

**LEVONORGESTREL DIU
(DISPOSITIVO INTRAUTERINO)**
Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
P. Ventayol, F. Puigventós
19-6-2001

SOLICITUD: Dr. Usandizaga. Servicio de Ginecología y Obstetricia. 25-05-2001.

DESCRIPCION: Mirena® sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIL) con una tasa inicial de liberación de 20 µg/24h. (Schering España S.A.)

P.V.L.: 20.000 pts, precio especial para insalud: máx 16.876 ptas **Sistema de dispensación:** Según circular del Ministerio de Sanidad y Consumo 28-2-2001, es una especialidad de Diagnóstico Hospitalario, su prescripción y uso se realizará por especialistas de obstetricia y ginecología. Su dispensación se realizará exclusivamente por los servicios farmacéuticos del sistema nacional de salud.

GRUPO TERAPEUTICO: G03AC. Progestágenos.

AREA DE ACCION FARMACOLOGICA:

Indicaciones clínicas: Menorragia idiopática. Anticoncepción. La solicitud del servicio de ginecología es exclusivamente para metrorragias cuando han fracasado otras alternativas como los gestágenos orales.

Mecanismo de acción: Levonorgestrel en SIL se presenta en un envase esterilizado; está basado en una estructura de polietileno, alrededor de cuyo brazo vertical se dispone un cilindro que contiene una mezcla de polidimetilsiloxano y levonorgestrel. El cilindro está cubierto por una membrana que regula la liberación de levonorgestrel a razón de una tasa media de 14 µg/24h durante 5 años. El contenido total de levonorgestrel es de 52 mg

El mecanismo de acción de levonorgestrel en SIL es consecuencia de distintas acciones farmacológicas. La aplicación de levonorgestrel en SIL inhibe la ovulación en un 50-60% de las usuarias debido a una retroalimentación negativa a nivel hipotalámico, produciéndose una disminución de la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH). Paralelamente se ha demostrado que el levonorgestrel induce una fase lútea más corta debido a una menor estimulación gonadotrófica del ovario, así como del efecto directo del fármaco sobre la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo.

Posología: Vía intrauterina. El sistema es eficaz durante 5 años. La tasa de disolución in vivo es de 20 µg de levonorgestrel/24h inicialmente reduciéndose a aproximadamente 11µg/24h tras cinco años: La tasa media de disolución de levonorgestrel es de aproximadamente 14 µg/24h hasta los cinco años.

EVALUACION DE LA EFICACIA EN MENORRAGIA IDIOPATICA

Alternativas médicas: AINES, Acido tranexámico, Gestagenos orales, Anticonceptivos orales combinados, Danazol, Analogos de la Gn RH.

No hay grandes series ni ensayos clínicos publicados. Hay un ensayo aleatorizado no ciego que compara el efecto de Levonorgestrel DIU y tratamiento médico. Participaron 56 mujeres. (Lahteenmaki P BMJ 1998). La medida de la eficacia se basó en la preferencia de las pacientes para cancelación de la histerectomía después de 6 meses de tratamiento. En el seguimiento posterior a los 3 años, el 48 % de las mujeres con Levonorgestrel DIU seguían el tratamiento.

Lahteenmaki P BMJ 1998).					
	Cancelación preferencia histerectomía a los 6 meses				
	Levonorgestrel DIU	Grupo control	p	NNT	
Ensayo aleatorizado no ciego 56 mujeres	64,3 %	14,3 %	0,001	2	

Hay series no comparativas de tratamientos, (Micromedex Drug Dex) que muestra alrededor de un 56 % de mejora del síndrome premenstrual y 90 % de elección sobre histerectomía. En una revisión (Farquhar CM Drugs 1992) que muestra mejores resultados que el resto de tratamientos médicos.

Farquhar CM Drugs 1992	AINes (Ibuprofen ...)	Porgestágen so orales	Contraceptivos orales	Danazol	Acido tranexamico	Lenorgestrel DIU
Reducción media porcentual de pérdida de sangre menstrual	25-35 %	12 %	50 %	60%	50 %	90 %

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD: Informe técnico: Previamente a la inserción de Levonorgestrel en dispositivo intrauterino debe informarse a la usuaria de la eficacia, riegos y efectos secundarios así como realizarse una exploración ginecológica completa, incluyendo mamas y citología cervical; debe emplearse con precaución, incluso debe interrumpirse retirando el sistema, en caso de existencia o aparición por primera vez de: migrañas u otras alteraciones que indiquen isquemia cerebral transitoria; cefaleas de intensidad excepcionalmente grave, ictericia, incremento significativo de la presión sanguínea, sospechas o existencias confirmadas de neoplasias hormono-dependientes (incluyendo cáncer de mama), enfermedades arteriales graves tales como ictus o infarto de miocardio. Algunos estudios epidemiológicos recientes señalan que en mujeres que emplean anticonceptivos orales con gestágenos exclusivamente, puede haber un riesgo ligeramente incrementado de padecer tromboembolismo venoso.

Precauciones y efectos secundarios de los DIU

Seguridad a largo plazo: Producto comercializado en varios países europeos desde 1992 (Finlandia y Suecia). No se conocen alertas especiales de farmacovigilancia postcomercialización.

EVALUACION ECONOMICA:

Coste tratamiento /día y coste tratamiento completo: El coste por dispositivo es de 16876 ptas. En el supuesto de duración de 5 años (1825 días), el coste aproximado por día del tratamiento es de 9 ptas.

Coste-eficacia. Respecto al resto de tratamientos médicos: No se ha calculado pero se puede estimar, dado su bajo NNT y su bajo coste diario que es muy favorable a Levonorgestrel-DIU. Respecto a tratamiento quirúrgico: Hay un estudio farmacoeconómico publicado con resultados favorables (Fattore G Pharmacoeconomics 1999), pero no se dispone de ninguno realizado en nuestro medio.

Estimación del número de paciente año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta y coste estimadoa anual. El Servicio Obstetricia y Ginecología calcula 25-50 dispositivos /Año: 420.000-840.000 ptas/año

Estimación del impacto económico global para el hospital: Las metrorragias que causan anemias importantes y no se controlan con medicación oral son candidatas a histerectomía. El hospital dejaría de practicar una proporción de histerectomías, con el consiguiente ahorro de recursos sanitarios.

AREA DE CONCLUSIONES:

-El empleo de levonorgestrel en DIU se ha mostrado como una alternativa a la ablación endometrial, o histerectomía en mujeres con menorragia, que no responde a otros tratamientos médicos. Para la indicación de contracepción hormonal o tratamiento de mujeres post-menopausicas, se dispone de otras alternativas más documentadas o menos costosas. Se propone su inclusión en Guía para la primera indicación

-Solicitar al servicio de Ginecología y Obstetricia redacte un protocolo de indicaciones de Levonorgestrel DIU, donde especifique el lugar en terapeutica (fracaso objetivado de tratamiento médico convencional con otros fármacos, niveles de anemia, histología, etc).

-Establecer un circuito de dispensación que contemple informe individual por paciente, prescripción interna, y sistema de dispensación en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de farmacia. Tener prevista la prescripción por parte de ginecólogos de insalud no dependientes del Hospital Son Dureta.

BIBLIOGRAFIA:

- Micromedex.- Drug Dex 2001
- Monografía del producto
- Lahteenmaki P et al: Openrandomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. BMJ 1998, 316: 1122-6
- Farquhar CM. Mngement of dysfunctional uterine bleeding. Drugs 1992; 44,2: 578-584
- Fattore G, Lazzaro C: Pharmacoeconomics -Italian Research articles 1999; 1,1: 1-51