



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TECNICO N° 22 2005

LEUPRORELINA

I. ANTECEDENTES EN LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé (HONADOMANI)
Medicamento Solicitado:	Leuprorelina
Alternativas del PNME 2005:	Medroxiprogesterona acetato
Condición (es) clínica (s) asociada(s):	Endometriosis, miomatosis uterina, Dolor pélvico crónico, dismenorrea Infertilidad.
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adultos:	3.75mg
b) Pediatría:	No consigna
Número de casos estimados bimestre:	4
Cantidad solicitada para un bimestre:	4

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2005:	Acetato de medroxiprogesterona
ATC:	L02AE02 Leuprorelina
Grupo Terapéutico OMS:	18.HORMONAS
Precio de venta unitario:	El HONADOMANI reporta un costo de tratamiento de S/. 630 mensuales



”Año de la Infraestructura para la integración”

- La leuprorelina es un principio activo no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,¹² ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.⁸
- La leuprorelina en el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de polvo para inyección en tres presentaciones diferentes de 3.75mg, 7.5mg y 11.25mg. Al 31 de Agosto del presente año existen un registro sanitario vigente para las presentaciones de 7.5 y 11.25mg ofertadas por el mismo fabricante y dos registros sanitarios vigentes para la presentación de 3,75mg.⁶

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:			
Leuprorelina	3.75mg,7.5mg, 11.25mg	Polvo para inyección	04 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio:			
Acetato medroxiprogesterona	de 150mg/ml	Ampolla	04 R. S.

- La leuprorelina es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (HLG). La HLG es la hormona responsable de la síntesis y secreción de las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH) por las células de la hipófisis. Las células de la hipófisis tienen la propiedad de autorregular el número de receptores de la HLG, cuando hay una secreción pulsátil y estimulación de corta duración aumenta el número de receptores; y cuando hay un estímulo prolongado con la HLG, las células de la hipófisis pierden la habilidad de responder al mismo estímulo con la misma sensibilidad.¹³ Uno de los importantes mecanismos de acción de la leuprorelina es que ocasiona la pérdida de capacidad de los receptores de la HLG receptores de reaccionar con la HLG endógena cuando hay una exposición prolongada a la leuprorelina, otro mecanismo es la ocupación prolongada de los receptores de la HLG por los análogos exógenos.¹³
- La leuprorelina no se administra por vía oral porque sufre degradación a nivel gastrointestinal, se administra por vía subcutánea o intramuscular. Existen formulaciones de depósito de liberación sostenida, en estas formulaciones la leuprorelina se encuentra dentro de una microesfera de polímeros sintéticos, algunos estudios de estos polímeros señalan que estos



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

desaparecen del sitio de inyección en aproximadamente 6 a 12 semanas.
^{14,15}

- Mazzei evaluó la farmacocinética de la leuprorelina de depósito en 22 pacientes con cáncer de próstata y encontraron que luego de la inyección subcutánea hubo un pico del nivel sérico del medicamento y luego este valor disminuye gradualmente hasta que se estabiliza a las 5 semanas. ^{16,17} La leuprorelina tiene péptidos inactivos y tiene una excreción renal del 5%. ¹³. La dosis recomendada de leuprorelina de depósito en endometriosis es de 11.25mg por 3 meses, en miomatosis uterina la dosis recomendada es de 3mg por 3 meses, en la pubertad precoz central la dosis recomendada 0.3mg/kg cada 4 semanas, en infertilidad femenina la dosis utilizada es de 1 mg cada 4 semanas. ¹⁰
- La leuprorelina es un medicamento considerado como categoría X para el embarazo por la FDA. Los estudios en animales han demostrado que la administración de leuprorelina en conejos, pero no en ratas provocó malformaciones fetales mayores, hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal en ratas y conejos. ¹⁸ Los reportes en la literatura refieren que de 5 casos de embarazos en los que se usó los análogos de leuprorelina durante el primer trimestre en forma inadvertida, tres tuvieron embarazos normales, uno terminó en aborto espontáneo y otro en aborto terapéutico por una trisomía 18. ⁵
- Los efectos adversos de la leuprorelina son de origen diverso. El efecto adverso más frecuente en el 50 a 70 % de los pacientes es el bochorno, que no disminuye al continuar el tratamiento, se puede tratar utilizando dosis bajas de dietilelbestrol o clonidina. ⁵ Existen casos reportados de reacciones granulomatosas que produce nódulo subcutáneo en el sitio de la inyección. ¹⁹ Otro efecto adverso recién reportado es la miopatía distal que también ha sido reportado con otros análogos de la HLG. ^{20,21} El uso de leuprorelina por tiempo prolongado ha sido asociado a pérdida de masa ósea en mujeres tratadas por endometriosis y en varones tratados para cáncer de próstata. ^{22,23} En la revisión sistemática sobre análogos de la HLG y densidad ósea señalan que uno de los efectos colaterales de los estados hipoestrogénicos es la aceleración de la pérdida de la masa ósea en igual forma a la que se ve en la menopausia lo que conlleva a un aumento del riesgo de fracturas, este efecto ha sido reportado con el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona y con el uso de análogos de la HLG, también señalan que el danazol y los regímenes combinados de progestágenos y estrógenos protegen contra la pérdida de masa ósea en las pacientes que utilizan los tratamientos por 6 y doce meses, pero no eran protectores en las pacientes que utilizaron el tratamiento por más de 24 meses. ²⁴



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica dependiente de estrógeno y que se asocia a dolor pélvico e infertilidad y se caracteriza por la presencia de tejido endometrial uterino fuera de su localización normal. El principal objetivo del tratamiento es el alivio del dolor (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico crónico) y mejora en la infertilidad. Los medicamentos utilizados para la supresión de la función ovárica y limitar el crecimiento y actividad de la endometriosis y el dolor asociado con la enfermedad comprende andrógenos, progestágenos, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y anticonceptivos esteroideos.²⁵
- Un estudio clínico, randomizado comparó la eficacia y seguridad de la leuprorelina de depósito y el danazol en mujeres infértiles con endometriosis. Incluyeron 81 mujeres que fueron divididas en dos grupos, 54 mujeres recibieron 3.75mg de leuprorelina de depósito cada 28 días por 24 semanas y 27 mujeres tomaron 200mg de danazol tres veces al día, concluyen que en ambos grupos los síntomas de endometriosis mejoraron con el tratamiento y que los efectos adversos de la leuprorelina de depósito son mejor tolerados que los efectos adversos del danazol.²⁶
- Una revisión sistemática sobre endometriosis encontró que los tratamientos hormonales (anticonceptivos orales combinados, danazol, gestrinona, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina o medroxi progesterona) al momento del diagnóstico disminuyen el dolor atribuido a la endometriosis luego de 3 a 6 meses de tratamiento, y que tenían una efectividad similar entre si; también refieren que los estudios que comparan los anticonceptivos orales con los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas encontraron que los anticonceptivos orales eran más efectivos que la gonadorelina en el alivio del dolor; también refieren que un estudio randomizado, doble ciego, en el que comparaban medroxiprogesterona y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas encontraron que ambos tratamientos eran igual de efectivos en el alivio de los síntomas de endometriosis.²⁷ Esta revisión sistemática evaluó los efectos de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina antes de la cirugía de la endometriosis y encuentran que sólo hay 2 estudios randomizados controlados en los cuales encontraron que el tratamiento con los análogos disminuía los síntomas de la endometriosis, pero no contribuía a facilitar la cirugía. En lo que respecta al tratamiento hormonal luego de la cirugía conservadora esta revisión sistemática encontró que el uso de danazol o medroxiprogesterona o de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas reducen significativamente el dolor en comparación con placebo luego de un año de tratamiento.²⁷



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- La miomatosis es uno de los tumores pélvicos mas frecuentes, se origina de cualquier estructura que contenga músculo liso, pueden ser únicos o múltiples y se pueden localizar a nivel del cuerpo uterino, cuello uterino y trompas de Falopio. Puede producir hemorragia uterina disfuncional, dolor pélvico e infertilidad. ²⁸
- Un estudio clínico, randomizado, doble ciego evaluó la eficacia pre miomectomía de la leuprorelina en la reducción de los miomas y la disminución del sangrado intraoperatorio y encontraron que luego de dos inyecciones disminuyó el volumen uterino en un 36% y luego de 6 inyecciones en un 51% sin diferencia significativa entre ambos grupos; tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en lo que respecta a la disminución del sangrado intraoperatorio. ²⁹ Otros tipos de tratamientos hormonales no han probado eficacia en la disminución del mioma o disminución del tiempo operatorio. ²⁹
- Una revisión sistemática del grupo Cochrane evaluó el rol del pretratamiento con los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina previo a una histerectomía o miomectomía en pacientes con anemia severa, miomas uterinos gigantes y miomas de difícil acceso quirúrgico. Encontraron que la pérdida de sangre intraoperatoria disminuía en 60ml con el uso prequirúrgico de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas con significancia estadística, también disminuyó el volumen uterino en un promedio de 125 ml y el tamaño del fibroma, se aumentó la facilidad en la realización de la histerectomía y disminución de los días de hospitalización con un promedio de 1 día menos de todos los estudios incluídos en el análisis. ³⁰
- Otra revisión sistemática del grupo Cochrane evaluó la efectividad de las gonadotropinas como inductores de la ovulación en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y concluyen que a pesar que revisaron 14 estudios randomizados, la mayoría eran pequeños o medianos o con un limitado diseño metodológico por lo cual las conclusiones que obtuvieron eran tentativas pero no definitivas. Encontraron que en el grupo de mujeres que recibieron los análogos de la gonadotropina tenía una tendencia a una mayor tasa de embarazo. ³¹
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de la leuprorelina se tiene que:
 - Coste Tratamiento/mensual y coste tratamiento completo en pacientes adultos:



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- La dosificación inicial de leuprorelina en mujeres adultas es de 3.75mg/mes en su presentación de depósito y en las diversas patologías se usa generalmente durante un período de 6 meses a 1 año.
- El costo de una ampolla de leuprorelina depot de 3.75mg es de S/. 630.00⁹
- El costo de una ampolla de acetato de medroxiprogesterona depot de 150mg es de S/.8.9.
- La diferencia de costo de tratamiento mensual entre leuprorelina y acetato de medroxiprogesterona en una mujer adulta para el tratamiento de endometriosis mensual sería de S/.621.1.
 - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 24
 - Coste estimado anual: El coste de tratamiento por paciente para un tratamiento de 6 meses es de S/.3780, lo que para 24 pacientes el coste mínimo de tratamiento sería de S/.90720.

III. CONCLUSIONES

1. La leuprorelina es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas que a dosis cortas estimula la secreción de la hormona luteinizante y de la hormona estimulante de folículos y con la liberación prolongada tiene un efecto antagónico.
2. En el país existen registros sanitarios vigentes de leuprorelina (dos proveedores para la presentación de 3,75 mg depot) y de acetato de medroxiprogesterona (4 registros) siendo este último producto un medicamento considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.
3. La leuprorelina puede producir disminución significativa de la densidad ósea por lo que se debe restringir su uso en pacientes con factores de riesgo para osteoporosis.
4. La leuprorelina no es superior al acetato de medroxiprogesterona para el tratamiento de la endometriosis, tiene igual efectividad para el tratamiento de los síntomas de la endometriosis.
5. La leuprorelina es efectivo como tratamiento quirúrgico para una miomectomía o histeroectomía porque disminuye el tamaño de los miomas



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

uterinos, disminuye sangrado intraoperatorio, facilita la cirugía y disminuye el tiempo de hospitalización.

6. No existen estudios concluyentes que apoyen el uso de leuprorelina en el tratamiento de la infertilidad.
7. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Leuprorelina amp**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé se encuentra justificada parcialmente, debiendo reservar su uso sólo para el tratamiento quirúrgico de miomas en pacientes con anemia severa, miomas uterinos gigantes y miomas de difícil acceso quirúrgico y se recomienda el uso de las alternativas presentes en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente para el tratamiento de la endometriosis de igual eficacia y mejor costo efectividad.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Agence Nationale d'accreditation et d' Evaluation en Santé, guidelines Department.
2. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en mayo del 2005.
3. American Society of Health-System Pharmacist. *Pharmacist Drug Handbook 2001*. Imipenem. Pag 594-596 y 721-723.
4. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary Nº 49. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado 20 Junio 2005.
5. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado el 10 de setiembre del 2005.
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
7. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
9. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Agosto 2005.
10. USP DI 2002- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
11. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
12. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List Nº 14.
13. Periti P, Mazzei T, Mini E. Clinical Pharmacokinetics of depot Leuprorelin. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (7): 485-504.
14. Okada H, Taguchi H. Biodegradable microspheres in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1995; 12(1):1-99
15. Ogawa Y, Okada H, Yamamoto M, et al. In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly (lactic/glycolic) acid. *Chem Pharm Bull* 1988;36:1095-1103.
16. Mazzei T, Mini E, Eandi M, et al. Pharmacokinetics, endocrine and antitumor effects of leuprolide depot in advanced prostatic cancer. *Drugs Exp Clin Res* 1989; XV (8):373-387.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

17. Mazzei T, Mini E, Rizzo M, et al. Human pharmacokinetic and pharmacokinetic profiles of leuprorelin acetate depot in prostatic cancer patients. *J Int Med Res* 1990; 18 Suppl 1:42-56.
18. Mosby ed. *Mosby’s Drug Consultant*. 2005.
19. Yasukawa K, Sawamura D, Sugawara H, Kato N. Leuprorelin acetate granulomas: case reports and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):1045-7. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):1045-7.
20. Van Gerpen, Jay A.; McKinley, Kevin L. . Leuprolide-Induced Myopathy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2002;50:1746.
21. Salvador Hernandez J, Ferrera Rodriguez R, Martin Oliva MV. LH-RH analogues and myopathy. *Aten Primaria*. 2004 Sep 30;34(5):265.
22. Agarwal SK. Impact of six months of GnRH agonist therapy for endometriosis. Is there an age-related effect on bone mineral density? *J Reprod Med*. 2002 Jul;47(7):530-4.
23. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2361-7.
24. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
25. Giudice L, Kao L. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-1799.
26. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammaturo FP, Amato G, Carella C, Izzo A, Panariello S. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(6):523-6.
27. Johnson N, Farquhar C. Endometriosis. *Clinical Evidence* 2004 November.
28. Stenchever: *Comprehensive Gynecology*, 4th ed. 2001 Mosby.
29. Jasonni V, D’anna R, Mancuso A, Caruso C, Corrado F, et al. Randomized double blind study evaluating the efficacy on uterine fibroids shrinkage and on intraoperative blood loss of different length of leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:956-958.
30. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
31. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.

AVL/VDZ/SVL/SRR/srr