



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE METRELEPTINA EN EL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON LIPODISTROFIA GENERALIZADA
CONGÉNITA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2016



IETSI

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Gerencia de la Dirección de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD
4. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico Consultor Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
5. Elena de las Nieves Tapia López – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
6. Alberto Alejandro Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo asistente del Departamento de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.
7. María Churampi López – Médica Endocrinóloga asistente del Departamento de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de Metreleptina en el tratamiento de primera línea de pacientes con lipodistrofia generalizada congénita. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	GENERALIDADES	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SOBRE METRELEPTINA.....	9
III.	METODOLOGÍA.....	11
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
D.	EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA	12
IV.	RESULTADOS	13
A.	GUÍAS CLÍNICAS.....	16
B.	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA	16
C.	REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS	16
D.	ARTÍCULOS ORIGINALES	17
V.	DISCUSIÓN	22
VI.	CONCLUSIONES	24
VII.	RECOMENDACIÓN	25
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	26



ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferasa
AST	Aspartato Aminotransferasa
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ETS	Evaluación de Tecnología
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
NORD	National Organization for Rare Disorders
RS	Revisión Sistemática
SC	Subcutáneo



I. RESUMEN EJECUTIVO

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de Metreleptina para su uso en pacientes con lipodistrofia generalizada congénita dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015. (1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de Metreleptina en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Población: Paciente con diagnóstico de Lipodistrofia generalizada congénita
I	Intervención: Análogo de Leptina (Metreleptina en ampollas de 11.3mg de aplicación SC en forma diaria).
C	Comparador: No hay comparador, al no existir alternativa de tratamiento
O	Desenlaces <ul style="list-style-type: none">• Glicemia• Función hepática• Triglicéridos• Desarrollo de eventos adversos

Luego de la revisión sistemática de la literatura se concluye lo siguiente:

- La lipodistrofia congénita generalizada, o síndrome de Berardinelli-Seip, es un trastorno autosómico recesivo heterogéneo caracterizado por una carencia casi total de tejido adiposo desde el nacimiento acompañado de complicaciones metabólicas tales como diabetes mellitus, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática.
- Epidemiológicamente la lipodistrofia congénita generalizada es una enfermedad considerada muy rara. En el mundo se han reportado poco más de 250 casos de lipodistrofia congénita generalizada, distribuidos a nivel mundial.
- A la fecha, la metreleptina subcutánea a dosis diaria no cuenta con evidencia científica específica que sustente su uso como una alternativa de tratamiento eficaz y seguro para el manejo de los casos de lipodistrofia generalizada congénita. De hecho, es un medicamento que aún se encuentra en estudio, y actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos donde se otorga el medicamento como uso compasivo (uno realizado por Aegerion Pharmaceuticals, Inc., y el otro realizado por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases de los Estados Unidos).

- Con el limitado cuerpo de evidencia existente, es aún incierto si el beneficio de utilizar metreleptina como tratamiento de largo plazo, como se requiere en el caso de los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita, sobrepase su riesgo de causar efectos adversos, por lo que va a ser importante estar atentos a los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando actualmente en los Estados Unidos. Con los resultados de dichos estudios se debe re-evaluar el presente Dictamen.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de metreleptina en pacientes con Lipodistrofia generalizada congénita.
- Según las guías de práctica clínica internacionales vigentes, respecto al tratamiento de pacientes con lipodistrofia congénita generalizada, se deben seguir las recomendaciones que disminuyan del riesgo cardiovascular en estos pacientes con el uso de estatinas y dietas hipocalóricas y el manejo de la resistencia a la insulina con sensibilizadores de insulina como metformina y tiazolidonas, según disponibilidad de medicamentos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de Metreleptina para su uso en pacientes con lipodistrofia generalizada congénita que se presentan con compromiso renal dentro del sistema de EsSalud, medicamento e indicación actualmente no contemplada en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de Metreleptina en el escenario específico descrito a continuación. La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen fue la siguiente:

P	Población: Pacientes de ambos géneros con diagnóstico de lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli-Seip)
I	Intervención: Análogo de leptina (Metreleptina en ampollas de 11.3 mg de aplicación SC en forma diaria)
C	Comparador: No hay comparador, al no existir alternativa de tratamiento
O	Desenlaces: Incremento de peso por aumento del tejido celular subcutáneo y disminución de la grasa visceral (sobre todo a nivel hepático, renal y cardíaco), lo que disminuye la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y la hiperglicemia. Estos disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular, de cirrosis y diabetes. Mejora en los índices de peso y talla.

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con médicos especialistas: Dr. Alberto Teruya y Dr. Alberto Quintanilla y la médico solicitante Dra. Laura Luna. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Población: Paciente con diagnóstico de Lipodistrofia generalizada congénita
I	Intervención: Análogo de Leptina (metreleptina en ampollas de 11.3mg de aplicación SC en forma diaria).
C	Comparador: No hay comparador, al no existir alternativa de tratamiento*
O	Desenlaces ** <ul style="list-style-type: none">• Glicemia• Función hepática• Triglicéridos

Notas técnicas:

* El comparador queda abierto por cuanto la lipodistrofia generalizada congénita es una enfermedad muy rara que no tiene un tratamiento estándar definido.

** No se usa el indicador de sobrevida en lipodistrofia generalizada congénita por cuanto la sobrevida de estos pacientes es muy pobre.

B. GENERALIDADES

La lipodistrofia congénita generalizada, o síndrome de Berardinelli-Seip, es un trastorno autosómico recesivo heterogéneo caracterizado por una carencia casi total de tejido adiposo desde el nacimiento acompañado de complicaciones metabólicas tales como diabetes mellitus, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática. Existen cuatro subtipos distintos de lipodistrofia congénita generalizada: i) el tipo 1 que se asocia a mutaciones AGPAT2; ii) el tipo 2 que se asocia a mutaciones BSCL2 (o SEIPIN según la literatura); iii) el tipo 3 que se asocia con mutaciones CAV1; y, iv) el tipo 4 que se asocia a mutaciones PTRF. Los productos de estos genes juegan un rol crucial en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos, así como en la formación de gotitas de lípidos y caveolas dentro de adipocitos (1).



Epidemiológicamente la lipodistrofia congénita generalizada es una enfermedad considerada muy rara. En el mundo se han reportado poco más de 250 casos de lipodistrofia congénita generalizada, distribuidos a nivel mundial (2). Se le considera una enfermedad de distribución geográfica ubicua aunque la mayoría de casos a la fecha han sido reportados en Brasil (3, 4). En el Perú, Torres et al. reportaron en 1999 los primeros 5 casos de lipodistrofia congénita generalizada diagnosticados en el Instituto de Salud de el Niño: 1) una niña de 6 años natural de Piura que fue derivada procedente de el Callo por presentar desde los 8 meses de edad dificultad en incrementar su peso en el primer año de vida y "envejecimiento precoz"; 2) un varón de 10 años de edad, natural y procedente de Piura derivado por presentar disnea a pequeños esfuerzos, tos productiva y distensión abdominal; 3) varón de 12 años de edad (hermano del caso anterior), derivado por "progeria"; 4) varón de 6 años de edad, natural y procedente de Piura, derivado por presentar "vejez prematura" y prominencia abdominal; y, 5) un varón de 3 años de edad, natural y procedente de Piura, derivado por presentar "vejez prematura". Clínicamente estos casos se caracterizaron por: lipoatrofia generalizada, facies triangular dado por el cráneo dolicocefalo, ausencia de bola de Bichat, mentón pequeño y dientes prominentes; acantosis nigricans, prominencia muscular dada por la lipoatrofia, crecimiento corporal rápido con edad ósea avanzada y características acromegaloides (piel gruesa, pies y manos largos), "virilización" e hipertrofia del clítoris en el caso de las mujeres, e hipertrofia del pene en el caso de los varones a edad temprana (5).

Clínicamente las lipodistrofias congénitas generalizadas suelen diagnosticarse poco después del nacimiento. Cuando los pacientes son diagnosticados suelen presentar un

apetito voraz, tasas de crecimiento lineal aceleradas con una reducción significativa de la adiposidad subcutánea, asociada a diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, cirrosis, características acromegálicas, y acantosis nigricans (2). En aquellos casos con una sobrevida más larga los pacientes suelen manifestar también acompañados de miocardiopatía, retraso mental leve, edad ósea avanzada, inestabilidad de la columna cervical y debilidad muscular (6). Desde el punto de vista de la salud reproductiva las lipodistrofias congénitas generalizadas suelen afectar más a las mujeres que a los varones, las cuales suelen presentar clitoromegalia, hirsutismo, quistes ováricos y amenorrea o ciclos menstruales irregulares (7). En todos los casos, los niveles de leptina y adiponectina, ambas hormonas producidas por el tejido adiposo, son característicamente bajos (8).

Aunque la etiología de la lipodistrofia congénita generalizada a ciencia cierta se desconoce se presume que su principal causa es la incapacidad congénita para almacenar triglicéridos en el tejido adiposo lo cual conlleva a una acumulación excesiva de triglicéridos en el hígado y músculo esquelético. La hipoleptinemia profunda no hace más que agravar aún más esta alteración metabólica ya que una de sus principales manifestaciones clínicas es la inducción de un apetito voraz (9).

A la fecha no se dispone de tratamiento de elección para los casos de lipodistrofia congénita generalizada. En consecuencia los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita son primariamente manejados con un tratamiento paliativo o sintomático, que usualmente incluye: terapia convencional para hiperlipidemia y diabetes mellitus, apoyo psicológico, una dieta baja en grasa, aumento de la actividad física y, en algunos casos específicos, cirugía estética (10). Dicho esto, hace poco menos de cinco años se viene postulando que los pacientes con lipodistrofia congénita generalizada pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo con análogos de leptina y con ello mejorar las complicaciones metabólicas de su enfermedad con resultados relativamente promisorios a la fecha (11).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SOBRE METRELEPTINA

El fármaco Metreleptina es un análogo de leptina humana recombinante no glicosilado de 16.15 kDa que difiere de su homólogo endógeno por una metionina en el extremo amino terminal (12). El principio farmacológico fue desarrollado originalmente por Amgen Inc. (EE.UU.) para el tratamiento de pacientes con obesidad. Aunque luego una serie de ensayos clínicos fueron financiados por los Instituto Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos para investigar su utilidad en el manejo de los pacientes con lipodistrofia. Desde el año 2000 su uso en estos casos fue aprobado bajo la modalidad de "tratamiento por compasión". Luego de que Amgen Inc. obtuviera la licencia para comercializar Metreleptina el año 2006 la patente de la droga fue comprada por *Amylin Pharmaceuticals, LLC*, quienes consiguieron que la droga fuera aprobada por primera vez para el tratamiento de las lipodistrofia generalizada en Japón el 25 de marzo de

2013 (13). Un año más tarde, específicamente el 25 de febrero de 2014 conseguirían la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para comercializar dicho fármaco como una alternativa de tratamiento para tratar los trastornos metabólicos severos secundarios en los casos de lipodistrofias generalizadas (14). Si bien, la droga fue comercializada como Myalept® (inyectable de administración subcutánea) por *Amylin Pharmaceuticals, LLC*, y *AstraZeneca*, los derechos para desarrollar, fabricar y comercializar Myalept® fueron recientemente adquiridos por *Aegerion Pharmaceuticals* en noviembre de 2014 (15).

En el Perú, actualmente el medicamento Metreleptina no cuenta con registro sanitario emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud¹.



¹ Consulta realizada en enero del 2016, a través de <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Ha sido registrado como el producto de una consultoría comisionada según consta en la Orden de Servicios y Términos de referencia correspondientes. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas:

- Medline/Pubmed
- Embase
- Scopus
- Web of Science
- Trip Database
- The Cochrane Library
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- The National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- The National Organization for Rare Disorders (NORD) de los Estados Unidos

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en PubMed/Medline:

(((((lipodystrophy, congenital generalized[MeSH Terms]) OR lipodystrophy) OR congenital lipodystrophy) OR generalized Lipodystrophy) OR generalized Lipodystrophies) AND (((("metreleptin" [Supplementary Concept]) OR Myalept) OR n-methionylleptin)

Que equivale a la siguiente "search query" en esa misma base de datos:

((lipodystrophy, congenital generalized[MeSH Terms]) OR (lipodystrophy, congenital generalized, type 1[MeSH Terms]) OR (lipodystrophy, congenital generalized, type 2[MeSH Terms]) OR (lipodystrophy) OR (Lipodystrophies) OR (Generalized Lipodystrophy) OR (Generalized Lipodystrophies) OR (Lipodystrophies, Generalized) OR (Lipodystrophy, Generalized) OR (Berardinelli-Seip Syndrome) OR (Berardinelli Seip Syndrome) OR (Syndrome, Berardinelli-Seip) OR (Syndrome, Berardinelli Seip) OR (Syndrome, Berardinelli) OR (Berardinelli Syndrome) OR (Seip Syndrome) OR (Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy) OR (Berardinelli Seip Congenital Lipodystrophy) OR (Lipodystrophy, Berardinelli-Seip Congenital) OR (Lipodystrophy, Berardinelli Seip Congenital)) AND (metreleptin[Supplementary Concept] OR metreleptin OR Myalept OR n-methionylleptin)



En el caso de las bases de datos Embase, Scopus, Web of Science y Trip Database los términos de búsqueda fueron los mismos aunque adaptados a las limitaciones de sus motores de búsqueda. En el caso de la biblioteca Cochrane la búsqueda fue limitada a encontrar sólo revisiones sistemáticas dado que esta es la principal fortaleza de esta base de datos. En el caso de las bases de datos NICE, NCG y NORD se utilizó una estrategia de búsqueda más comprensiva (“lipodystrophy” AND “Metreleptin”) dado que en estas bases lo que se buscó primariamente era la disponibilidad de guía de práctica clínica relevantes para nuestra pregunta PICO. Finalmente es importante destacar que dado la rareza de las lipodistrofias generalizadas congénitas y lo escaso de las evidencias disponibles todas las búsquedas fueron realizadas sin ningún tipo de filtro (llámese por idioma, temporalidad, MESH major topic, etc.) pero sí se optó por limitar el análisis a artículos originales, revisiones sistemáticas (aunque no se encontró ninguna) y guías clínicas. En todos los casos cada referencia analizada fue revisada en su integridad.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

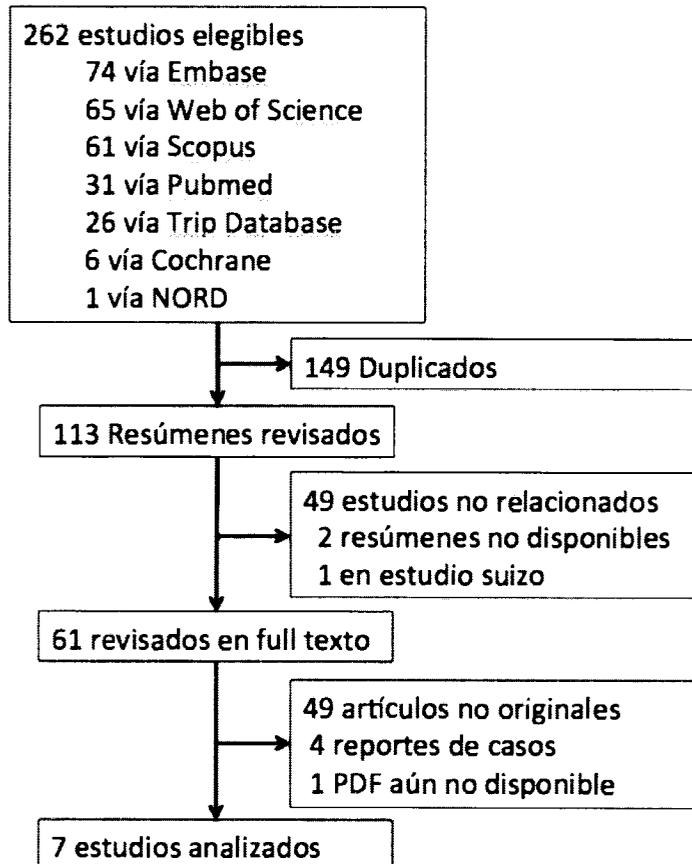
Dado lo raro de la enfermedad y la relativa escasez de literatura de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas, a priori se optó por ampliar la búsqueda a todo tipo de evidencia disponible publicada en revistas revisadas por pares indizadas en las bases de datos previamente listadas en cualquier idioma sin restricción de tiempo. Los textos fueron revisados en forma completa para determinar su elegibilidad final.

D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SINTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes. Finalmente es importante precisar que al revisar las evidencias disponibles se optó por no aplicar el meta-análisis u otra técnica estadística similar pues la evidencia disponible era sumamente escasa debido a lo raro de la enfermedad.

IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra la selección de la literatura



En resumen luego de revisar un total de 262 documentos resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 61 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo 7 fueron finalmente seleccionados para nuestro análisis toda vez que constituían estudios originales que resumían la poca evidencia sobre la eficacia del tratamiento con Metreleptina en pacientes con lipodistrofia generalizada congénita (Tabla 2).

Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
PubMed	Artículos originales, series de casos	31	15	10	21 artículos fueron excluidos por tratarse de artículos de revisión no sistemáticos, reportes de caso o enfocarse en otros tipos de lipodistrofias.
Scopus	Artículos originales, series de casos	61	40	27	34 estudios fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados, revisiones, series de caso o enfocarse en otros tipo de lipodistrofias
Web of Science	Artículos originales, series de casos	65	31	9	22 estudios fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados, revisiones, series de caso o enfocarse en otros tipo de lipodistrofias
Trip Database	Artículos originales, series de casos	26	9	0	9 estudios fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados
Cochrane Library	Artículos originales, series de casos	6	1	1	5 estudios fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados
Embase	Artículos originales, series de casos	58	16	13	3 estudios fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados
NORD	Guía de práctica clínica	1	1	1	Fue la única guía encontrada.

A continuación describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finamente seleccionados

Documento identificado	Número de participantes con lipodistrofia generalizada congénita	Enrola sólo pacientes con lipodistrofia generalizada congénita	Seguimiento mayor a 1 año	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos
Ref. 16	39	No	Sí	Glicemia en ayunas HbA1c Colesterol total Colesterol HDL Triglicéridos	Sí (pero ninguno directamente asociado al tratamiento)
Ref. 17	42	No	Sí	HbA1c Triglicéridos ALT AST	No (no los evalúa)
Ref. 18	28	No	Sí	HbA1c Triglicéridos Dosis de insulina	Sí (muestra evidencia de eventos adversos diversos)
Ref. 19	13	No	Sí	HbA1c Triglicéridos Colesterol total	No (no los evalúa)
Ref. 20	8	No	Sí	HbA1c Triglicéridos ALT AST	No (no los evalúa)
Ref. 21	5	No	Sí	Glicemia en ayunas Triglicéridos Excreción albúmina	No (no los evalúa)
Ref. 22	5	No	Sí	HbA1c Triglicéridos Colesterol LDL Colesterol total	No (no los evalúa)

*Es decir, que reciben Metreleptina como parte del tratamiento de primera línea. No para recidivas o recaídas.

**Es decir, que reciben Metreleptina como parte de un esquema combinado similar a alguno de los referidos en la pregunta PICO

A continuación presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

A. GUÍAS CLÍNICAS

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos de NICE, NGC, CADTH, sólo se encontró una guía de práctica clínica disponible la cual fue elaborada por la *National Organization for Rare Disorders* (NORD) de los Estados Unidos el año 2012. Esta ausencia de guías puede explicarse en gran medida porque: uno, la lipodistrofia generalizada congénita es una enfermedad rara; y dos, porque no se dispone de literatura suficiente para la elaboración de una guía de práctica clínica específica para esta enfermedad.

The NORD physician's guide to lipodystrophy disorders (16). Esta guía aunque fue publicada el año 2012, dos años antes de que la FDA aprobara la Metreleptina como alternativa de tratamiento para las complicaciones metabólicas de la lipodistrofia generalizada, ya consideraba de que si bien los efectos de las terapias de reemplazo con análogos de leptina (tipo Metreleptina) pueden ser significativos en los pacientes con lipodistrofias en general en el caso de los pacientes con hipoleptinemia marcada sí ha sido asociada a mejores controles de la diabetes, esteatosis hepática, e hipertrigliceridemia que caracterizan a este tipo de pacientes. Lamentablemente por tratarse de una guía publicada mucho antes de la publicación de casi la totalidad de las evidencias revisadas en este documento su relevancia para responder a nuestra pregunta PICO es mínima. De hecho en la bibliografía que utiliza esta guía para establecer sus recomendaciones sólo se listan cuatro estudios en los cuales se evaluó los efectos terapéuticos de Metreleptina. Dos de estos estudios fueron realizados en pacientes con lipodistrofia parcial congénita (17, 18), mientras que los otros dos se enfocaron en otros aspectos tales como la respuesta inflamatoria (19) o el metabolismo óseo (20), más no en la eficacia terapéutica propiamente dicha.

B. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnología sanitarias no se encontró ninguna que respondiera directamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen en las bases de datos revisadas

C. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

En nuestra revisión si bien se encontraron una cantidad relativamente grande de artículos de revisión relacionados no se encontró ninguna revisión sistemática o meta-análisis directamente relacionado con la pregunta PICO de interés de este dictamen en las bases de datos revisadas.

D. ARTÍCULOS ORIGINALES

Luego de la búsqueda y exclusión, hemos incluido 7 artículos originales que incluyen una evaluación del efecto terapéutico de Metreleptina, las cuales detallamos y resumimos a continuación:

Diker-Cohen et al, 2015 (21). Este ensayo clínico no controlado, responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen, describiendo el efecto terapéutico a largo plazo del uso de Metreleptina en una cohorte de 39 casos de lipodistrofia generalizada congénita y 16 casos de lipodistrofia generalizada adquirida, todos enrolados por tener niveles séricos de leptina bajos (<8ng/dL en varones y <12ng/dL en mujeres). En general, en todos los pacientes con lipodistrofia generalizada (congénita y adquirida) estos investigadores reportaron que el uso de Metreleptina permitió a estos pacientes alcanzar reducciones sostenidas y significativas ($p < 0.05$) en cada uno de los siguientes marcadores séricos, a los 6 meses (vs. basal) y 12 meses (vs. basal), respectivamente: glicemia en ayunas (de 180 ± 80 [media \pm desviación estándar] a 124 ± 50 , y de ahí a 121 ± 60 mg/dL), hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) (de $8.4\% \pm 2.3\%$ a $6.6\% \pm 1.7\%$ y de ahí a $6.4\% \pm 1.5\%$), colesterol total (de 214 ± 110 a 146 ± 58 , y de ahí a 146 ± 38 mg/dL) y triglicéridos (de 467 ± 647 [mediana \pm rango intercuartílico] a 198 ± 161 y de ahí a 180 ± 206 mg/dL). Durante los 12 meses del tratamiento en este estudio se reportaron 275 eventos adversos pero ninguno fue directamente juzgado como secundario al tratamiento con metreleptina. Estos afectaron a no menos del 5% de los casos, siendo los eventos adversos más frecuentes los eventos de tipo gastrointestinal (38%), musculoesquelético (22%) y de tipo infeccioso (15%). En este estudio los investigadores no evaluaron el efecto del tratamiento en términos de perfil hepático.

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para la pregunta PICO de interés de este Dictamen es importante reconocer tres cosas: 1) Que a pesar de que este artículo analiza una de las series de casos de lipodistrofia generalizada congénita más grandes reportadas a la fecha ($n = 39$), el estudio fue no controlado y la muestra fue sesgada para analizar sólo casos con hipoleptinemia confirmada por laboratorio (no mencionan cuántos casos fueron excluidos del análisis según este criterio); 2) Este estudio fue financiado por el laboratorio que tiene la patente para comercializar Metreleptina sin declarar este conflicto de interés; y, 3) que a pesar de que la mayoría de casos investigados (39/55) son casos de lipodistrofia generalizada congénita los investigadores se inhibieron de reportar la eficacia y seguridad atribuible a Metreleptina sólo en estos casos, lo cual siembra la duda de si realizando el mismo análisis sólo en estos casos se pueden llegar a las mismas conclusiones. Por todo esto, si bien esta evidencia da cuenta de la relativa eficacia y seguridad del uso Metreleptina en los casos de pacientes con lipodistrofia generalizada su validez interna es limitada y en general queda la duda de cuál es su eficacia y seguridad específicamente en los casos de lipodistrofia generalizada congénita específicamente.

Chan et al, 2011 (22). Este ensayo clínico no controlado, presenta evidencia relevante para la pregunta PICO de interés de este dictamen describiendo el efecto terapéutico al largo plazo (3 años) del uso de Metreleptina en una cohorte de 55 pacientes con lipodistrofia (23 casos de lipodistrofia generalizada congénita, 14 de lipodistrofia familiar parcial, 13 de lipodistrofia generalizada adquirida y 5 de lipodistrofia parcial adquirida. Estos investigadores reportaron que el uso de Metreleptina permitió a estos pacientes con lipodistrofia alcanzar reducciones sostenidas y significativas en cada uno de los siguientes marcadores séricos, a los 3 años de seguimiento: HbA_{1c} (-2.1% ± 0.5% [media ± desviación estándar]; IC95% [Intervalo de confianza al 95%]: -3.2% a -1.1%); triglicéridos (-35.4% ± 13.7%; IC95%: -64.1% a -6.7%); Alanina Aminotransferasa (ALT) (-92 ± 35 U/L; IC95%: -174 a -11); y Aspartato Aminotransferasa (AST) (-33 ± 14 U/L; IC95%: -62 a -3). Adicionalmente, de acuerdo al análisis de intención a tratar (n =55) el tratamiento con Metreleptina se asoció a los 3 años del tratamiento con reducciones significativas tanto en los niveles de colesterol LDL (-64.3 ± 18.6 mg/dL; IC95%: -105.8 a -22.8 mg/dL) y colesterol total (-105.8 ± 35.7 mg/dL; IC95%: -180.9 a -30.7 mg/dL).

Ahora con respecto a la relevancia de este estudio de acuerdo a nuestra pregunta PICO se decidió incluir el mismo por cuando se trata de uno de los pocos estudios que han evaluado el uso de Metreleptina al largo plazo y es uno de los pocos que reportan la eficacia de Metreleptina en términos de enzimas hepáticas. Lamentablemente, al igual que en el estudio anterior el tamaño de muestra es pequeño (notar la gran amplitud de los intervalos de confianza), los investigadores fueron financiados por el laboratorio dueño de la patente del medicamento y sus hallazgos fueron reportados de manera general inhibiéndose de realizar un análisis diferenciado de la eficacia y seguridad del uso de Metreleptina en los casos de lipodistrofia generalizada congénita.

Brown et al, 2013 (23). En ensayo clínico no controlado, responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen describiendo el efecto terapéutico al mediano plazo (1 año) del uso de Metreleptina en una cohorte de 28 casos de lipodistrofia generalizada congénita y 40 casos de otras formas de lipodistrofia. Según estos investigadores el uso de Metreleptina permitió hasta un 74% de los pacientes con lipodistrofia y HbA_{1c} >7% (38/68 pacientes) alcanzar disminuciones de sus niveles basales superiores al 1%, incluyendo un 40% de los cuales que alcanzaron la meta terapéutica de alcanzar niveles de HbA_{1c} ≤7%. De la misma manera, entre los 41 pacientes con niveles basales de triglicéridos >200 mg/dL, un 54% alcanzó una disminución de ≥50% con respecto a sus niveles basales (1088 ± 2202 mg/dL) mientras que un 34% alcanzaron la meta terapéutica de ≤200 mg/dL. Entre los 26 pacientes que utilizaban insulina, la dosis media basal disminuyó de 300 U/d a 75 U/d o menos, incluyendo 8 pacientes a quienes se les suspendió la insulina (a partir de una dosis mediana basal de 525 U/d). En cuanto a los eventos adversos más frecuentes se reportó: fatiga (10.9%), hipoglucemia (9.4%), pérdida de peso (7.8%), y alopecia (6.3%). En este estudio no se reportaron la eficacia de Metreleptina en términos de enzimas hepáticas.

Ahora con respecto a la relevancia de este estudio considerando la pregunta PICO de interés de este dictamen, se decidió incluir el mismo porque en él se describen los hallazgos al primer año del estudio que luego fue publicado por Chan et al. (22). Lamentablemente, al igual que los estudios anteriores este estudio fue financiado por la industria (en este caso por el laboratorio dueño actualmente de la patente de la droga) y tampoco describe el efecto diferenciado de Metreleptina en los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita más sí los efectos de la misma en los pacientes con lipodistrofias en general.

Chong et al, 2010 (24). Este ensayo clínico no controlado responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen describiendo el efecto terapéutico al mediano plazo del uso de Metreleptina en una cohorte de 20 casos de lipodistrofia generalizada congénita (13 con mutación del gen AGPAT y 7 del gen SEIPIN o BSCL2), 11 con lipodistrofia parcial congénita (9 con mutación del gen LMNA y 2 del gen PPAR) y 16 casos de otras formas de lipodistrofias (12 adquiridas y 4 de subtipo desconocido). Según los investigadores el uso de Metreleptina (0.08-0.12 mg/kg/d) permitió a 35 de estos 47 pacientes, específicamente a aquellos que completaron el seguimiento a los 12 meses, reducir sus niveles séricos de triglicéridos de 10.2 ± 2.7 mmol/L a 4.2 ± 0.9 mmol/L ($p = 0.008$), colesterol total de 6.0 ± 0.5 mmol/L a 4.3 ± 0.2 mmol/L ($p < 0.001$) y sus niveles de HbA_{1c} de $8.4 \pm 0.3\%$ a $6.9 \pm 0.3\%$ ($p < 0.001$). Ahora bien, a diferencia de los estudios anteriores, en este estudio sí se reportaron algunos resultados específicos para los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita. Primero, que los niveles de leptina tanto de las lipodistrofias generalizadas congénitas (1.81 ± 0.50 µg/L para el subtipo AGPAT y 0.68 ± 0.13 µg/L para el subtipo BSCL2) como en las lipodistrofia adquiridas (1.31 ± 0.28 µg/L) es significativamente ($p < 0.05$) inferior al de las lipodistrofia generalizada parciales (4.62 ± 0.79 µg/L para el subtipo LMNA y 5.87 ± 2.14 µg/L para el subtipo PPAR). Y segundo que la eficacia de Metreleptina tanto en términos de reducción de la HbA_{1c} como de los niveles séricos de triglicéridos varía según el subtipo de lipodistrofia. En este estudio los investigadores reportaron que si bien se observó que la mayorías de los casos de lipodistrofia generalizada congénita presentaron una reducción de sus niveles basales de HbA_{1c} y triglicéridos la magnitud de esta reducción fue mucho más pronunciada en los subtipos AGPAT (11 de los 12 pacientes que completaron el tratamiento presentaron reducciones marcadas) que en el subtipo SEIPIN (4 de los 5 pacientes que completaron el tratamiento presentaron reducción moderadas), notándose gráficamente que mientras más altos los niveles basales mayor el efecto reductor atribuible Metreleptina. Por el contrario, cuando los niveles basales de HbA_{1c} y triglicéridos son relativamente bajos la eficacia del tratamiento no sólo es mínima sino que incluso puede contribuir al incremento de los niveles basales. Adicionalmente, en función a los resultados de este estudio queda claro que la eficacia de Metreleptina para reducir los niveles de HbA_{1c} y triglicéridos es mucho mayor en los casos de lipodistrofias adquiridas que en los casos de lipodistrofias congénitas. En este estudio no se evaluó la eficacia de Metreleptina en términos de enzimas hepáticas.



Ahora con respecto a la relevancia de este estudio considerando nuestra pregunta PICO, a diferencia de los estudios anteriores, en este estudio independiente (que fue financiado por los NIH) sí se reportaron resultados específicos de los casos de lipodistrofia generalizada congénita, encontrándose que la eficacia de Metreleptina varía según el tipo de lipodistrofia, el subtipo de lipodistrofia generalizada congénita y según los niveles basales. Con ello no sólo se refuerza la gran importancia que tiene realizar un análisis diferenciado de los subtipos de lipodistrofia generalizada congénita sino que se sugiere que los niveles de hipoleptinemia varían según el tipo de mutación específico para cada caso y, en consecuencia, se entiende por qué cada subtipo de lipodistrofia generalizada congénita responde distinto al tratamiento de reemplazo con análogos de leptina tipo Metreleptina.

Araujo-Villar et al, 2015 (25). Este reporte de casos, responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen describiendo el efecto terapéutico al mediano plazo del uso de Metreleptina en una cohorte de 8 casos de lipodistrofia generalizada congénita y 1 caso de lipodistrofia familiar parcial. En este estudio, todos los casos recibieron dosis de Metreleptina de entre 0.05 y 0.24 mg/kg/día (mediana: 0.08 mg/kg/día) por un periodo entre 9 meses y 5 años 9 meses (mediana: 3 años). En promedio, la terapia con Metreleptina permitió a estos pacientes mejorar significativamente su control metabólico, consiguiendo disminuir sus niveles de HbA_{1c} de 11.8% a 6.7% ($p < 0,05$). Asimismo estos pacientes experimentaron una reducción promedio del 76% en sus niveles de triglicéridos, del 74% en sus niveles de AST y del 61% en sus niveles de ALT.

Ahora con respecto a la relevancia de este estudio de acuerdo a la pregunta PICO de interés de este dictamen, al igual que en los estudios anteriores, la muestra es muy pequeña para sacar mayores conclusiones lejos de recalcar la importancia de realizar un análisis diferenciado de los casos de lipodistrofia generalizada congénita. Cabe mencionar que los autores de este estudio sí declararon conflictos de interés ya que el estudio fue financiado por el laboratorio que produce Metreleptina y el primer autor trabajaba para Bristol-Myers-Squibb

Ebihara et al, 2007 (26) Este reporte de casos, responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen describiendo el efecto terapéutico al corto y largo plazo del uso de Metreleptina (en la forma de leptina humana metionil recombinante [r-metHuLeptin] tal como fue originalmente producida por Amgen INC) en una cohorte de 5 casos de lipodistrofia generalizada congénita y 2 casos de lipodistrofia generalizada adquirida. En el mismo, los varones recibieron 0.02 mg/kg/d, las niñas 0.03 mg/kg/d y las mujeres 0.04 mg/kg/d, distribuidas en dos dosis diarias, mejorando dramáticamente a la semana de haber iniciado el tratamiento tanto sus niveles séricos de glicemia en ayunas (172 ± 20 a 120 ± 12 mg/dL, $p < 0.05$) como de triglicéridos (700 ± 272 a 260 ± 98 mg/dL, $p < 0.05$). Mientras que entre los 18 y 36 meses de seguimiento los pacientes mostraron una mejoría en su control metabólico representado en niveles aceptables de glicemia y lípidos en sangre a lo largo del seguimiento, con una reducción de la excreción urinaria de albúmina, lo que según estos investigadores sugiere que la terapia a largo plazo

puede ayudar a reducir las complicaciones crónicas. Cabe precisar que en este estudio no se reportaron los intervalos de confianza de los estimados y no se analizó el efecto de Metreleptina en los niveles de enzimas hepáticas.

Ahora en cuanto a la relevancia de este estudio con respecto a nuestra pregunta PICO, a pesar de tratarse de un estudio independiente, la muestra del estudio es muy pequeña y la validez del mismo muy limitada para sacar mayores conclusiones.

Muniyappa et al, 2014 (27). Este reporte de casos, describe el efecto terapéutico al corto y largo plazo del uso de Metreleptina en una cohorte de 5 casos de lipodistrofia generalizada congénita y 2 casos de lipodistrofia generalizada adquirida. En el mismo a la semana de tratamiento los pacientes mejoraron sus niveles de HbA_{1c} de $7.2 \pm 1.6\%$ a $6.5 \pm 1.3\%$ ($p=0.02$), colesterol total de 5.1 ± 1.4 mmol/L a 4.0 ± 1.6 mmol/L ($p=0.003$), LDL de 2.6 ± 0.7 mmol/L a 2.1 ± 1.2 mmol/L ($p=0.02$), triglicéridos (2.0 ± 3.2 a 2.2 ± 1.7 mmol/L ($p=0.04$)). En este estudio los investigadores hacen incidencia en la ausencia de impacto en la función de las células beta en los pacientes que completaron 16-20 semanas de tratamiento. Cabe precisar que en este estudio no se reportaron los intervalos de confianza de los estimados y no se analizó el efecto de Metreleptina en los niveles de enzimas hepáticas.

Ahora con respecto a la relevancia de este estudio considerando nuestra pregunta PICO, al igual que en el estudio anterior, la muestra del estudio es muy pequeña y la validez del mismo muy limitada para sacar mayores conclusiones.



V. DISCUSIÓN

Este informe da cuenta de la escasa evidencia disponible para responder a la pregunta de cuál es la eficacia y seguridad del uso de metreleptina como tratamiento para pacientes diagnosticados con lipodistrofia generalizada congénita. La poca evidencia disponible sugiere que si bien metreleptina (subcutánea a dosis diarias ajustadas según el peso del paciente) puede representar una alternativa eficaz, al corto y mediano plazo, en algunos casos de lipodistrofias en general, este beneficio parece restringirse a aquellos casos con niveles moderados o severos de hipoleptinemia y no es necesariamente extrapolable a todos los subtipos de lipodistrofias. De hecho, aún en los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita con hipoleptinemia confirmada, el beneficio que ofrece metreleptina se restringe a una mejora moderada de sus niveles de glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol total y triglicéridos. Lamentablemente, la evidencia disponible que respalde la seguridad del uso de metreleptina al largo plazo es escasa o nula. De hecho, a la fecha se disponen de reportes que dan cuenta de que su uso de manera continua hasta por 12 meses se asocia a una gran variedad de efectos adversos, entre los que destacan fatiga, hipoglucemia, pérdida de peso, y alopecia. Debido a todo ello, al menos con los estudios que se han realizado a la fecha (noviembre 2015), no se dispone de evidencia suficiente para recomendar metreleptina como tratamiento eficaz y seguro para su uso como tratamiento de primera línea para los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita.



Es importante destacar que no existe ningún ensayo clínico disponible a la fecha controlado con placebo (a falta de un tratamiento estándar) que haya evaluado la eficacia de metreleptina en el tratamiento de pacientes con lipodistrofia generalizada congénita. Lo que sí exist es una cantidad considerable de revisiones temáticas y actualizaciones periódicas de la literatura que sin llegar a ser revisiones sistemáticas propiamente dichas coinciden en recomendar, a falta de una terapia mejor, el uso de metreleptina como parte del arsenal terapéutico disponible para manejar a los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita. Todo ello, claro está, luego de recomendar que se realicen estudios más exhaustivos sobre el tema. Mención aparte merece el hecho de que debido a que se trata de una enfermedad rara, más que ensayos clínicos aleatorizados ya terminados, lo que sí se encuentran registrados en el portal ClinicalTrials.gov son una serie de estudios aprobados para administrar metreleptina como un tratamiento compasivo en los casos de lipodistrofia generalizada congénita (28, 29). En estos estudios, el paciente recibe tratamiento con la metreleptina como participante del ensayo clínico, lo que significa que no hay gasto hecho por el paciente y que todos sus datos clínicos son registrados para luego ser analizados en conjunto con los datos de otros participantes y así seguir construyendo el cuerpo de evidencia sobre el efecto de este tratamiento.

La única guía de práctica clínica disponible (16) como referencia para el manejo de pacientes con lipodistrofia generalizada congénita se encuentra desactualizada por lo que a falta de mayor y mejores evidencias lo más correcto es ofrecer a cada caso un

manejo individualizado e integral, reservando las terapias con análogos de leptina para aquellos casos con hipoleptinemia marcada toda vez que estos pacientes son los que a ciencia cierta pueden beneficiarse más de los beneficios que ofrece la metreleptina.

Respecto a la seguridad del uso diario de la metreleptina subcutánea en la totalidad de estudios revisados no se han encontrado evidencias de eventos adversos severos con el uso de metreleptina al largo plazo que puedan comprometer el balance riesgo beneficio a favor del uso de este tratamiento en pacientes con lipodistrofia generalizada congénita. Sin embargo, es importante considerar que la muestra aún es muy pequeña para poder ser categóricos al respecto. De hecho, sólo tomando en cuenta lo reportado Brown et al. (23), quienes reportaron que el uso de metreleptina se asoció con una incidencia de eventos adversos (tales como fatiga, hipoglucemia, pérdida de peso y alopecia) no menor al 5% en los pacientes que completaron un año de tratamiento, podría considerarse suficiente para considerar que el uso de prolongado de metreleptina no es predominantemente inocuo.

Ahora bien, esta revisión sistemática no se encuentra exenta de limitaciones. Entre las más importantes debemos mencionar que en nuestra revisión si bien incluye el análisis de la mayoría de los casos de lipodistrofia generalizada congénita reportados en la literatura (132/~250) es muy probable que exista un sub reporte importante de la cantidad real de casos de lipodistrofia generalizada congénita existentes. De la misma manera, es muy probable que cuando empiecen a reportarse los primeros resultados de los ensayos clínicos que se encuentran actualmente en ejecución estos cambien lo poco que se conoce de la eficacia y seguridad de la Metreleptina. Por lo mismo, es altamente recomendable que esta revisión se actualice periódicamente, de manera recomendable, cada 2 años. Independientemente de ello, esto no disminuye el valor actual de la presente revisión, la cual resume la mejor evidencia disponible a la fecha. Finalmente, es importante reconocer que sólo un revisor independiente ejecutó la revisión y selección de artículos.

En resumen, a la fecha la metreleptina subcutánea a dosis diaria no cuenta con evidencia científica específica que sustente su uso como una alternativa de tratamiento eficaz y segura para el manejo de los casos de lipodistrofia generalizada congénita. De hecho, es un medicamento que aún se encuentra en estudio, y actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos donde se otorga el medicamento como uso compasivo. Así, debido a que el balance entre el riesgo de causar efectos adversos y su eficacia es muy incierto, se debe esperar a re-evaluar la evidencia que resulte de los dos ensayos clínicos que se encuentran aún realizándose.



VI. CONCLUSIONES

- La lipodistrofia congénita generalizada, o síndrome de Berardinelli-Seip, es un trastorno autosómico recesivo heterogéneo caracterizado por una carencia casi total de tejido adiposo desde el nacimiento acompañado de complicaciones metabólicas tales como diabetes mellitus, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática.
- Epidemiológicamente la lipodistrofia congénita generalizada es una enfermedad considerada muy rara. En el mundo se han reportado poco más de 250 casos de lipodistrofia congénita generalizada, distribuidos a nivel mundial.
- A la fecha, la metreleptina subcutánea a dosis diaria no cuenta con evidencia científica específica que sustente su uso como una alternativa de tratamiento eficaz y segura para el manejo de los casos de lipodistrofia generalizada congénita. De hecho, es un medicamento que aún se encuentra en estudio, y actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos donde se otorga el medicamento como uso compasivo (uno realizado por Aegerion Pharmaceuticals, Inc., y el otro realizado por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases de los Estados Unidos).
- Con el limitado cuerpo de evidencia existente, es aún incierto si el beneficio de utilizar metreleptina como tratamiento de largo plazo, como se requiere en el caso de los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita, sobrepasa su riesgo de causar efectos adversos, por lo que va a ser importante estar atentos a los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando actualmente en los Estados Unidos. Con los resultados de dichos estudios se debe re-evaluar el presente Dictamen.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de metreleptina en pacientes con Lipodistrofia generalizada congénita.



VII. RECOMENDACIÓN

Seguir las recomendaciones vigentes de las guías de práctica clínica internacionales respecto al tratamiento de pacientes con lipodistrofia congénita generalizada, las cuales incluyen la disminución del riesgo cardiovascular con el uso de estatinas y dietas hipocalóricas y el manejo de la resistencia a la insulina con sensibilizadores de insulina como metformina y tiazolidonas, según disponibilidad de medicamentos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. *Nature reviews Endocrinology*. 2015;11(9):522-34.
2. Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):305-31.
3. Gomes KB, Fernandes AP, Ferreira AC, Pardini H, Garg A, Magre J, et al. Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate geographical regions of Brazil. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(1):357-61.
4. Gomes KB, Pardini VC, Ferreira AC, Fonseca CG, Fernandes AP. Founder effect of the 669insA mutation in BSCL2 gene causing Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in a cluster from Brazil. *Ann Hum Genet*. 2007;71(Pt 6):729-34.
5. Torres R, Ballona R, Caytano M. Síndrome de Seip Berardinelli: Reporte de 5 casos en el Instituto de Salud del Niño (ISN). *Folia Dermatol (Perú)*. 1999;10(1):43-7.
6. Simha V, Agarwal AK, Aronin PA, Iannaccone ST, Garg A. Novel subtype of congenital generalized lipodystrophy associated with muscular weakness and cervical spine instability. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(18):2318-26.
7. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1220-34.
8. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):2395.
9. Wee K, Yang W, Sugii S, Han W. Towards a mechanistic understanding of lipodystrophy and seipin functions. *Biosci Rep*. 2014;34(5).
10. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(3):137-50.
11. Amarnath SL, Kamineni S, Neidert A, Kalagara Y, Uhley V, Chan JL, et al. Metreleptin for treatment of diabetes mellitus and/or hypertriglyceridemia associated with lipodystrophy: Translation from clinical trials to clinical endocrinology practice. *Endocr Rev*. 2011;32(3).
12. Cohen SL, Halaas JL, Friedman JM, Chait BT, Bennett L, Chang D, et al. Human leptin characterization. *Nature*. 1996;382(6592):589.
13. Chou K, Perry CM. Metreleptin: first global approval. *Drugs*. 2013;73(9):989-97.
14. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(1):59-68.



15. Aegerion Pharmaceuticals Acquires Myalept from AstraZeneca. [press release]. Aegerion Pharmaceuticals I, ed.2014.
16. The physician's guide to lipodystrophy disorders. Danbury: National Organization for Rare Disorders (NORD), 2012.
17. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(3):785-92.
18. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2007;56(4):508-16.
19. Oral EA, Javor ED, Ding L, Uzel G, Cochran EK, Young JR, et al. Leptin replacement therapy modulates circulating lymphocyte subsets and cytokine responsiveness in severe lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(2):621-8.
20. Simha V, Zerwekh JE, Sakhaee K, Garg A. Effect of subcutaneous leptin replacement therapy on bone metabolism in patients with generalized lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11):4942-5.
21. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(5):1802-10.
22. Chan J, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weyer C, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocrine Practice*. 2011;17(6):922-32.
23. Brown RJ, Lutz K, Cochran E, Pratt J, Miller S, Blase E, et al. Metreleptin treatment for metabolic abnormalities associated with lipodystrophy: Achieving A1C and triglyceride targets. *Endocr Rev*. 2013;34(3).
24. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*. 2010;53(1):27-35.
25. Araujo-Vilar D, Sanchez-Iglesias S, Guillin-Amarelle C, Castro A, Lage M, Pazos M, et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Endocrine*. 2015;49(1):139-47.
26. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):532-41.



27. Muniyappa R, Brown RJ, Mari A, Joseph J, Warren MA, Cochran EK, et al. Effects of leptin replacement therapy on pancreatic β -cell function in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1101-7.
28. Brown R. Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02262832?term=metreleptin&rank=10>.
29. Tsai K. Post authorisation safety registry for US patients with generalised lipodystrophy treated with Metreleptin2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325674?term=metreleptin&rank=5>.

