la prueba provienen del resultado del costeo individual suministrado por el mercado de los factores SGLT-1 y PIGF, que al sumar sus costos permiten tener un costo total de la prueba diagnóstica.

Tabla 3 Costos del modelo

Evento	Mínimo (Costeo tarifario - 25% y Precio techo - 50%)	Medio (Costeo tarifario y Precio techo - 25%)	Máximo (Costeo tarifario + 25% y Precio techo medicamentos)
1. Preeclampsia, VP, Hospitalización	$ 519	$ 692	$ 864
Total, costo Verdadero Positivo	**$519**	**$692**	**$864**
2. Preeclampsia,FP, Hospitalización	$ 326	$ 434	$ 543
2. Preeclampsia, FP, Ambulatorio y Urgencias	$ 368	$ 491	$ 613
Total costo Falso Positivo	**$694**	**$925**	**$1.156**
3. No Preeclampsia, FN, Ambulatorio	$ 205	$ 274	$ 342
3. No Preeclampsia, FN, Hospitalización (incluyendo crítica)	$ 537	$ 716	$ 895
Total costo Falso Negativo	**$742**	**$989**	**$1.237**
4. No Preeclampsia, VN, Ambulatorio	$ 388	$ 517	$ 646
Total costo Verdadero Negativo	**$388**	**$517**	**$646**

Evento	Medio - 25%	Medio	Medio + 25%
Prueba sflt-1/PIGF	$ 46	$ 62	$ 77

Fuente: Elaboración propia a partir de información del Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de medicamentos de la República de Ecuador a marzo de 2022, así como del tarifario de prestaciones para el sistema nacional de salud (2014 y 2020) Los cálculos agregados del resultado de micro costeo, el valor particular se encuentra en el material suplementario. Costos en USD corrientes.

Análisis de sensibilidad y regla de decisión:

Se realizaron análisis de sensibilidad de tipo determinístico: univariado tomando como variables el VPP y VPN de la intervención, también se exploró un análisis de gráfico de tornado de todas las variables y por último un análisis de tipo probabilístico a 10000 simulaciones tomando costos y

efectividades tanto para la intervención como el comparador y se lo plasmó en un gráfico de dispersión que compara el costo y la efectividad encontrada.

Sobre la regla de decisión, cabe aclarar que el sistema de salud ecuatoriano no cuenta con un criterio oficial establecido de umbral de costo efectividad. En este sentido, se abre la discusión sobre cuál podría ser la regla de disponibilidad a pagar para un país de renta media como el Ecuador, para ser aplicado en este estudio, aclarando que el objetivo del presente análisis no es definir un umbral para el país.

Se destaca que una revisión bibliográfica realizada por el Ministerio de Salud de la Argentina (Ministerio de Salud Argentina, 2021) encuentra que estudios como el de Pichon-Riviere, Augustovski, & Marti de 2017 (Pichon-Riviere, Augustovski, & Marti, 2017), sobre estimaciones indicativas de umbrales de costo efectividad en diferentes países que "… solo en 12 de los 176 países el umbral superó un PIB per cápita por año de vida y en 23 de 176 superó un PIB per cápita por AVAC (6,8% y 13,1% de los países respectivamente). En solo un país, el umbral de CE por año de vida o AVAC superó de 1,5 PIB (Estados Unidos). Para Argentina fue estimado entre un 0,5 y 1 PBI per cápita. No hubo ningún caso en el que el umbral estimado fuera superior a dos PBI per cápita…". En esta revisión bibliográfica, se resalta, además, el estudio de Ochalek, Lomas, & Claxton, de 2015 (Marie, Philip, Ochalek, & Lomas, 2015) que encuentra sobre estimaciones de umbrales de costo efectividad que"… para países de ingresos medios, el rango de estimaciones de costo por AVAD evitado cruza 1 PIB per cápita para el 21% de los 52 países de la muestra analizada, pero nunca llega a 3 PIB per cápita. En promedio, el costo mínimo estimado por AVAD evitado es de 1 PBI per cápita para el 43% de los países analizados …".

También, se resalta otros estudios que han hecho cálculos para diversos países, dentro de estos, el Ecuador, para hacer estimaciones puntuales de umbrales de costo efectividad. De ellos, se destaca el estudio de CHE-York Woods de 2015 (Woods, Revill, Sculpher, & Claxton, 2016) que calcula el umbral con base "en estimaciones empíricas recientes de beneficios perdidos (del NHS) y elasticidades ingreso internacionales del valor de la salud", para Ecuador se encuentra un umbral entre 858 a 3,191 USD por AVAC en dólares corrientes de 2013 (aproximadamente entre 14% y 52% de un PIB per cápita). Asimismo, CHE-York Ochalek et al de 2015 (Marie et al., 2015)

encontró umbrales entre USD 265 y 474 por AVAD (a precios corrientes de 2005, aproximadamente, entre 8% y 15% de 1 PIB per cápita). Estos umbrales tratan de tomar estimaciones desde el lado de la oferta, pero responden a una necesidad de contrastar umbrales desde el lado de la demanda, como una alternativa ante la propuesta realizada por la OMS en 2001, que indicaba un umbral entre 1 y 3 PIB per cápita para países de renta media y baja, pero que se prestó para malinterpretaciones como criterio único de decisión. Al respecto, la OMS ha aclarado lo siguiente:

> "*Los umbrales basados en el PIB surgieron del informe de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud, presentado al Director General de la OMS en 2001, y fueron adoptados por el grupo de OMS-CHOICE, para su uso en análisis normativos de costo-efectividad global. Estos estudios de costo-efectividad a nivel mundial pretenden indicar las intervenciones que un país puede considerar, pero no pretenden ser listas prescriptivas de intervenciones que deberían financiarse. Posteriormente, muchos países han desarrollado umbrales de costo efectividad que se basan en el PIB, lo que se considera un mal uso de esta forma de establecimiento de umbrales. El uso de información sobre costo efectividad en la toma de decisiones sigue siendo un desafío. La opinión de la Secretaría de la OMS es que los umbrales fijos de costo efectividad no deben utilizarse como un criterio aislado para la toma de decisiones*." (WHO, 2015)

Asimismo, se destaca reglas de decisión, propuestos por países similares de renta media, como el caso colombiano (antes de haber definido un umbral propio), donde el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia, propone en su manual de evaluaciones tecnológicas de 2014 (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS, 2014) que "se debe realizar un análisis incremental de los resultados de costos y efectividad. Para tecnologías no dominadas, se debe comparar la RICE con 1 y 3 PIB per cápita"

Entendiendo las complejidades propias del criterio de decisión para evaluar la costo-efectividad de un caso correctamente diagnosticado mediante una prueba diagnóstica (ya que la mayoría de literatura entrega resultados en términos de AVAD o AVAC) y resaltando que la revisión de literatura realizada arroja posibilidades umbrales inferiores a un PIB per cápita para el caso

ecuatoriano, pero valores cercanos a un PIB y hasta 3 PIB para diversos países de renta media, para el presente estudio se evaluará, como regla de decisión, la costo-efectividad para valores inferiores a 1 PIB per cápita (y realizando análisis de hasta 3 PIB per cápita), sin que esto implique que sea el único criterio de decisión, pero resaltando un criterio más amplio e incluyente a valores restrictivos que sean una fracción de 1 PIB per cápita, con el costo de oportunidad de recomendar que la intervención pueda conducir a reducciones en la salud de la población, por ser una regla menos estricta. Aunque es una decisión de los autores del presente estudio, dadas las restricciones para la medida de efectividad utilizada, se invita a que en futuras investigaciones se considere el cálculo de un umbral de costo efectividad para el Ecuador y que se evalúe el valor de la RICE encontrada con otros umbrales más estrictos para tomas de decisiones de política.

Se aclara que para el Ecuador el PIB per cápita para el año 2019 fue de 6.261 dólares americanos, por lo tanto 3 PIB per cápita son 18.782 dólares americanos (en moneda corriente). Cabe destacar que se toma 2019, por cuanto es un año que aún no cuenta con el choque macroeconómico derivado de la pandemia por el COVID19.

Resultados

Los resultados arrojados según nuestro modelo para el caso base fueron: Una efectividad esperada para el brazo de intervención de 0,81 y 0,80 para el brazo del comparador, obteniendo una efectividad incremental de 0,002; Los costos esperados para la intervención fueron de $ 680,2 y para el comparador $ 611,9 dando un costo incremental de $ 68,3.

Con estos datos la RICE obtenida fue de $ 35.386,0 dólares por cada unidad de efectividad más, que para nuestro umbral de 1 a 3 PIB per Cápita es una herramienta no costo efectiva (Tabla 4).

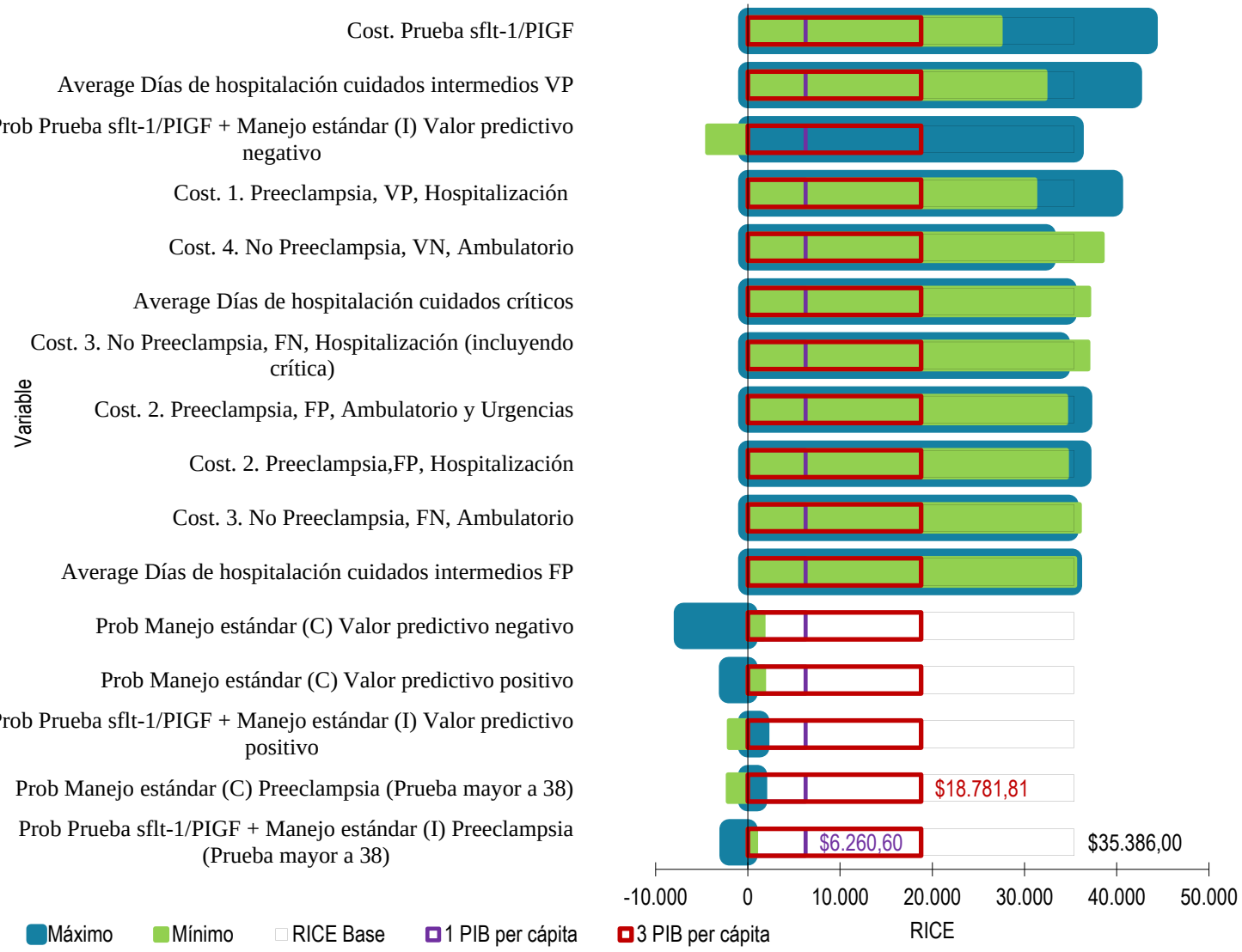
Tabla 4 Cálculo RICE

Alternativas	Efectividad Esperada	Efectividad Incremental	Costos Esperados	Costo Incremental	RICE
Prueba sflt-1/PIGF + Manejo estándar (I)	0,81	0,002	$ 680,2	$ 68,3	$ 35.386,0
Manejo estándar (C)	0,80		$ 611,9		

Fuente: Elaboración propia, a partir de los resultados obtenidos del árbol de decisión. Costos en USD

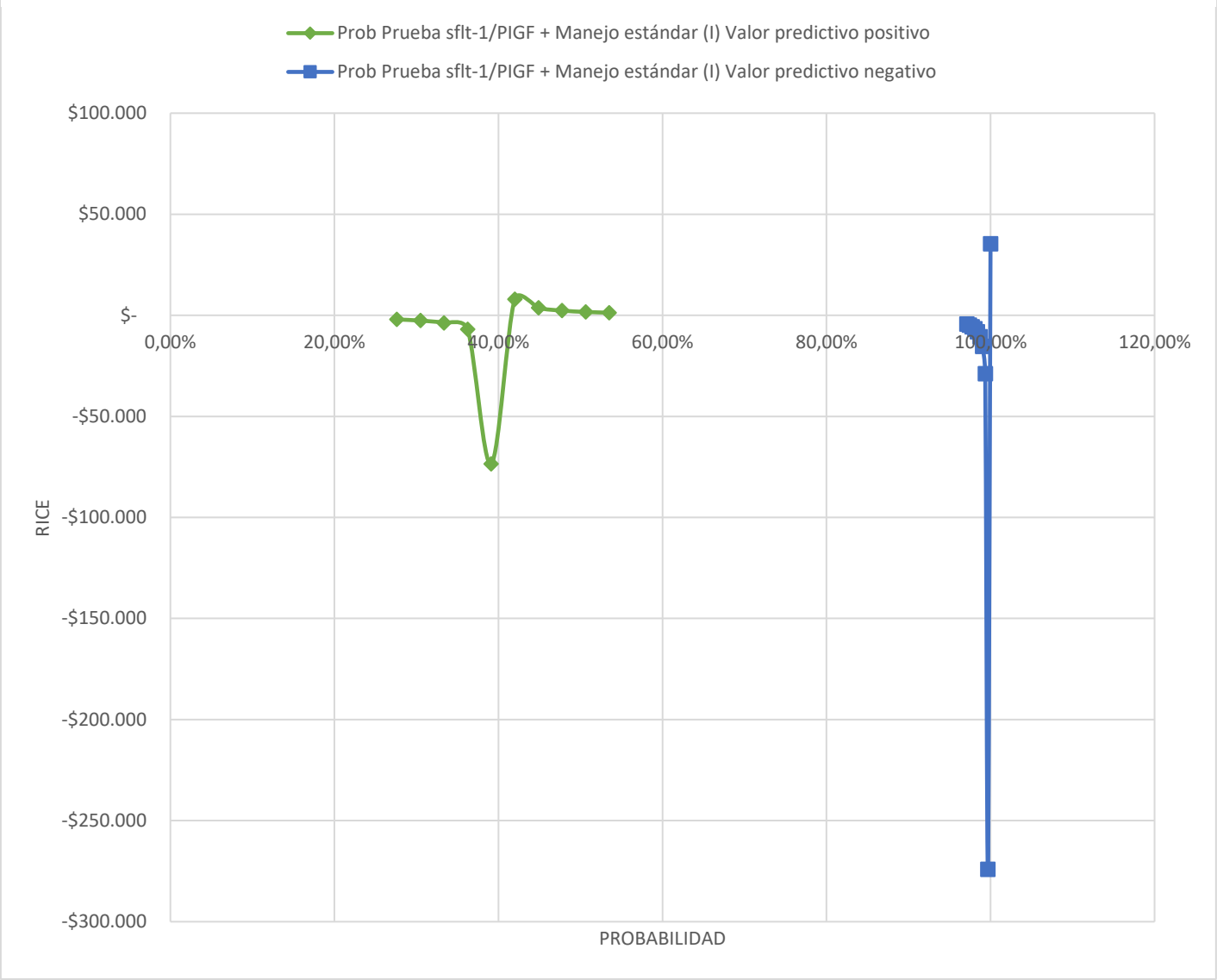
El análisis de incertidumbre, determinístico de árbol de decisión resalta la importancia de la variabilidad de los rangos del VPN del comparador y el VPP tanto para la intervención como para el comparador sobre la RICE debido al impacto en costos de manejo hospitalario o ambulatorio (Figura 2). Pequeñas modificaciones en el valor predictivo positivo o negativo de la intervención, dentro del intervalo de confianza del estudio, pueden modificar el resultado de la RICE (Figura 3).

Figura 2 Gráfico de Tornado



Fuente: Elaboración propia.

Figura 3 Análisis Univariado: VPP y VPN Intervención



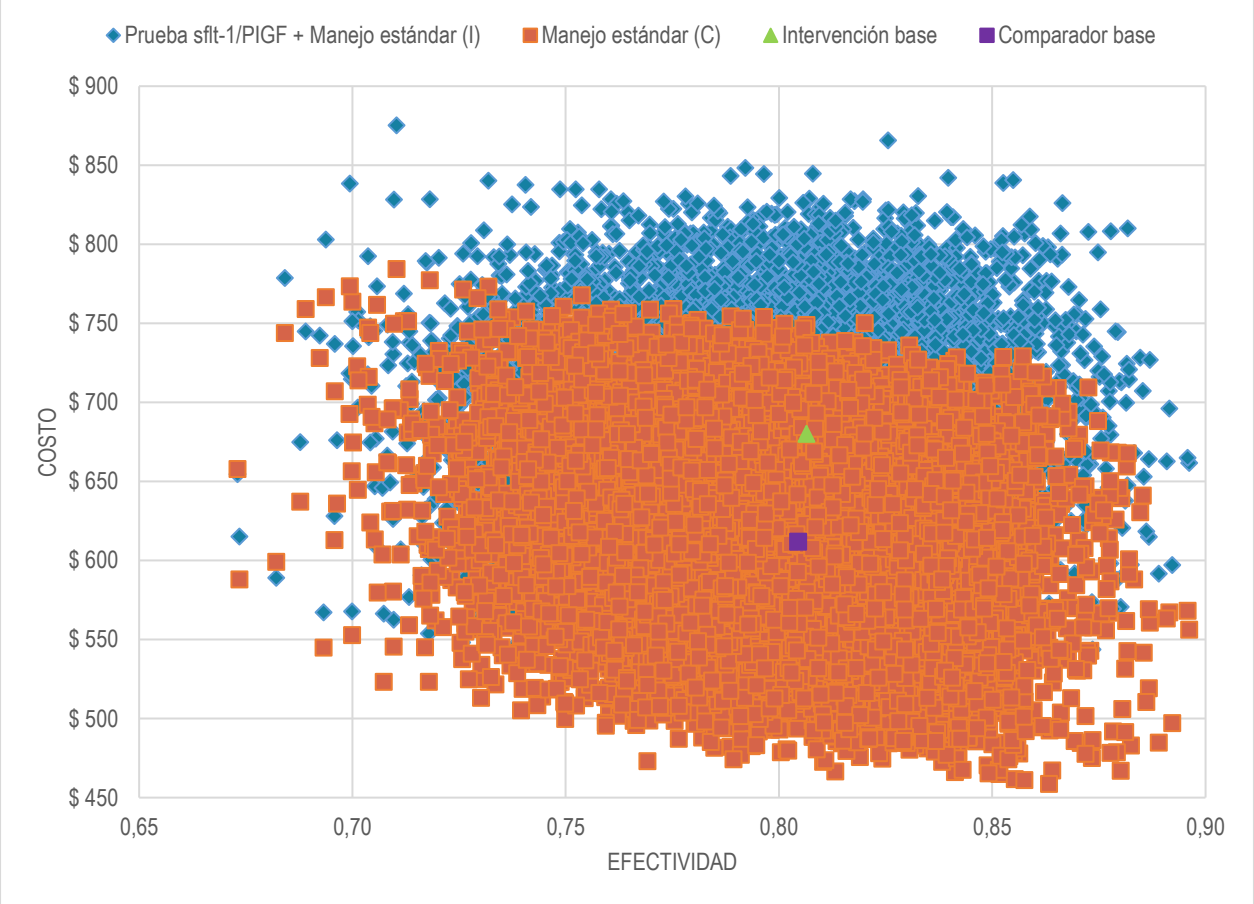
Fuente: Elaboración propia.

En el análisis probabilístico el gráfico dispersión a 10000 simulaciones identificó en 43,5% de las ocasiones que la intervención fue costo-efectiva (umbral de 1 PIB pc), sin embargo, en el 47,9% fue dominada, asimismo, se encuentra que es el costo de la prueba el valor que genera la mayor

diferencia de costos entre la intervención y el comparador, ya que la distancia entre las "nubes" de simulaciones, se aproxima al costo de la prueba (Figura 4).

Las distribuciones de probabilidad utilizadas en el análisis fueron la Beta para el caso de las probabilidades de tener preeclamsia, tanto en la intervención (n=60, N=186, alpha= 60, beta= 126), como en el comparador (n=48, N=184, alpha= 48, Beta=136). También, se usó la distribución Uniforme para los valores predictivos positivos y negativos, con base en los valores del rango del intervalo de confianza tomados del estudio INSPIRE (H. Zeisler et al., 2019) y esta misma distribución (Uniforme), para los costos utilizados en el estudio según los rangos mínimos y máximos del costeo realizado, así como para los días de hospitalización tomados del rango del intervalo de confianza del estudio PROGNOSIS (Cerdeira et al., 2019).

Figura 4 Gráfico de dispersión resultados simulación Montecarlo (10000 simulaciones).



Fuente: Elaboración propia.

Análisis alternativos.

Cabe aclarar, que respecto a estudios similares al presente, el único referente que encontramos en la literatura fue una revisión sistemática que incluyó un análisis de impacto presupuestario realizado por el Instituto Noruego de Salud Pública (Myrhaug et al., 2020) en el cual se tomaron las probabilidades del estudio INSPIRE al igual que nuestro trabajo con la diferencia de que se tomó como medida de efectividad solo los casos correctamente diagnosticados de PE (VP) y se excluyeron los casos correctos de No PE (VN) lastimosamente no sustentan el argumento de esta decisión, pero mediante nuestro análisis podemos corroborar que la mínima diferencia en efectividad en la rama de VN genera un peso sustancial al momento de calcular la RICE, que cambia completamente el escenario, explicado en parte, por los altos costos relacionados con el cuidado ambulatorio, que requieren controles prenatales permanentes y que pueden abordar costos aproximables a los de la rama del VP, ante diferencias marginales en la predictibilidad de la prueba.

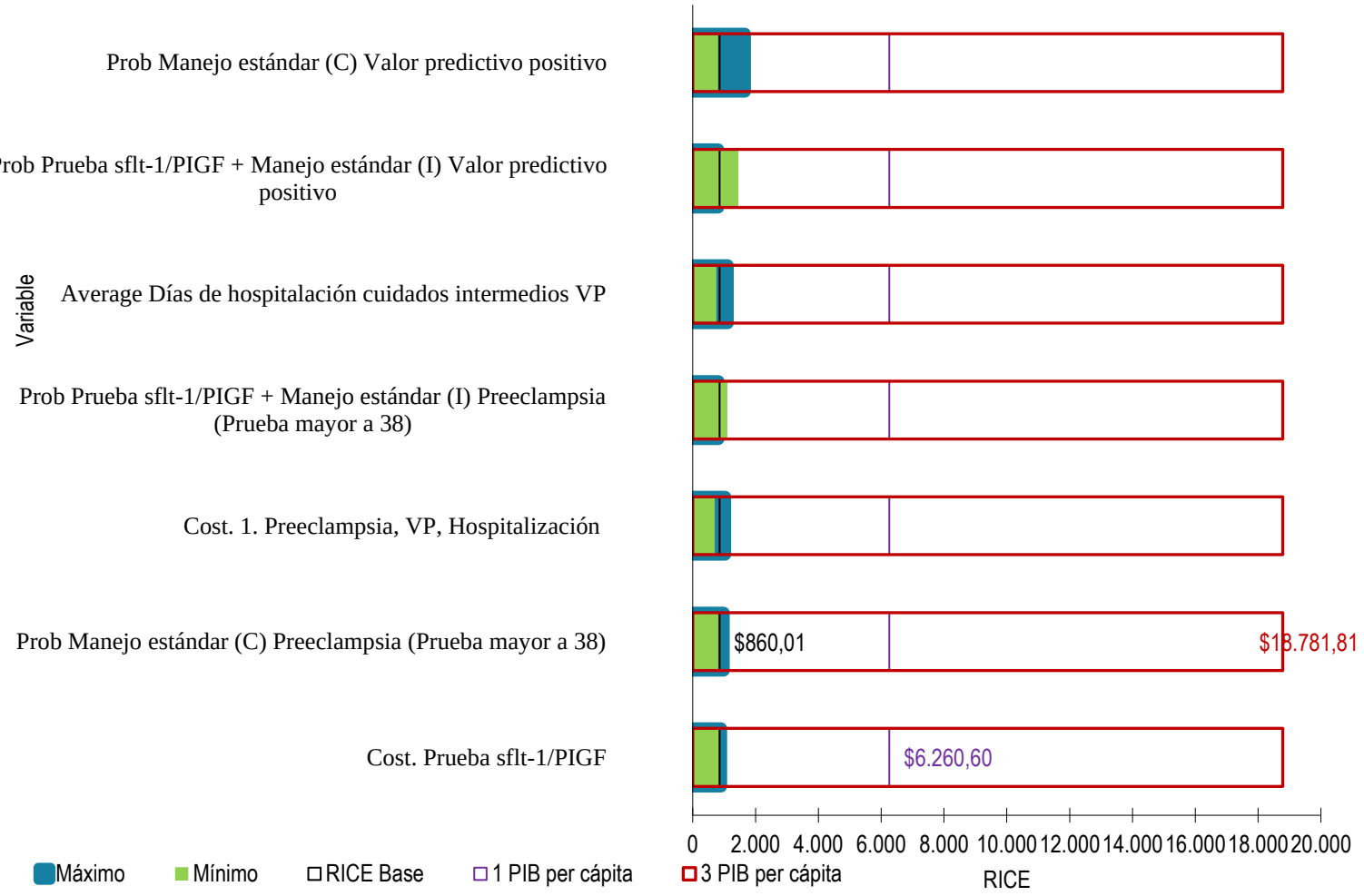
Cuando utilizamos este modelo, para replicar la utilización de la rama del valor predictivo positivo, pudimos observar que el resultado varía sustancialmente obteniendo una RICE sumamente costo efectiva (Tabla 5), así también se aplicaron los distintos análisis de sensibilidad (Figura 5) llamando la atención que cuando se corrieron las 10000 simulaciones para el tipo probabilístico (utilizando los mismos supuestos de distribución de probabilidad del caso base) predominaron los escenarios en los que la prueba fue costo efectiva (**Figura 6**).

Tabla 5 Cálculo RICE escenario solo VP

Alternativas	Efectividad Esperada	Efectividad Incremental	Costos Esperados	Costo Incremental	RICE
Prueba sflt-1/PIGF + Manejo estándar (I)	0,13	0,047	$ 97,2	$ 40,7	$ 860,0
Manejo estándar (C)	0,08		$ 56,5		

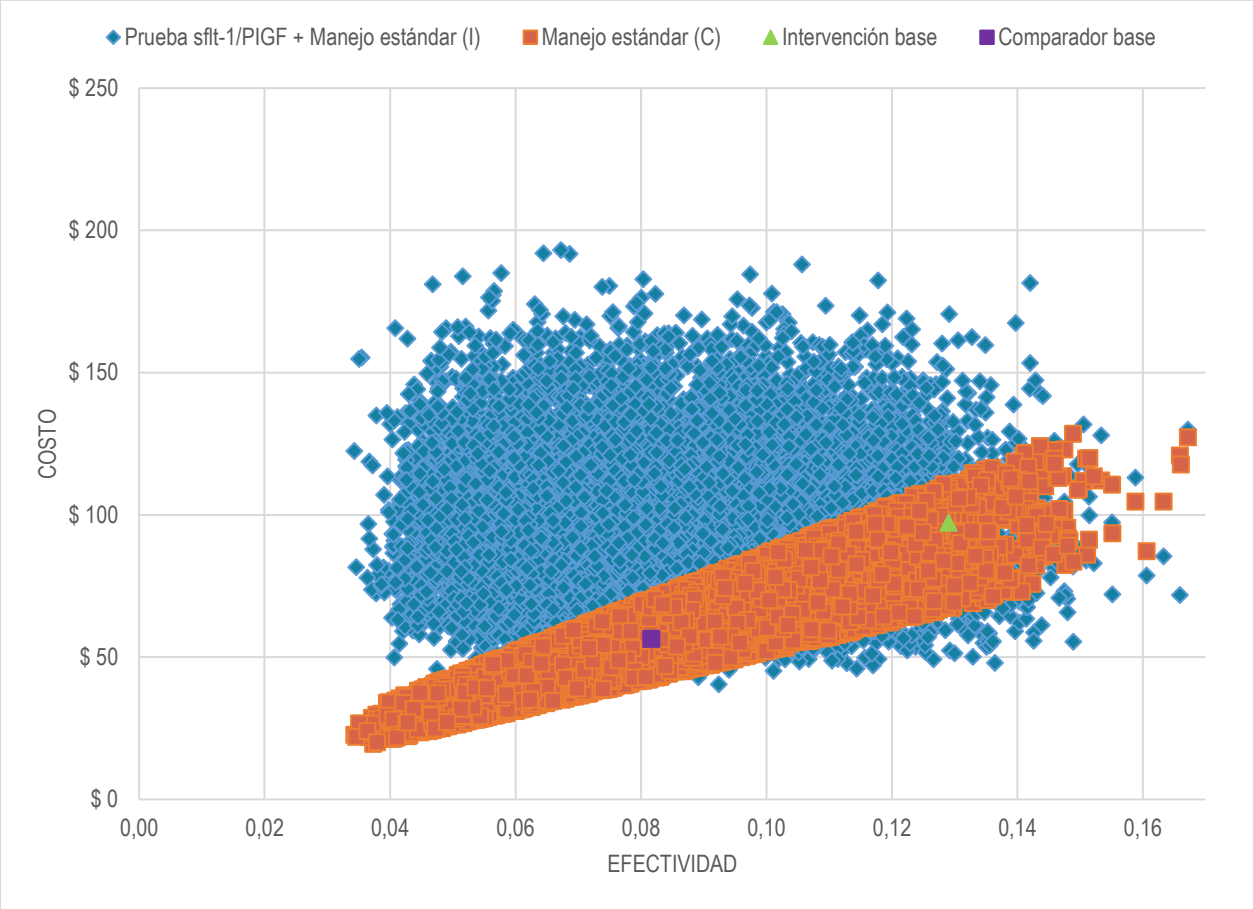
Fuente: Elaboración propia.

Figura 5 Gráfico de Tornado escenario solo VP



Fuente: Elaboración propia.

Figura 6 Gráfico de Dispersión escenario solo VP.



Fuente: Elaboración propia. Se realizaron 10000 simulaciones.

Al utilizar solamente las ramas de valor predicativo positivo, tanto en la intervención, como en el comparador, se encuentra una RICE de $860, la cual es costo efectiva a 1 PIB per cápita, siendo este un resultado muy costo efectivo y deseable desde el punto de vista de salud pública, por la mejora en la capacidad de pronóstico de verdaderos positivos, aunque omitiendo los costos y efectividades de las otras tres ramas (el valor predictivo negativo, los falsos positivos y los falsos negativos). Este resultado daría un indicador de costo efectividad de la prueba para detectar un

verdadero positivo, solamente, lo que podría derivar en mejoras de atención a mujeres ecuatorianas que puedan ser tratadas evitando desenlaces relacionados a hospitalizaciones crónicas. Resultado que está explicado, básicamente, por el mejor valor predictivo positivo que tiene la intervención, frente al comparador. Recordando, además, que la intervención incluye el tratamiento habitual, es decir que el costo adicional de la prueba diagnóstica para detectar valores positivos reconoce las mejoras de efectividad en este grupo de análisis.

Por otra parte, al revisar el análisis determinístico derivado del gráfico de tornado, se encuentra que cualquiera de los parámetros que interviene en estas ramas seleccionadas del árbol de decisión, a partir del análisis de sus valores máximos y mínimos, permite que el resultado siga siendo costo efectivo a un umbral de 1 PIB per cápita. No obstante, al realizar el análisis probabilístico, se encuentran combinaciones de valores de parámetros donde, de 10000 simulaciones, en 4% la intervención es dominada frente al comparador. Aun así, es de resaltar que en el 95% de los casos, la intervención (para este análisis especifico) es costo-efectiva a un umbral de 1 PIB per cápita.

Discusión

Este análisis se basó en datos sobre manejo y uso de recursos, recopilados de dos grandes estudios uno intervencionista aleatorizado (INSPIRE) (Cerdeira et al., 2019) y otro observacional multicéntrico con población latinoamericana (PROGNOSIS) (H. Zeisler et al., 2019); como tal, es probable que los hallazgos del análisis reflejen la práctica clínica del mundo real.

Hasta donde conocemos este estudio es único en su tipo al ser una evaluación económica completa, por su contexto regional, modelo y desenlace escogido, otras evaluaciones económicas incompletas (análisis de costos, impactos presupuestarios) la mayoría de países desarrollados y del contexto europeo; Inglaterra (Frampton, Jones, Rose, & Payne, 2016; Schlembach, Hund, Schroer, & Wolf, 2018), Suiza (Hodel, Blank, Marty, & Lapaire, 2019), Alemania (Schlembach et al., 2018), Bélgica (Chantraine et al., 2021) tan solo tres latinoamericanos específicamente Brasil (Figueira et al., 2018), Colombia (Duva, Rosim, Ferraz, Cachoeira, & Mojica, 2017) y Argentina (Paulo et al.,

2019); han simulado modelos parecidos pero no con probabilidades propias de un estudio intervencionista aleatorizado, por lo que la reducción en el porcentaje de hospitalizaciones ha generado resultados de ahorro de costos en todos ellos.

Una limitación desde la perspectiva del sistema de salud ecuatoriano es que los estudios de efectividad incluyen datos de países desarrollados, cuyos protocolos pueden diferir y que no existe una regla de decisión de umbral de costo efectividad oficial en Ecuador. También debe evaluarse posibles sesgos propios de la prevalencia de la preeclampsia en el sistema de salud ecuatoriano que afecten la predictibilidad de la prueba diagnóstica.

Por otro lado al escoger un resultado en salud intermedio dificulta la medida en que un diagnóstico correcto temprano puede traducirse en resultados finales más favorables a corto y largo plazo (reducción de complicaciones y/o muertes) tanto para la madre como el bebé, esto se apoya en los resultados de la única evaluación económica completa encontrada realizada por la NIHR (Frampton et al., 2016) que toma como desenlace en salud a los AVACs para diversas pruebas basadas en el factor de crecimiento placentario (PIGF) y en su modelo incluye desenlaces finales en salud tanto para la madre como para el neonato, en el que concluyen que para el contexto del Reino Unido las pruebas ahorrarían dinero si se agregaran a la evaluación clínica de rutina para la PE, aunque la magnitud de los ahorros es incierta, las pruebas siguen ahorrando costos bajo los supuestos del peor de los casos, por lo tanto el ahorro de costos que implican estos en el entorno ecuatoriano queda por explorar, y deja abierta la puerta para el desarrollo de estudios de modelos más completos con medidas de efectividad de salud finales. En este sentido, se puede plantear la realización futura de un análisis de impacto presupuestal para evaluar la inclusión de esta prueba diagnóstica en el sistema de salud ecuatoriano.

Conclusión

Tras la evaluación de costo efectividad presentada en el presente estudio, se encuentra que la prueba de relación sFlt-1/PlGF puede ser útil para predecir de manera temprana la preeclampsia, aunque

el costo directo de introducir la prueba no representa un costo adicional relevante a los costos del tratamiento habitual, los resultados encontrados indican que parece estar asociada con poca o ninguna diferencia en la medida de efectividad intermedia escogida (caso correctamente diagnosticado) frente al manejo habitual, lo que se traduce en similares tasas de hospitalización a corto o largo plazo, con base. Esta mínima diferencia en efectividad especialmente en identificar verdaderos negativos, tiene gran peso al estimar la RICE, que bajo nuestro umbral de decisión y supuestos arrojan que la prueba no es costo efectiva desde la perspectiva del sistema de salud pública ecuatoriano.

No obstante, la metodología utilizada permitió identificar resultados parciales de costo efectividad, utilizando sólo casos verdaderos positivos, donde la intervención es costo efectiva, por causa de las mejoras en los probabilidades de valores predictivos positivos de la intervención frente al comparador que compensan el menor costo adicional de la prueba.

Dados estos resultados, se recomienda explorar si un diagnóstico correcto y temprano puede mejorar los resultados finales maternos y neonatales a corto y largo plazo con su respectivo impacto en costos directos en el entorno ecuatoriano.

Para abordar las brechas de conocimiento actuales, se recalca la necesidad de investigaciones futuras en efectividad que abarquen definiciones y práctica clínica de la patología apegada a la realidad en el Ecuador.

Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia.

Uno de los autores declara tener conflicto de interés al tener familiar de primera línea de consanguineidad laborando para la empresa farmacéutica ofertante de la prueba en el Ecuador.

El presente estudio fue financiado netamente con recursos propios de los autores.

Referencias

Cerdeira, A. S., O'Sullivan, J., Ohuma, E. O., Harrington, D., Szafranski, P., Black, R., … Vatish, M. (2019). Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women with Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*, *74*(4), 983–990. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739

Chantraine, F., Van Calsteren, K., Devlieger, R., Gruson, D., Keirsbilck, J. Van, Dubon Garcia, A., … Gucciardo, L. (2021). Enhancing the value of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia: Cost analysis from the Belgian healthcare payers' perspective. *Pregnancy Hypertension*, *26*, 31–37. https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2021.08.113

Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de Uso y Consumo Humano – Ministerio de Salud Pública. (n.d.). Retrieved June 17, 2022, from https://www.salud.gob.ec/consejo-nacional-de-fijacion-y-revision-de-precios-de-medicamentos/

Duva, A., Rosim, R., Ferraz, A. B., Cachoeira, C., & Mojica, I. (2017). Economic Benefits of SFLT-1/PLGF Testing for Preeclampsia in Colombia: A Fiver Year Budget Impact Analysis. *Value in Health*, *20*(9), A864. https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2017.08.2512

Figueira, S. F., Wolf, C., D'Innocenzo, M., de Carvalho, J. P. V., Barbosa, M. G., Zlotnik, E., & Cordioli, E. (2018). Economic evaluation of sFlt-1/PlGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals. *Pregnancy Hypertension*, *13*(April), 30–36. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.014

Frampton, G. K., Jones, J., Rose, M., & Payne, L. (2016). Placental growth factor (alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment*, *20*(87), 1–160. https://doi.org/10.3310/HTA20870

Hagmann, H., Thadhani, R., Benzing, T., Karumanchi, S. A., & Stepan, H. (2012). The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clinical Chemistry*, *58*(5), 837–845. https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.169094

Hao, J, Hassen, D., Hao, Q., Graham, J., Paglia, M., Blessing, K., & Snyder, S. (2018). Preeclampsia Cost of Illness: Maternal and Infant Healthcare Costs. *Value in Health*, *21*,

S143. https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2018.04.986

Hao, Jing, Hassen, D., Hao, Q., Graham, J., Paglia, M. J., Brown, J., … Snyder, S. R. (2019). Maternal and Infant Health Care Costs Related to Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, *134*(6), 1227–1233. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003581

Herraiz, I., Llurba, E., Verlohren, S., Galindo, A., Bartha, J. L., De La Calle, M., … Mendoza, M. (2018). Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *43*(2), 81–89. https://doi.org/10.1159/000477903

Hodel, M., Blank, P. R., Marty, P., & Lapaire, O. (2019). SFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Disease Markers*, *2019*. https://doi.org/10.1155/2019/4096847

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. (2014). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. In *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud*. Retrieved from https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf

Instituto nacional de estadísticas y censos INEC. (n.d.-a). Camas y Egresos Hospitalarios |. Retrieved November 18, 2021, from https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/

Instituto nacional de estadísticas y censos INEC. (n.d.-b). Defunciones Generales |. Retrieved November 18, 2021, from https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales/

Lucio, R., Villacrés, N., & Henríquez, R. (2011). Sistema de salud de Ecuador. *Salud Publica de Mexico*, *53*(SUPPL. 2).

Marie, J., Philip, K., Ochalek, J., & Lomas, J. (2015). *Monograph : Middle-Income Countries : Evidence From Cross Country Data CHE Research Paper 122*.

Ministerio de Salud Argentina. (2021). *Umbrales de costo-efectividad para evaluacíon de tecnologías sanitarias*. 14. Retrieved from https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias.pdf

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2015). Guía de Práctica Clínica Control Prenatal. *Ministerio de Salud Pública Del Ecuador*, *25*(6), 880–886. Retrieved from

https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-CPN-final-mayo-2016-DNN.pdf%0Afile:///C:/Users/PUZZLETI/Downloads/17338-1-50895-1-10-20111122(4).pdf

MSP. (n.d.). Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos – Ministerio de Salud Pública. Retrieved June 17, 2022, from https://www.salud.gob.ec/direccion-nacional-de-medicamentos-y-dispositivos-medicos/

MSP. (2014). *Tarifario de prestaciones para el sistema nacional de salud*.

MSP. (2016). *Trastornos hipertensivos del embarazo Guía de Practica Clínica*.

MSP. (2020). *Tarifario de prestaciones para el sistema nacional de salud*. *53*(9), 1–513. Retrieved from https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC-00088-2019 DIC 10.pdf

Myrhaug, H. T., Reinar, L. M., Stoinska-Schneider, A., Hval, G., Movik, E., Brurberg, K. G., & Flottorp, S. A. (2020). *Safety, clinical effectiveness, predictive accuracy and cost effectiveness of blood based tests for women with suspected preeclampsia: a health technology assessment*. Retrieved from https://www.fhi.no/en/publ/2020/Safety-clinical-effectiveness-predictive-accuracy-and-cost-effectiveness-of-blood-based-tests-for-women-with-suspected-preeclampsia/

OMS. (2014). *Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia*.

Paulo, S., Dorn, V. B., Gomez, L. A., Roche Diagnostics, P. R., Rojas, R., Mercado, F. J., & Ramírez, P. E. (2019). MT4 ANALISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO SOBRE LA INCORPORACION DEL COCIENTE SFLT-1/PLGF PARA PREDECIR EL RIESGO DE PREECLAMPSIA EN LA COBERTURA DE LAS OBRAS SOCIALES NACIONALES DE ARGENTINA. *Value in Health Regional Issues*, *19*, S9. https://doi.org/10.1016/J.VHRI.2019.08.055

Pichon-Riviere, A., Augustovski, F., & Marti, S. G. (2017). The Efficiency Path To Universal Health Coverage: Derivation Of Cost-Effectiveness Thresholds Based On Health Expenditures And Life Expectancy. Updated Country-Level Estimates For 194 Countries.

Value in Health, *20*(9), A858. https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2017.08.2466

Poon, L. C., Magee, L. A., Verlohren, S., Shennan, A., von Dadelszen, P., Sheiner, E., … Hod, M. (2021). A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gyneco. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *154*(S1), 3–31. https://doi.org/10.1002/ijgo.13763

Roberts, J. M. (2014). Pathophysiology of ischemic placental disease. *Seminars in Perinatology*, *38*(3), 139–145. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.005

Saleem, S., McClure, E. M., Goudar, S. S., Patel, A., Esamai, F., Garces, A., … Goldenberg, R. L. (2014). A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*, *92*(8), 605–612. https://doi.org/10.2471/blt.13.127464

Schlembach, D., Hund, M., Schroer, A., & Wolf, C. (2018). Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Services Research*, *18*(1). https://doi.org/10.1186/S12913-018-3406-1

Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Hund, M., Stephen Charnock-Jones, D., & Smith, G. C. S. (2017). Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension*, *69*(4), 731–738. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620

Tejera, E., Sánchez, M. E., Henríquez-Trujillo, A. R., Pérez-Castillo, Y., & Coral-Almeida, M. (2021). A population-based study of preeclampsia and eclampsia in Ecuador: ethnic, geographical and altitudes differences. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *21*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12884-021-03602-1

Verlohren, S., Galindo, A., Schlembach, D., Zeisler, H., Herraiz, I., Moertl, M. G., … Stepan, H. (2010). An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *202*(2), 161.e1-161.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.016

WHO. (2015). *Using Health Technology Assessment for Universal Health Coverage and*

Reimbursement Systems. (November), 22. Retrieved from http://www.who.int/health-technology-assessment/HTA_November_meeting_report_Final.pdf

Woods, B., Revill, P., Sculpher, M., & Claxton, K. (2016). Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health*, *19*(8), 929. https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2016.02.017

Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F. J., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., … Verlohren, S. (2019). Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *53*(3), 367–375. https://doi.org/10.1002/uog.19178

Zeisler, Harald, Llurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., … Verlohren, S. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, *374*(1), 13–22. https://doi.org/10.1056/nejmoa1414838