

USO DE METRELEPTINA EN SINDROMES LIPODISTROFICOS Y OBESIDAD POR DEFICIENCIA DE LEPTINA

Evaluación Rápida de Tecnología
Versión 1. Agosto, 2025



PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN PARA LAS
DECISIONES EN SALUD

Grupo desarrollador

Equipo Temático

Sandra Roa Rodríguez
Esp. Endocrinología Pediátrica
EPS Sanitas

Dora Cilia Romero
Epidemiología. Salud Publica. Esp.
Gestora Nacional Enfermedades Huérfanas
Grupo Gestión del Riesgo en Salud
EPS Sanitas

Hebert James Bernal Castro
MD. Gestión Farmacológica
Grupo Gestión del Riesgo en Salud
EPS Sanitas

Juan Javier López Rivera
Genetista. Esp.
Colsanitas

Estefanía Pinzón
Esp. Endocrinología Pediátrica
Colsanitas (Adscrita

Equipo Metodológico

Nicolás Rozo Agudelo
Epidemiólogo Clínico
Centro de Evidencia, Investigación e
Innovación para las Decisiones-IGEC
Presidencia de Salud e Innovación

Ricardo Andrés Galeano Picón
Interno Especial
Fundación Universitaria Sanitas

Kelly Rocío Chacón Acevedo
Epidemiología. MSc.
Director
Centro de Evidencia, Investigación e
Innovación para las Decisiones-IGEC
Presidencia de Salud e Innovación

Nancy Yomayusa González
Esp Medicina Interna, Nefrología y
Trasplante
Vicepresidente de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación

Andrea Castillo Niuman
Médica Epidemióloga MSc. Bioética
Dirección Gestión del Conocimiento
Vicepresidencia de Riesgo en Salud
EPS Sanitas

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Instituto Global de Excelencia Clínica, Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Uso de Metreleptina en Síndromes Lipodistroficos y obesidad por deficiencia de leptina. Versión 1. Junio, 2025.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la excelencia en el cuidado, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las Comisiones de Excelencia Keralty las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	1
Introducción	2
Descripción de la tecnología	3
Objetivo.....	4
Alcance.....	4
Población	4
Aspectos de salud y ámbito de aplicación	4
Usuarios.....	4
Metodología.....	5
Resultados	6
Síntesis de la evidencia	6
Consideraciones especiales.....	9
Aspecto regulatorio (INVIMA, FDA, EMA).....	10
Conclusiones	10
Recomendaciones.....	11
Puntos de Buena Práctica Clínica	12
Bibliografía	13
Anexos	15
1. Estrategia de búsqueda	15

Resumen

Introducción: La leptina es una proteína clave en la regulación del metabolismo, descubierta en 1994. Su análogo recombinante, la metreleptina, se utiliza principalmente para tratar la lipodistrofia generalizada, una enfermedad rara caracterizada por la pérdida de tejido adiposo. Este tratamiento regula el apetito y el peso corporal y se administra subcutáneamente con una dosis ajustada según el peso del paciente.

Métodos: La evaluación rápida de tecnología a partir de evaluaciones existentes y ensayos clínicos aleatorizados. Se utilizaron bases de datos como MEDLINE y Embase, evaluando estudios de los últimos 10 años sobre la eficacia y seguridad de la metreleptina. Los resultados se presentan de manera narrativa.

Resultados: Se revisaron 179 documentos, seleccionando finalmente 9 estudios clave. Las evaluaciones recomendaban el uso de metreleptina en pacientes con lipodistrofia parcial y generalizada, con eficacia demostrada en la reducción de HbA1c y triglicéridos. Se documentaron eventos adversos, siendo los más comunes la pérdida de peso y la hipoglucemia. A nivel económico, el tratamiento con metreleptina tiene un alto costo por QALY ganado, lo que plantea desafíos de sostenibilidad.

Conclusiones: El uso de metreleptina se sugiere para el control metabólico en pacientes con lipodistrofia, aunque con una baja certeza en la evidencia debido a la rareza de la enfermedad. La decisión de prescripción debe considerar la eficacia, seguridad, perspectiva del paciente, equidad y costo.

Palabras clave: Metreleptin, Lypodystrophy.

Introducción

Los síndromes de lipodistrofia son un grupo heterogéneo de trastornos poco frecuentes que tienen en común una deficiencia selectiva del tejido adiposo en ausencia de privación nutricional o de un estado catabólico. Las lipodistrofias se clasifican según su etiología (congénita y adquirida), y por su distribución del tejido adiposo perdido, afectando todo el cuerpo (generalizadas (LG)), parciales (LP) cuando solo afecta un área específica del tejido adiposo (1). Esto da lugar a cuatro categorías principales:

- Lipodistrofia generalizada congénita (CGL) o síndrome de Berardinelli seip
- Lipodistrofia parcial familiar (FPLD) o síndrome de Dunnigan
- Lipodistrofia generalizada adquirida (AGL) de origen autoinmune o síndrome de Lawrence
- Lipodistrofia parcial adquirida (APL) o síndrome de Barraque Simons

Subtipos adicionales incluyen trastornos progeroides, trastornos autoinflamatorios y otros(2).

Los síndromes de lipodistrofia se asocian con frecuencia a alteraciones hormonales y metabólicas que generan comorbilidades graves las cuales dependen del subtipo, la extensión de la pérdida de grasa, la edad y el sexo (3). Muchas de las complicaciones de la lipodistrofia son secundarias a la deficiencia de masa adiposa, lo que provoca almacenamiento ectópico de lípidos en el hígado, los músculos y otros órganos, causando resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina puede asociarse a diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, síndrome de ovario poliquístico y enfermedad hepática grasa no alcohólica.

La lipodistrofia se considera una enfermedad rara debido a su baja prevalencia, y su dificultad en el momento de hacer el diagnóstico. Por lo anterior, los estimadores de frecuencia son variables en distintas regiones del mundo, globalmente en lipodistrofia generalizada se calcula una prevalencia de 0.23 – 0.96 personas por millón, mientras que para lipodistrofia parcial la prevalencia se estima en 1.67 – 2.84 personas por millón (4). Para Colombia, no se conocen estimadores específicos para la lipodistrofia.

Descripción de la tecnología

La leptina es una proteína la cual actúa con los sistemas neuroendocrino, gastrointestinal e hipotalámico-pituitario para regular el metabolismo, fue descubierta, en la universidad de Rockefeller por Friedman en el año 1994 (5). La Metreleptina es un análogo de leptina recombinante humana producido en *E. coli* que difiere de la leptina humana por la adición de un residuo metionina en su extremo amino terminal (6), es un medicamento usado principalmente para la lipodistrofia generalizada, que desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo energético, el apetito y el peso corporal.

La Metreleptina se administra por vía subcutánea una o dos veces al día, preferiblemente a la misma hora a fin de mimetizar el ciclo circadiano natural de la leptina como tratamiento a las lipodistrofias. La dosis recomendada de inicio es dependiente del peso corporal del paciente (6). Así, para pacientes con un peso menor o igual a 40 Kg la dosis inicial es de 0,06 mg/kg/día, la cual puede aumentar a razón de 0,02 mg/Kg hasta una dosis máxima diaria de 0,13 mg/Kg. En hombres con un peso corporal mayor de 40 Kg la dosis inicial es de 2,5 mg/día y en mujeres de 5 mg/día, ambas pueden aumentar hasta una dosis máxima de 10 mg/día.

Objetivo

Generar recomendaciones basadas en evidencias sobre el uso la metreleptina en pacientes con síndrome lipodistrofíco y obesidad por deficiencia de leptina.

Alcance

Población

1.1. Población diana

Personas con diagnóstico de algún síndrome de lipodistrofia u obesidad por deficiencia de leptina.

1.2. Población no incluida

Personas con diagnóstico de síndrome metabólico o alguno de sus componentes que no se deba a una lipodistrofia adquirida o genética. Lipodistrofias localizadas adquiridas como por ejemplo la asociada a VIH. Personas con diagnóstico de hígado graso no alcohólico o trastornos de la conducta alimentaria.

Aspectos de salud y ámbito de aplicación

Se evaluó la evidencia de metreleptina para el tratamiento de síndromes lipodistrofíco u obesidad por deficiencia de leptina en al ámbito ambulatorio.

Usuarios

Profesionales especializados que prescriben la tecnología (Endocrinología adultos y pediátrica)

Metodología

La presente evaluación rápida de tecnología fue elaborada siguiendo el Manual para la elaboración de evaluación rápida de tecnología Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC) Kerala.

Se realizó la búsqueda de evidencia secundaria, priorizando evaluaciones de tecnología existente para triangular la evidencia primaria fuente proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (Ver Anexo 1). Se utilizaron bases de datos médicas como MEDLINE, Embase y CENTRAL, así como páginas de registro de ensayos clínicos. Aquellos registros recuperados de la estrategia de búsqueda delimitada con términos MESH y libres en los últimos 10 años fueron tamizados por títulos y resúmenes.

Posteriormente, aquellos seleccionados fueron revisados a texto completo eligiendo evaluaciones de tecnología, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que evaluaban la eficacia y seguridad de metreleptina en obesidad debido a deficiencia de leptina. La evidencia (Recomendaciones o estimadores) fueron extraídos para la síntesis narrativa, en aquellas evaluaciones de tecnología con aplicación de algún sistema de evaluación de certeza y calidad de la evidencia fue extraído para evaluación por parte del grupo desarrollador. Las recomendaciones finales fueron diseñadas con base al cuerpo de evidencia junto con el equipo de expertos clínicos.

Resultados

Se recuperaron 317 registros provenientes de las bases de datos médicas, se detectaron 33 registros duplicados. Luego de la revisión de títulos y resúmenes se eligieron 4 evaluaciones de tecnología y 5 ensayos clínicos para revisión a texto completo, donde finalmente se priorizaron las evaluaciones de tecnología que evaluaban 3 ensayos clínicos no identificados por la estrategia de búsqueda, identificados como los ensayos clínicos pivótales de la molécula. Se extrajeron las recomendaciones de las evaluaciones de tecnología encontradas en el rango desde el año 2016 hasta la más actual en el año 2024, encontrando que la evidencia esta basada en los mismos ensayos clínicos NIH 991265, NIH 20010769 y FHA101 (7,8). Todas las evaluaciones de tecnología recomendaban el uso de metreleptina bajo las recomendaciones basadas en evidencia, excepto en la evaluación realizada por el IETSI (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación) en el año 2016.

Las evaluaciones de tecnología cubrían el alcance de las lipodistrofias, dejando fuera la evidencia sobre obesidad debida a deficiencia de leptina. Por lo anterior, se amplió la búsqueda a estudios primarios o secundarios para evaluar el uso de Metreleptina en ese contexto. Para responder a esta parte de la problemática se encontró una revisión sistemática de la literatura de series de caso que fue analizada para describir el uso de Metreleptina en este grupo de personas.

Síntesis de la evidencia

Eficacia y Seguridad.

Los estudios pivótales han incluido personas con Lipodistrofia clínicamente significativa en Estados Unidos y Canadá. Los desenlaces documentados en la evidencia actual, y sobre los cuales están soportados las recomendaciones, se basan en el control metabólico desde la perspectiva de HbA1c y los triglicéridos (Ver Tabla 1). En todos los participantes se logró una reducción de la HbA1c (-2.2% [95% CI, -2.7% a -1.6%]) y los triglicéridos (-32.1% [95% CI, -51.0% a -13.2%]) en un periodo de 12 meses. Se destaca el tiempo de seguimiento a largo plazo (12 años) que ha permitido conocer el efecto de la administración de metreleptina y ampliar el conocimiento de la historia de la enfermedad (9–11).

Respecto a la seguridad, se reportaron eventos adversos con requerimiento tratamiento de emergencias en 89.4%. El más común en los pacientes con LG fue la pérdida de peso (25.8%), seguido de dolor abdominal (16.7%), hipoglicemia (15.2%). Mientras que en personas con LP el más frecuente fue la hipoglicemia (17.1%), dolor abdominal (14.6%) y nausea (14.6%). El desenlace de muerte ocurrió en 4.5% de los pacientes con LG y de 2.4% en las personas con LP (9–11).

El cuerpo de evidencia actual se basa en los estudios clínicos pivótales realizados por la industria desarrolladora de la molécula, con fallas metodológicas de consideración tales como la conformación de un solo brazo, con una intervención abierta (Ver Tabla 2). Sin embargo, ante la baja prevalencia de la enfermedad se dificulta la realización de ensayos clínicos que puedan suplir o corregir dichos vacíos metodológicos.

Tabla 1. Resultados estudios pivotaes 991265/20010769

Variable	Hombres (n=15)	Mujeres (n=47)	Total LG (n=62)*	Subgrupo LP (n=29)†	Total LP (n=39)
HbA1c (%) basal	8,1 ± 2,52	8,7 ± 2,27	8,6 ± 2,33	8,8 ± 1,91	8,0 ± 2,18
HbA1c (%) a los 12 meses	6,2 ± 1,41	6,5 ± 1,76	6,4 ± 1,68	8,0 ± 1,83	7,5 ± 1,84
Cambio HbA1c (%) Media ± DE (IC95%)	-1,9 ± 2,34 (-3,2; -0,5) p=0,011	-2,2 ± 2,10 (-2,9; -1,6) p<0,001	-2,2 ± 2,15 p<0,001	-0,9 ± 1,23 p<0,001	-0,6 ± 1,20 p=0,005
TG en ayunas basal (mmol/L)	4,8 ± 6,18	17,9 ± 28,70	14,7 ± 25,66	15,7 ± 26,42	12,5 ± 23,35
TG en ayunas a los 12 meses (mmol/L)	1,8 ± 0,95	5,3 ± 6,78	4,5 ± 6,10	6,0 ± 8,41	5,4 ± 7,37
Cambio TG (%) Media ± DE (IC95%)	-29,8 ± 41,7 (-53,9; -5,7) p=0,019	-32,9 ± 78,6 (-57,2; -8,6) p=0,009	-32,1 ± 71,28 p=0,001	-37,4 ± 30,81 p<0,001	-20,8 ± 47,93 p=0,013
Proporción de pacientes ≥1% de reducción en HbA1c o ≥30% reducción en TG (%) (IC95%)	—	—	79,9 (67,2; 89,0)	67,9 (47,7; 84,1)	—
Proporción ≥1,5% reducción HbA1c o ≥35% reducción TG (%) (IC95%)	—	—	74,6 (61,6; 85,0)	50,0 (30,0; 69,9)	—
Proporción ≥2% reducción HbA1c o ≥40% reducción TG (%) (IC95%)	—	—	52,6 (37,7; 67,5)	42,9 (24,5; 62,8)	—

Cambio glucemia en ayunas (mmol/L) Media ± DE (IC95%)	—	—	-3,0 ± 4,7 (-4,2; -1,7) p<0,001	-1,8 ± 2,8 (-2,9; -0,7) p=0,003	—
--	---	---	---------------------------------------	---------------------------------------	---

Tomado y adaptado de: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Farmacoterapéutica del Servicio Galego de Saúde. METRELEPTINA (MYALEPTA®) (6). 2020.

Desenlaces de interés para los pacientes.

El cuerpo de evidencia de las evaluaciones de tecnologías revisadas, junto a la perspectiva de los pacientes reportan desenlaces que no fueron evaluados en la evidencia primaria pero que son de importancia desde el enfoque de cuidado centrado en las personas. Los pacientes reportan afectaciones importantes de la calidad de vida, especialmente por el síntoma de hiperfagia.

Tabla 2. Calificación calidad de la evidencia para Metreleptina en lipodistrofia generalizada (LG) y parcial (LP)

Desenlace y seguimiento	Calidad LG	Calidad LP	Explicación de la calificación
Cambio desde el basal en HbA1c – 12 meses	Muy baja	Muy baja	Sin grupo comparador. Imprecisión muy seria por tamaño muestral pequeño y datos faltantes.
Cambio desde el basal en triglicéridos en ayunas – 12 meses	Muy baja	Muy baja	Sin grupo comparador. Imprecisión muy seria por tamaño muestral pequeño y datos faltantes.
Cambio desde el basal en glucosa en ayunas – 12 meses	Muy baja	Muy baja	Sin grupo comparador. Imprecisión muy seria por tamaño muestral pequeño y datos faltantes.
Cambio desde el basal en volumen hepático – 12 meses	Muy baja	Muy baja	Sin grupo comparador. Imprecisión muy seria por tamaño muestral pequeño y datos faltantes.
Eventos adversos graves (SAEs) – hasta 14 años	Muy baja	Muy baja	Sin grupo comparador. Riesgo de sesgo por diseño abierto del estudio.

Tomado y adaptado de: CADTH. Reimbursement Recommendation Metreleptin (Myalepta). 2024.

Metreleptina en personas con obesidad debida a deficiencia por leptina.

Besci y colaboradores en un estudio nacional multicéntrico en Turquía acompañada de una revisión sistemática sobre deficiencia de leptina (LEP) y del receptor de leptina (LEPR) muestra que la metreleptina constituye una intervención utilizada a largo

plazo en pacientes con obesidad causada por deficiencia congénita de leptina en un grupo pequeño de pacientes (12). En la cohorte evaluada, 11 pacientes con deficiencia de LEP recibieron metreleptina, de los cuales 4 han mantenido el tratamiento por más de 20 años, con mejoría sostenida en parámetros clínicos y metabólicos, salvo un caso que perdió eficacia por desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

El análisis combinado de 152 casos (incluyendo literatura y nuevos pacientes) evidenció que quienes presentaban deficiencia de LEP se diagnosticaban a edades más tempranas, tenían puntajes de desviación estándar de IMC más altos y mayor frecuencia de hiperinsulinemia que los casos con deficiencia de LEPR. Estos hallazgos muestran el potencial de la metreleptina como terapia sustitutiva en la obesidad secundaria a deficiencia de leptina, sin embargo, sus beneficios mantenidos a largo plazo en la mayoría de los pacientes son inciertos, así como los desenlaces de seguridad empezando por posibles eventos como la formación de anticuerpos que limiten su eficacia.

Consideraciones especiales

Consideraciones económicas

Cada vial de metreleptina viene en presentaciones de 3 mg, 5.8 mg, 11.3 mg de polvo liofilizado para solución. Cada uno de ellos tiene un costo de \$803, \$1.605, y \$3.120, respectivamente (Dólares Canadienses = CAD). El costo anual de un tratamiento individual según la dosis del vial se estima en \$1.139.730 en el vial de 11.3 mg, \$586.066 en el vial de 5.8 mg, y \$293.179 en el vial de 3 mg (11).

Para cualquier tipo de lipodistrofia, la Agencia de Evaluaciones de Tecnología Canadiense estima para la Metreleptina un ICER de \$5,308,188 por QALY ganado comparado al cuidado de soporte (costos incrementales: \$6,895,438; QALYs incrementales: 1.30) (11).

En un análisis de subgrupos. En pacientes con LG, el uso de metreleptina más el cuidado de soporte estima in ICER de \$3,199,437 por QALY ganado en comparación con cuidado de soporte solo (QALYs incrementales: 2.27; costos incrementales: \$7,274,459). Para pacientes con LP, metreleptina más cuidado de soporte estimó un ICER de \$6,979,408 por QALY ganado en comparación con el cuidado de soporte (costos incrementales: \$6,767,340; QALYs incrementales: 0.97) (11).

Futura evidencia y Registro Clínico

Se amplió una búsqueda a registros de ensayos clínicos donde se ha identificado 11 ensayos clínicos activos y en reclutamiento en curso con el fin de establecer nueva evidencia no solo en personas con lipodistrofia. De igual manera, la aprobación por parte de entidades regulatorias ha exigido un registro postventa que se ha venido desarrollando en centros prescriptores de Estados Unidos y Europa bajo el nombre de MEASuRE (13). Lo anterior, como medida frente a la frecuencia baja de

enfermedad pero con la necesidad de poder establecer evidencia con mayor certeza y calidad.

Aspecto regulatorio (INVIMA, FDA, EMA)

Con la misma evidencia las entidades regulatorias internacionales (INVIMA, FDA y EMA) y locales han dado la aprobación para el uso de medicamento en pacientes con lipodistrofia. Al momento de esta evaluación no hay aprobaciones de la molécula para otras enfermedades (Bulimia, obesidad, diabetes insulinoresistente, entre otras.) (14)

Conclusiones

La evidencia actual sugiere el uso de Metreleptina basado en los desenlaces de disminución de HbA1c y triglicéridos en ayunas con una muy baja certeza de la evidencia, explicado por la muy baja frecuencia de la enfermedad que limita la calidad de los ensayos clínicos. La prescripción de metreleptina dentro del contexto de atención centrada en la persona y la toma de decisiones compartidas debe tener en cuenta la eficacia, la seguridad, las preferencias de los pacientes, la equidad y los costos.

Recomendaciones

1. Se recomienda que todos las personas (diagnósticos prevalentes o incidentes) con Síndromes Lipodistróficos u obesidad monogénica (deficiencia de leptina o alteraciones del receptor de leptina) sean evaluados por una junta médica multidisciplinaria siguiendo los lineamientos del Manual metodológico para la conformación de juntas médicas en el manejo de enfermedades huérfanas (EPS sanitas 2024), con el fin de garantizar su manejo integral de manera individualizada, basándose en la mejor evidencia disponible.
2. Se recomienda que la evaluación integral de todas las personas (diagnósticos prevalentes o incidentes) con Síndromes Lipodistróficos u obesidad monogénica (deficiencia de leptina o alteraciones del receptor de leptina), se realice bajo los principios de una práctica basada en la evidencia, haciendo uso sistemático de herramientas diagnósticas validadas, protocolos de seguimiento clínico, y la formulación de metas terapéuticas claras, así como de indicadores de impacto clínico, funcional y de calidad de vida, que permitan orientar la toma de decisiones hacia los mejores desenlaces posibles para cada caso.
3. Se recomienda el uso de metreleptina en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de lipodistrofia parcial (Síndrome de Barraquer-Simons) y que no ha logrado adecuado control metabólico con el manejo estándar. Es decir, en pacientes con HbA1c > 7.5% o triglicéridos en ayunos mayores a 437.5 mg/dl (5 mmol/L) (9–11).
4. Se recomienda realizar estudios de alta calidad metodológica que permitan evaluar rigurosamente la efectividad y seguridad a largo plazo, así como su impacto en desenlaces clínicos de alto valor, funcionalidad, calidad de vida y satisfacción del paciente. Asimismo, resulta imperativo, incorporar estudios de costo-efectividad e impacto presupuestal adaptados a los contextos específicos, para sustentar la toma de decisiones basadas en valor, buscando el balance entre el beneficio para el paciente, su familia y la sostenibilidad del sistema de salud.
5. Se recomienda el uso de metreleptina en pacientes mayores de 2 años con diagnóstico de lipodistrofia generalizada (Síndrome Berardinelli - Seip [Congénita], Síndrome de Lawrence [Adquirida]) (9–11).
6. En casos de enfermedad de variantes de comportamiento incierto no se recomienda la terapia con metreleptina de manera rutina, en caso de ser considerada por el potencial beneficio del paciente debe ser evaluado en una junta médica interdisciplinaria siguiendo la recomendación 1. (Opinión de expertos)

Puntos de Buena Práctica Clínica

- ✓ Se recomienda realizar diagnóstico genético específico (En Colombia, para la notificación al sistema de vigilancia nacional se requiere prueba genética). En caso de no disponibilidad del estudio genético, se sugiere considerar el diagnóstico clínico basado en evaluación clínica y niveles de leptina en ayunas (Niveles diagnósticos: < 12.0 ng/mL en mujeres mayores de 5 años; < 8.0 ng/mL en hombres mayores de 5 años, o < 6 ng/mL en niños de 6 años a 5 años, independiente del sexo).
- ✓ Se recomienda suspender el tratamiento cuando no se alcance una reducción de al menos 0.75% de la HbA1c o una reducción del 50% en el nivel de triglicéridos en ayunas a los 9 meses de iniciado el tratamiento.
- ✓ Se recomienda reformular el medicamento en casos de alcanzar una reducción de la HbA1c de al menos 0.5%, o una reducción de los triglicéridos en ayunas de al menos el 15%, a los 12 meses de iniciado el tratamiento.
- ✓ Se recomienda que la prescripción de la metreleptina sea realizada por especialistas en endocrinología de adultos o pediátrica, e idealmente por un/a profesional con experiencia en el tratamiento de personas con lipodistrofia.
- ✓ Se recomienda realizar seguimiento nutricional estricto en pacientes que reciben terapia específica con metreleptina, la cual debe realizarse por personal especializado en el manejo de la enfermedad, particularmente en la lipodistrofia congénita generalizada (Opinión de expertos)
- ✓ Actualmente, la evidencia sobre metreleptina en personas con obesidad secundaria a deficiencia de leptina proviene de una revisión sistemática que describe las características clínicas y genéticas de una cohorte de pacientes. No obstante, dicho estudio reporta información limitada respecto a la efectividad de la metreleptina, por lo que persiste incertidumbre sobre su uso y se requieren investigaciones adicionales que aporten datos robustos sobre su eficacia y seguridad.

Bibliografía

1. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. Vol. 45, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 783–97.
2. Zammouri J, Vazier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. Vol. 12, Frontiers in Endocrinology. 2022.
3. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016;101(12).
4. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: Findings and challenges. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2017;10.
5. Friedman J. 20 YEARS OF LEPTIN: Leptin at 20: an overview. Journal of Endocrinology. 2014;223(1).
6. Tchang BG, Shukla AP, Aronne LJ. Metreleptin and generalized lipodystrophy and evolving therapeutic perspectives. Vol. 15, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015.
7. Oral EA, Gorden P, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. Endocrine. 2019;64(3).
8. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. Endocrine. 2018;60(3).
9. NICE. Metreleptin for treating lipodystrophy [Internet]. 2021. Available from: www.nice.org.uk/guidance/hst14
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Farmacoterapéutica del Servicio Galego de Saúde. METRELEPTINA (MYALEPTA®) (6). 2020.
11. CADTH. Reimbursement Recommendation Metreleptin (Myalepta). 2024.
12. Besci Ö, Firat SN, Özen S, Çetinkaya S, Akın L, Kör Y, et al. A National Multicenter Study of Leptin and Leptin Receptor Deficiency and Systematic Review. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2023;108(9).
13. Haymond MW, Araújo-Vilar D, Balsler J, Lewis JH, Louzado R, Musso C, et al. The Metreleptin Effectiveness and Safety Registry (MEASuRE): concept, design and challenges. Orphanet J Rare Dis. 2023 Dec 1;18(1).

14. Eliecer Olarte Caro Jesualdo Fuentes González Manuel José Martínez Orozco Mario Francisco Guerrero Pabón Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez José Gilberto Orozco Díaz J, Asid Rodríguez Villanueva Kenny Cristian Díaz Bayona Lina Maria Cabanzo Castro K, Pahola Pulgarin Madrigal S, Maria Pedroza Pastrana Judith Del Carmen Mestre Arellano A, Karina López González G. COMISIÓN REVISORA SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. 2014.

Anexos

1. Estrategia de búsqueda

Fuente	Sintaxis	# Registros	Filtros
MEDLINE	"metreleptin"[All Fields]	101	2020 - 2024
MEDLINA(PubMed)	"metreleptin"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract])	36	2020 - 2024
Embase	#1 ('metreleptin'/exp OR 'metreleptin') #2 ('randomized controlled trial' OR 'randomized':ab,ti OR 'placebo':ab,ti) #3 #1 AND #2 AND [embase]/lim	96	2020 - 2024
CENTRAL	metreleptin:ti,ab,kw	47	2020 - 2024
MEDLINE(PubMed)	(metreleptin[All Fields] OR metreleptina[All Fields] OR "metreleptin analog"[All Fields] OR myalept[All Fields] OR "recombinant leptin"[All Fields] OR "leptin recombinant"[All Fields]) AND ("leptin deficiency"[All Fields] OR "congenital leptin deficiency"[All Fields] OR "familial leptin deficiency"[All Fields] OR "primary leptin deficiency"[All Fields] OR "leptin gene mutation"[All Fields] OR "lep mutation"[All Fields] OR "leptin receptor deficiency"[All Fields] OR "LEPR mutation"[All Fields]) AND (obesity[All Fields] OR obesidad[All Fields] OR "body weight"[All Fields] OR "weight gain"[All Fields] OR "body mass index"[All Fields] OR overweight[All Fields]) NOT (lipodystrophy[All Fields] OR lipodistrofia[All Fields] OR "lipoatrophy"[All Fields] OR "lipoatrofia"[All Fields] OR "adipose tissue loss"[All Fields])	37	NA