



# La relación costo-efectividad de la progesterona en la prevención de abortos espontáneos en mujeres con hemorragia precoz: una evaluación económica basada en el ensayo PRISM

## Resumen

## Objetivos

Evaluar la relación costo-efectividad de la progesterona en comparación con el placebo para prevenir la pérdida del embarazo en mujeres con sangrado vaginal temprano en el embarazo.

## Diseño

Evaluación económica junto con un gran ensayo aleatorizado multicéntrico controlado con placebo.

## Ajuste

Cuarenta y ocho unidades de embarazo temprano del NHS del Reino Unido.

## Población

Cuatro mil ciento cincuenta y tres mujeres de 16 a 39 años con sangrado al comienzo del embarazo y evidencia ecográfica de un saco intrauterino.

## Métodos

Se realizó un análisis de costo-efectividad incremental desde las perspectivas del Servicio Nacional de Salud (NHS) y del NHS y los Servicios Sociales Personales. Se realizaron análisis de subgrupos en mujeres con uno o más y tres o más abortos espontáneos previos.

## Las principales medidas

Costo por nacimiento vivo adicional a las  $\geq 34$  semanas de gestación.

## Resultados

La intervención con progesterona condujo a una diferencia de efecto de 0,022 (IC del 95%: -0,004 a 0,050) en el ensayo. El costo promedio por mujer en el grupo de progesterona fue de £ 76 (IC del 95%: £ 559 a £ 711) más que el costo promedio en el grupo de placebo. La relación costo-

efectividad incremental para la progesterona en comparación con el placebo fue de £ 3305 por nacimiento vivo adicional. Para las mujeres con al menos un aborto espontáneo previo, la progesterona fue más efectiva que el placebo con una diferencia de efecto de 0.055 (IC 95% 0.014-0.096) y esto se asoció con un ahorro de costos de £ 322 (IC 95% - £ 1318 a £ 673 )

## Conclusiones

Los resultados sugieren que la progesterona se asocia con un pequeño impacto positivo y un pequeño costo adicional. Ambos análisis de subgrupos fueron más favorables, especialmente para las mujeres que tuvieron uno o más abortos espontáneos previos. Dadas las pruebas disponibles, es probable que la progesterona sea una intervención rentable, particularmente para las mujeres con aborto espontáneo previo.

## Resumen tweetable

Es probable que el tratamiento con progesterona sea rentable en mujeres con hemorragia precoz y antecedentes de aborto espontáneo.

## Introducción

El aborto espontáneo se define como la pérdida de un bebé nonato antes de las 24 semanas de embarazo<sup>1</sup>. Es el resultado adverso más frecuente del embarazo, <sup>2, 3</sup> con un 20-25% de los embarazos que terminan en un aborto espontáneo e impactos psicológicos en las mujeres y sus familias <sup>5</sup> y representa una carga económica significativa de aproximadamente £ 350 millones por año para el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS), para el manejo de abortos espontáneos y complicaciones <sup>1, 6</sup>.

La progesterona es una hormona secretada naturalmente por los ovarios y la placenta al comienzo del embarazo y es vital para el logro y el mantenimiento de embarazos saludables.<sup>4</sup> Su importancia fisiológica ha llevado a los médicos, investigadores y pacientes a considerar la suplementación con progesterona durante el embarazo temprano como una estrategia de prevención del aborto espontáneo, particularmente en mujeres con alto riesgo de aborto espontáneo, como aquellas con antecedentes de abortos espontáneos recurrentes o hemorragias precoces durante el embarazo.<sup>7</sup>

En 2012, las directrices del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) sobre 'Embarazo e Aborto Ectópico' solicitaron un gran ensayo clínico aleatorizado para explorar el papel potencial de la progesterona en mujeres con hemorragia precoz.<sup>6, 8</sup> En el estudio "La Progesterona en el aborto espontáneo" (PRISM) fue financiado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) del Reino Unido para investigar la efectividad y la rentabilidad de la progesterona en los resultados del embarazo en mujeres con sangrado vaginal en el primer trimestre.

Reportamos la evaluación económica realizada junto con el ensayo PRISM. El objetivo de nuestro estudio es explorar los costos y beneficios relativos del uso de la progesterona en comparación con el placebo para prevenir el aborto espontáneo y lograr un nacimiento vivo a las 34 semanas de embarazo o más.

## Métodos

### Diseño de prueba y participantes

El ensayo PRISM es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La información detallada sobre el diseño del ensayo y los hallazgos se publica en otra parte.<sup>7</sup> Brevemente, entre mayo de 2015 y julio de 2017, 4153 mujeres con sangrado precoz y un saco intrauterino confirmado por ecografía fueron reclutadas de 48 hospitales en todo el Reino Unido.

Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en otra parte. El consentimiento informado por escrito fue proporcionado por todos los participantes del ensayo. La aprobación ética se obtuvo del Comité de Ética de Investigación South Central – Oxford C (REC ref: 14 / SC / 1345) y la Autoridad de Investigación de Salud del Reino Unido. Este estudio es una evaluación económica que utilizó datos recopilados de un ensayo clínico, por lo tanto, los pacientes no participaron en el desarrollo del estudio. El estudio fue financiado por el programa de Evaluación de Tecnología de Salud NIHR del Reino Unido (número de proyecto HTA 12/167/26).

### Intervención

Las mujeres fueron aleatorizadas para recibir progesterona (400 mg, es decir, dos pesarios de Utrogestan 200 mg, dos veces al día) o pesarios de placebo idénticos en una proporción de 1: 1. Los pesarios se administraron hasta 16 semanas completas de embarazo o menos si se confirmaba la interrupción del embarazo antes de las 16 semanas de gestación.

### Resultados

Los resultados se evaluaron en tres puntos: 11–14 semanas de gestación, finalización del embarazo y 28 días después del parto.<sup>7</sup> El resultado primario para el análisis de costo-efectividad (CEA) fue un nacido vivo  $\geq 34$  semanas completas de gestación. Un resultado adicional del ensayo PRISM fue la supervivencia neonatal a los 28 días posparto y exploramos esto como un resultado secundario en la evaluación económica.

### Uso de recursos y costos

Los datos de uso de recursos se recolectaron prospectivamente utilizando formularios de recolección de datos registrados por el investigador y cuestionarios autocompletados de los servicios de salud (al final de la inscripción y del ensayo). Datos de uso de recursos durante períodos prenatales y postnatales relacionados con visitas al hospital, visitas a la unidad de evaluación diaria, visitas de emergencia y admisiones al hospital.

Para el período intraparto, recopilamos información sobre el modo de parto y el resultado del embarazo. Cuando el embarazo terminó como un aborto espontáneo, el manejo se clasificó como resolución espontánea, manejo médico o manejo quirúrgico.

El uso inmediato de recursos de atención posnatal incluyó el número de noches de admisión materna a una unidad de alta dependencia (HDU) (atención de nivel 2) o unidad de terapia intensiva (ITU) (atención de nivel 3).

El uso de recursos de atención neonatal incluyó el número de noches que el neonato recibió cuidados intensivos, cuidados de alta dependencia o cuidados especiales.

El uso de los recursos de atención primaria incluyó contactos con el médico general, la partera y los proveedores de atención social, como los trabajadores sociales. También se recopilaron datos de eventos adversos graves que ocurrieron durante el ensayo. Los modos de parto se clasificaron según el nivel de complicaciones,<sup>9</sup> y se estimaron los promedios ponderados de los costos unitarios para los diferentes niveles de complicaciones.

Como no había un código del Grupo de Recursos de Salud (HRG) disponible para el parto de nalgas, se supuso que el costo (de acuerdo con el equipo clínico) era el mismo que el costo de un parto vaginal normal. Los costos de inicio laboral no se incluyeron ya que estos costos se incorporan típicamente en los costos del modo de parto. Las definiciones publicadas para atención de nivel 2 (paciente que recibe apoyo de un solo órgano) y atención de nivel 3 (paciente que recibe apoyo de al menos dos órganos), 16 se usaron para definir los costos.<sup>9</sup> No se atribuyeron eventos adversos graves clínicamente especificados al ensayo, entonces tales costos no fueron incluidos.<sup>7</sup>

## Participantes

Un total de 4153 mujeres fueron reclutadas y aleatorizadas para el brazo de progesterona (n = 2079) o placebo (n = 2074). Treinta (0.7%) mujeres se retiraron del ensayo y 85 (2%) mujeres se perdieron durante el seguimiento; por lo tanto, los datos estaban disponibles para 4038 mujeres (2025 en el brazo de intervención y 2013 en el brazo de placebo) .<sup>7</sup>

## Discusión

### Hallazgos principales

Este estudio evaluó la relación costo-efectividad de la progesterona en comparación con el placebo para evitar el aborto espontáneo y lograr un parto vivo a las  $\geq 34$  semanas de embarazo en mujeres que presentaron sangrado al comienzo del embarazo. Los resultados sugieren que el tratamiento con progesterona es más costoso con un costo promedio por participante de £ 7655 en comparación con £ 7572 para el placebo. La diferencia en los costos (£ 76, IC 95% - £ 559 a £ 711) se debió principalmente al costo de la progesterona (£ 204). La progesterona resultó en un efecto adicional de 0.022 (IC del 95%: -0.004 a 0.050).

Si bien existe incertidumbre estadística en torno a los puntos de datos clínicos, cuando se utilizan los enfoques requeridos por las pautas para el análisis económico <sup>21, 28</sup>, en los que la incertidumbre debe estimarse utilizando intervalos de confianza alrededor de las estimaciones puntuales, el análisis económico sugiere que la progesterona tiene un pequeño efecto positivo comparado con placebo. En consecuencia, el análisis económico del caso base sugiere que la intervención de progesterona es un poco más costosa y un poco más efectiva que el placebo y el ICER estimado es de £ 3305 por nacimiento vivo adicional a las  $\geq 34$  semanas.

En el análisis análogo basado en el resultado secundario, la intervención fue un poco más efectiva, con una ganancia estimada de dos neonatos (0.021, IC 95% -0.005 a 0.048) que sobrevivieron más de 28 días después del parto por cada 100 mujeres. El ICER fue de £ 3037 por bebé adicional que sobrevivió más de 28 días después del parto.

Los análisis de subgrupos muestran un resultado claro a favor del uso de progesterona para mujeres con sangrado y antecedentes previos de aborto espontáneo. Para el subgrupo de mujeres con al menos un aborto espontáneo previo, el análisis muestra que la intervención con progesterona sería menos costosa y más efectiva y sugiere que la progesterona es una

intervención dominante para este grupo. Para el subgrupo de mujeres con tres o más abortos espontáneos previos, hay un aumento en el ICER en comparación con el caso base, aunque todavía es probable que se considere favorable.

Es notable que para los análisis de subgrupos de mujeres con tres o más abortos espontáneos anteriores, las mujeres en el grupo de progesterona en promedio incurrieron en más costos de atención neonatal que las mujeres en el grupo de placebo. Una consecuencia tentativa de esto es el éxito de la progesterona, evitando el aborto espontáneo que conduce a más nacimientos vivos que requieren cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, el hallazgo principal (caso base) mostró que, en general, las mujeres en el grupo de placebo usaron en promedio más recursos de atención neonatal que aquellas en el grupo de progesterona.

## **Fortalezas y limitaciones**

Una fortaleza de esta evaluación económica es que se basa en el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico más grande (más de 4000 participantes), que exploró si la progesterona es clínicamente efectiva para prevenir el aborto espontáneo en mujeres con hemorragia precoz. Los datos fueron recolectados prospectivamente en diferentes puntos del ensayo. Los costos unitarios se obtuvieron de fuentes estándar y reconocidas. Los resultados de costo-efectividad también se beneficiaron de la solidez de los principales análisis y análisis de sensibilidad.<sup>7</sup> Aunque los datos sobre los servicios de atención primaria estaban disponibles para <10% de los participantes, esto se explicaba por la imputación de costos faltantes.

Una posible limitación de este estudio es la confusión que podría surgir dado que los resultados clínicos informados para el caso base sugirieron que el efecto adicional de la progesterona no fue estadísticamente significativamente diferente del placebo,<sup>7</sup> mientras que el análisis de economía de la salud sugiere que la progesterona administrada a las mujeres que han tenido amenaza de el aborto espontáneo al comienzo del embarazo sean rentables. Esta interpretación contrastante de los resultados se relaciona con un requisito en las recomendaciones para el análisis de economía de la salud para estimar y cuantificar la incertidumbre en torno a los puntos finales clínicos (con base en distribuciones apropiadas aplicadas a los intervalos de confianza que rodean la estimación puntual y usando análisis de sensibilidad probabilístico).<sup>21, 28</sup> Este enfoque recomendado y ampliamente respaldado para estimar la incertidumbre se reconoce como potencialmente desafiante y ha sido ampliamente debatido y explicado en otra parte.<sup>14, 28, 29</sup> Este enfoque, defendido en las directrices de economía de la salud<sup>14, 21</sup> recibió recientemente atención y apoyo de en otros lugares<sup>30, 31</sup>

Estaba más allá del alcance y el cronograma de este estudio explorar los costos sociales más amplios para los participantes, dado el impacto potencial en la sociedad de menos abortos involuntarios, pero no se anticipa que la perspectiva social más amplia se oponga a la dirección de los resultados reportados aquí.

## **Interpretación**

Si la administración de progesterona se basa en las decisiones de asignación de recursos depende de la cantidad que la sociedad esté dispuesta a pagar para aumentar las posibilidades de un nacimiento vivo adicional a las  $\geq 34$  semanas de gestación. Actualmente no hay valores umbral asignados a un nacimiento vivo adicional.<sup>25, 32</sup> El análisis del caso base sugiere que la probabilidad de que la progesterona sea rentable es  $> 50\%$  para casi todos los valores representados en el CEAC. El análisis de subgrupos para al menos un aborto espontáneo es más convincente. Dada la angustia para las mujeres y las familias asociadas con el aborto espontáneo, y los recursos posteriores que podrían estar asociados con el asesoramiento y la atención prenatal cercana en los embarazos posteriores de mujeres que experimentan aborto espontáneo,<sup>33</sup> cuyos costos estaban más allá del alcance del estudio actual, la progesterona es probable que se considere una buena relación calidad-precio para prevenir el aborto espontáneo.

## **Comparación con la literatura.**

Esta es la primera investigación del Reino Unido que examina la rentabilidad de la progesterona para lograr un parto vivo después de las 34 semanas en mujeres con amenaza de aborto espontáneo. Un estudio similar del Reino Unido exploró la relación costo-efectividad de la progesterona en la prevención de abortos involuntarios en mujeres con antecedentes de abortos involuntarios recurrentes inexplicables que conducen a un nacimiento vivo más allá de las 24 semanas.<sup>25</sup> Los autores encontraron que el costo promedio total de la intervención fue mayor en el brazo de progesterona que en el grupo de placebo por £ 332 y un ICER de £ 18,053 por nacimiento vivo adicional más allá de las 24 semanas para el análisis del caso base con una probabilidad del 50% de ser rentable a este valor.<sup>25</sup>

## **Conclusión**

Actualmente, en el Reino Unido, la progesterona no se administra de manera rutinaria a las mujeres que corren un alto riesgo de aborto espontáneo.<sup>6</sup> Los resultados del CEA reportados aquí sugieren que es probable que la progesterona sea rentable para todas las mujeres en riesgo, pero particularmente para las mujeres con uno o más abortos espontáneos previos que se presentan con sangrado al comienzo del embarazo. Este análisis otorga credibilidad a la creencia de que la progesterona debe administrarse a tales mujeres<sup>7</sup> por razones de costo-efectividad.

## **Divulgación de intereses.**

No hay conflictos de intereses que revelar. Los formularios completos de divulgación de intereses están disponibles para ver en línea como información de respaldo.

*Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani*

## **Referencias**

- 1Wilcox AJ. *Fertility and Pregnancy: An Epidemiologic Perspective*. Oxford: Oxford University Press; 2010. [Google Scholar](#)

2Wilson R, Jenkins C, Miller H, McInnes IB, Moore J, McLean MA, et al. Abnormal cytokine levels in non-pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; **115**: 51– 4. [Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

---

- 3Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first-trimester miscarriage. *BMJ* 2013; **346**: f3676. [Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 4Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; **14**: 839– 54. [Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 5Kong G, Chung T, Lai B, Lok I. Gender comparison of psychological reaction after miscarriage—a 1-year longitudinal study. *BJOG* 2010; **117**: 1211–1 9. [Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 6Newbatt E, Beckles Z, Ullman R, Lumsden MA. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; **345**: e8136. [Crossref PubMed Google Scholar](#)
- 7Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1815– 24. [Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 8 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Ectopic Pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage*. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2012. [Google Scholar](#)
- 9 Reference Cost Collection: National Schedule of Reference Costs, 2016-17 –NHS trusts and NHS foundation trusts [Internet]. 2017. [[https://improvement.nhs.uk/documents/3479/201617\\_ReferenceCostData.zip](https://improvement.nhs.uk/documents/3479/201617_ReferenceCostData.zip)]. Accessed 29 June 2018. [Google Scholar](#)
- 10Curtis LA, Burns A. *Unit Costs of Health and Social Care 2017*. Canterbury: Personal Social Services Research Unit, University of Kent; 2017. [Google Scholar](#)
- 11 NHS Reference Costs 2013/14 [Internet]. 2014. [[https://www.gov.uk/government/publications/nhs-reference-costs-2013-to-2014/03a\\_2013-14\\_National\\_Schedule\\_-\\_CF-NET\\_updated](https://www.gov.uk/government/publications/nhs-reference-costs-2013-to-2014/03a_2013-14_National_Schedule_-_CF-NET_updated)]. Accessed 28 June 2018. [Google Scholar](#)
- 12Curtis L, Burns A. *Unit Costs of Health and Social Care 2015*. Canterbury: Personal Social Services Research Unit, University of Kent; 2015. [Google Scholar](#)
- 13Netten A, Curtis L. *Unit Costs of Health and Social Care 2002*. Canterbury: Personal Social Services Research Unit, University of Kent, 2002. [Google Scholar](#)
- 14 NICE. *Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. [Google Scholar](#)
- 15 Committee JF. *British National Formulary (online)*. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2017. [Google Scholar](#)
- 16 Intensive Care Society. *Levels of Critical Care for Adult Patients*. London: Intensive Care Society; 2009. [Google Scholar](#)
- 17Barber JA, Thompson SG. Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non-parametric bootstrap. *Stat Med* 2000; **19**: 3219– 36. [Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 18Zellner A, Huang DS. Further properties of efficient estimators for seemingly unrelated regression equations. *Int Econ Rev* 1962; **3**: 300– 13. [Crossref Web of Science@Google Scholar](#)
- 19Moon HR, Perron B. Seemingly unrelated regressions. *The New Palgrave Dictionary of Economics*. 2006;1(9). [Google Scholar](#)
- 20 Stata Corp LP. *Stata Statistical Software Release 15*. College Station: Stata Press Publication; 2017. [Google Scholar](#)

- 21Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. 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 in Health* 2013; **16**: 231– 50. [Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 22Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2004. [Google Scholar](#)
- 23White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011; **30**: 377– 99. [Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 24Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG* 2006; **113**: 879– 89. [Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 25Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2141– 8. [Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 26Glick HA, Briggs AH, Polsky D. Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses. *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2001; **1**: 25– 36. [Crossref CAS PubMed Google Scholar](#)
- 27Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990; **10**: 212– 4. [Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 28Whitehurst DG, Bryan S. Trial-based clinical and economic analyses: the unhelpful quest for conformity. *Trials* 2013; **14**: 421. [Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 29Bayarri MJ, Berger JO. The interplay of Bayesian and frequentist analysis. *Stat Sci* 2004; **19**: 58– 80. [Crossref Web of Science@Google Scholar](#)
- 30Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 2019; **567**: 305– 7. [Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 31Betensky R, Newberger N. New guidelines for statistical reporting. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1597. [Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 32Simon J, Petrou S, Gray A. The valuation of prenatal life in economic evaluations of perinatal interventions. *Health Econ* 2009; **18**: 487– 94. [Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 33Ogwulu CB, Jackson LJ, Heazell AE, Roberts TE. Exploring the intangible economic costs of stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; **15**: 188. [Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

**Fuente:** <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16068>

---