

# METRELEPTINA: TRATAMIENTO PARA LAS COMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA LIPODISTROFIA GENERALIZADA.

*Marcos M. Lima-Martínez.*

Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar, Venezuela. Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición. Anexo A. Centro Médico Orinoco. Ciudad Bolívar, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(1): 16-28

## RESUMEN

La metreleptina es un análogo de leptina que ha sido probado en pacientes con patologías derivadas del déficit de leptina. Las lipodistrofias representan un grupo de enfermedades caracterizadas por deficiencia de leptina, y se asocian con formas severas de síndrome metabólico que incluyen hiperglucemia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática. Estas complicaciones metabólicas pueden posteriormente progresar a diabetes mellitus, pancreatitis aguda y cirrosis hepática. Para el manejo de estas anomalías, usualmente se requieren diversos tratamientos, pero en estadios avanzados tienden a ser de difícil manejo. La metreleptina es el producto farmacéutico aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) para tratar las complicaciones metabólicas de las lipodistrofias generalizadas. En este artículo, se revisa el perfil farmacológico de metreleptina y los aspectos clínicos de las lipodistrofias generalizadas. Además, se describen algunos estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de metreleptina en pacientes con lipodistrofias generalizadas.

**Palabras clave:** Metreleptina, lipodistrofia, Berardinelli-Seip, leptina.

# METRELEPTIN: TREATMENT FOR METABOLIC COMPLICATIONS OF GENERALIZED LIPODYSTROPHY.

## ABSTRACT

Metreleptin is a synthetic leptin analog that has been trialed in patients with leptin-deficient conditions. Lipodystrophies represent a class of diseases characterized by leptin deficiency, which is associated with a severe form of the metabolic syndrome characterized by hyperglycemia, hypertriglyceridemia, and hepatic steatosis. These metabolic complications can progress to diabetes mellitus, acute pancreatitis, and hepatic cirrhosis. For the management of these abnormalities, multiple therapies are usually required, and advanced stages may be progressively difficult to treat. Metreleptin is the pharmaceutical derived product that has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) to treat the severe metabolic abnormalities of the generalized forms of lipodystrophy. Herein, we review the pharmacological profile of metreleptin, and clinical aspects of generalized lipodystrophies. Further, we examine studies that assessed the efficacy and safety of metreleptin in generalized lipodystrophies.

**Key Words:** Metreleptin, lipodystrophy, Berardinelli-Seip, leptin.

**Artículo recibido en:** Noviembre 2015 **Aceptado para publicación en:** Enero 2016

**Dirigir correspondencia a:** Marcos Lima-Martínez **Email:** marcoslimamedical@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La leptina fue descubierta en el año 1994 en la Universidad Rockefeller por el grupo del Dr. Friedman, quienes demostraron en ratones obesos que esta hormona induce saciedad, con la consiguiente reducción de peso y porcentaje de grasa corporal <sup>1</sup>. Su extraordinaria eficacia en modelos experimentales y su potencial uso como hormona “anti-obesidad” en humanos, condujo al desarrollo de un análogo sintético de leptina denominado metreleptina. Desde entonces, este novedoso fármaco ha sido probado en diferentes enfermedades que incluyen la deficiencia congénita de leptina, síndromes lipodistróficos y obesidad. En base a su eficacia y seguridad, metreleptina fue aprobada desde el año 2014 por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de lipodistrofia generalizada no relacionada al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) <sup>2</sup>.

## GENERALIDADES DEL COMPUESTO

### Leptina

La leptina juega un papel central en la homeostasis energética. Se ha demostrado en modelos experimentales que modula la conducta alimentaria a través de péptidos hipotalámicos con propiedades anorexigénicas. Esta hormona es capaz de actuar sobre el núcleo arcuato estimulando una serie de neuronas que expresan pro-opiomelanocortina (POMC) y el transcripto regulado por cocaína y anfetamina (CART), los cuales suprimen el apetito. De igual forma, puede inhibir neuronas que expresan el péptido relacionado con agouti (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY), los cuales estimulan la ingesta de alimentos <sup>3</sup>. Además, la leptina puede controlar el gasto energético mediante la supresión de la hormona concentradora de melanina y FoxO1 <sup>4</sup>.

Por otra parte, la leptina posee efectos directos sobre el metabolismo de los carbohidratos. En tal sentido, puede inhibir la transcripción del gen de la insulina, la secreción de insulina dependiente de glucosa y proteger a la célula beta contra la

lipotoxicidad <sup>5</sup>. De hecho, esta hormona favorece la oxidación de los ácidos grasos a través de la vía de la proteinquinasa activada por AMP (AMPK), con lo que previene el depósito ectópico de lípidos <sup>6</sup>. Las características fisiológicas de la leptina se muestran en la Tabla I.

**Tabla I.** Características fisiológicas de la leptina.

Propiedad	Características
Sitios de producción	Tejido adiposo y estómago
Concentración plasmática normal	7,5 ± 9,3 ng/mL en sujetos normopeso 31,3 ± 24,1 ng/mL en sujetos obesos
Vida media plasmática	24,9 ± 4,4 minutos
Patrón de secreción	Pulsátil
Eliminación	Renal
Acciones fisiológicas	Homeostasis energética (efecto anorexigénico) Sensibilidad a la insulina Protección de la célula beta Oxidación de ácidos grasos

### Metreleptina

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 aminoterminal <sup>7</sup>. En cuanto a su estructura, está conformada por una cadena de 147 aminoácidos, compuesta por un polipéptido no glucosilado con un puente disulfuro entre Cis-97 y Cis 147 y un peso molecular aproximado de 16 kDa<sup>7</sup>. En vista de su similitud estructural, las acciones de metreleptina son similares a las de la leptina humana; sin embargo, la adición del residuo metionina aumenta su vida media entre 3,8 y 4,7 horas <sup>7</sup>.

## FARMACOCINÉTICA DE LA METRELEPTINA

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<sup>7</sup>. La dosis recomendada de inicio es dependiente del peso corporal del paciente. Así,

para sujetos 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 <sup>8</sup>.

Los estudios farmacocinéticos indican que el fármaco es eliminado principalmente por vía renal, sin aparente degradación o contribución del metabolismo sistémico. Se ha demostrado la formación de anticuerpos anti-leptina, los cuales pueden retrasar su depuración renal y atenuar sus efectos biológicos <sup>8</sup>.

Los eventos adversos más comúnmente asociados al uso de metreleptina incluyen cefalea, hipoglucemia, dolor abdominal y pérdida de peso <sup>7</sup>. A pesar de ello, el fármaco es generalmente bien tolerado como se discutirá más adelante.

Las contraindicaciones incluyen obesidad común, la cual no resulta de deficiencia congénita de leptina e hipersensibilidad al fármaco. En vista de que no se han realizado estudios que incluyan a mujeres embarazadas, la metreleptina no debe ser usada durante la gestación. No existen estudios donde se haya evaluado la interacción farmacológica con otras drogas, pero debido a que la leptina es una citoquina con el potencial de alterar la expresión del CYP450 <sup>9</sup>, debe tenerse precaución al momento de prescribir metreleptina si el paciente simultáneamente recibe otros fármacos que son metabolizados por el CYP450. El perfil farmacológico de metreleptina se resume en la Tabla II.

## FARMACODINÁMICA DE LA METRELEPTINA

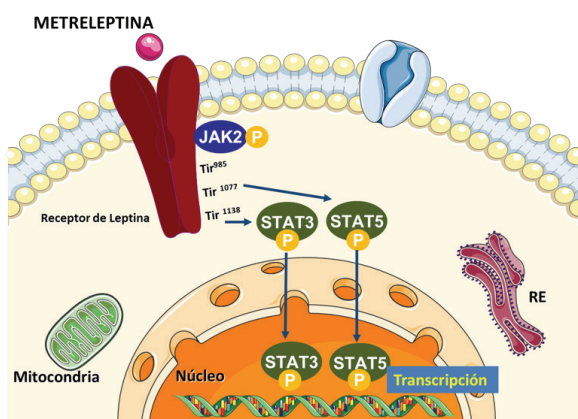
A nivel molecular, la metreleptina comparte homología estructural con la interleuquina 6 (IL-6), IL-11, IL-12 y la oncostatina M, las cuales son miembros de la familia de citoquinas

**Tabla II.** Perfil farmacológico de metreleptina.

Característica Farmacológica	Descripción
Vía de administración	Subcutánea
Frecuencia	Una o dos veces al día
Dosis de inicio	Personas ≤40 Kg: 0,06 mg/Kg/día Personas >40 Kg: Hombres: 2,5 mg/día Mujeres: 5,0 mg/día
Concentración plasmática pico (C <sub>max</sub> )	4,0-4,3 horas
Volumen de distribución	4-5 veces el volumen plasmático
Vida media	3,8-4,7 horas
Depuración	Renal
Eventos adversos frecuentes	Cefalea, hipoglucemia, dolor abdominal, pérdida de peso
Contraindicaciones	Obesidad común, hipersensibilidad a la metreleptina, embarazo
Interacciones farmacológicas	Potencial para alterar la expresión del CYP450

helicoidales de cadena larga <sup>10</sup>. La metreleptina se une y activa el receptor de leptina humana, perteneciente a la familia de receptores de citoquina clase I, y su mecanismo de acción es mediado por la vía de señalización celular JAK/STAT (Figura 1) <sup>11</sup>.

Entre los efectos fisiológicos de metreleptina destaca la mejora en la sensibilidad a la insulina, mediante el aumento en la captación periférica de glucosa a través del incremento en la expresión del transportador GLUT4 <sup>12</sup>. A pesar de que en modelos experimentales la leptina inhibe la secreción de insulina dependiente de glucosa, este efecto no se ha observado *in vivo* con metreleptina en células beta pancreáticas de pacientes con lipodistrofia <sup>13</sup>. De igual forma, metreleptina es capaz de actuar sobre las células de la médula ósea para inhibir la diferenciación del adipocito <sup>14</sup> y reduce la producción de apolipoproteína (Apo) B-100, ApoB-48, quilomicrones y lipoproteínas de baja densidad (LDL) <sup>15</sup>. Además, metreleptina incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético <sup>6</sup>.



**Fig. 1:** Mecanismo de acción de metreleptina. La metreleptina se une al receptor de leptina, cuya activación conlleva a la formación del complejo JAK2. Este complejo una vez activo, se autofosforila y fosforila a los residuos de tirosina (Tir 985, Tir 1077 y Tir 1138) en el receptor de leptina. Posteriormente, los transductores de señal y activadores de transcripción STAT3 y STAT5 se unen a Tir 1138 y Tir 1077 y son subsecuentemente fosforilados para ser activados y luego translocarse al núcleo, donde activan la transcripción de genes inducidos por leptina/metreleptina.

### APROBACIONES Y MERCADEO RELACIONADOS CON METRELEPTINA

La metreleptina recibió la designación de droga huérfana en el año 2001 y fue desarrollada por Amylin Pharmaceuticals. Globalmente, fue aprobada primero en Japón el 25 de Marzo del 2013 para el tratamiento de la lipodistrofia <sup>16</sup>. Posteriormente, el 25 de Febrero del 2014 la FDA la aprobó para el tratamiento de la lipodistrofia generalizada y sus complicaciones (Tabla III) <sup>2</sup>. Finalmente, en Noviembre del 2014, Aegerion Pharmaceuticals adquirió los derechos de desarrollo, manufactura y comercialización del fármaco <sup>17</sup>.

### SÍNDROMES LIPODISTRÓFICOS

Los síndromes lipodistróficos son un grupo heterogéneo de desórdenes hereditarios o adquiridos que se caracterizan por una pérdida total o parcial de tejido adiposo y una elevada predisposición a desarrollar resistencia a la insulina y sus complicaciones asociadas, tales como diabetes mellitus, hipertrigliceridemia,

síndrome de ovario poliquístico, acantosis nigricans e hipertensión arterial <sup>18</sup>.

Excluyendo la lipodistrofia asociada al tratamiento con fármacos antirretrovirales en el VIH, el resto de los síndromes lipodistróficos son extremadamente infrecuentes. Su prevalencia se estima entre 1:40.000 y unas pocas decenas, según los subtipos <sup>19</sup>.

Las lipodistrofias de causa genética pueden ser clasificadas en base al patrón de herencia en autosómicas dominantes o recesivas. Los dos subtipos de lipodistrofias genéticas con mayor prevalencia son la lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) y la lipodistrofia familiar parcial, cada uno con 300-500 casos alrededor del mundo <sup>20,21</sup>. En Venezuela actualmente se han identificado 10 pacientes con diagnóstico de lipodistrofia congénita generalizada y existe desde el año 2015 una delegación de la Asociación de Familiares y Afectados de Lipodistrofias (AELIP), coordinada por María Fernanda De Amorín, que engloba a pacientes y familiares en pro de mejorar el conocimiento y la atención médica relacionada con este padecimiento.

**Tabla III.** Aprobación de metreleptina por la FDA.

#### Indicaciones y uso

Metreleptina (Myalept) está indicado como terapia de reemplazo para tratar las complicaciones derivadas de la deficiencia de leptina en pacientes con lipodistrofia congénita generalizada o lipodistrofia generalizada adquirida.

#### Limitaciones

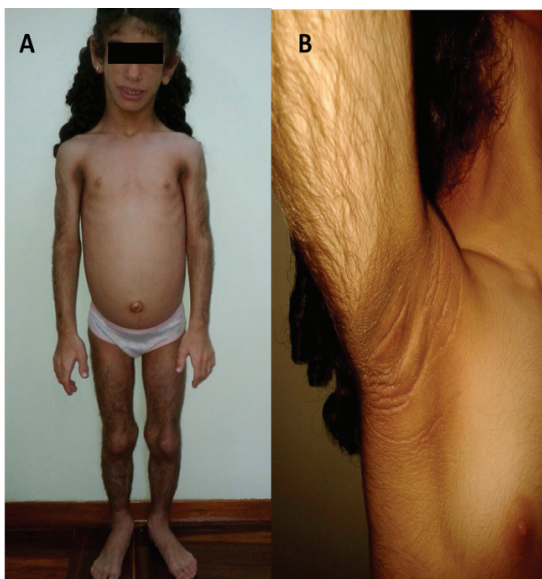
La seguridad y efectividad de metreleptina para el tratamiento de las complicaciones derivadas de la lipodistrofia familiar parcial no ha sido establecida.

Metreleptina no está indicada en pacientes con lipodistrofia relacionada al VIH.

Metreleptina no está indicada en pacientes con enfermedades metabólicas sin evidencia de lipodistrofia generalizada.

## Lipodistrofia congénita generalizada o Síndrome de Berardinelli-Seip

La lipodistrofia congénita generalizada es un trastorno autosómico recesivo que se diagnostica usualmente en el momento del nacimiento o en el primer año de vida <sup>22</sup>. El diagnóstico es predominantemente clínico y consta de una serie de manifestaciones características que incluyen: ausencia generalizada de tejido adiposo, facies tosca y triangular, musculatura bien definida, hipertriosis, flebomegalia y abdomen distendido en relación con hepatomegalia (Figura 2). La hernia umbilical es frecuente. La velocidad de crecimiento está acelerada, aunque la talla final adulta estará en consonancia con la parental. Dependiendo de los casos, es habitual observar acantosis nigricans, que suele empeorar con los años. Con el tiempo suelen aparecer acrocordones, generalmente en el cuello y las axilas. La ausencia de grasa afecta tanto a la subcutánea como a la visceral, mientras que la grasa con función mecánica (palma de las manos, planta de los pies, retroorbitaria, periarticular, perineal, cuero cabelludo) estará presente según los subtipos. A medida que los pacientes van creciendo, los rasgos faciales tienden a acentuarse, adquiriendo una apariencia acromegaloide <sup>19</sup>.



**Fig. 2:** Preescolar femenino de 4 años de edad, con diagnóstico de Lipodistrofia congénita generalizada tipo 2 (mutación del gen *BSCL2*). A: Se evidencia la ausencia generalizada de tejido adiposo, facies triangular, musculatura bien definida, hipertriosis, acantosis nigricans y abdomen distendido en relación con hepatomegalia. B: Se observa hipertriosis y acantosis nigricans en cuello y axilas producto de la hiperinsulinemia severa de la paciente.

**Tabla IV.** Subtipos de lipodistrofia congénita generalizada y sus mutaciones genéticas.

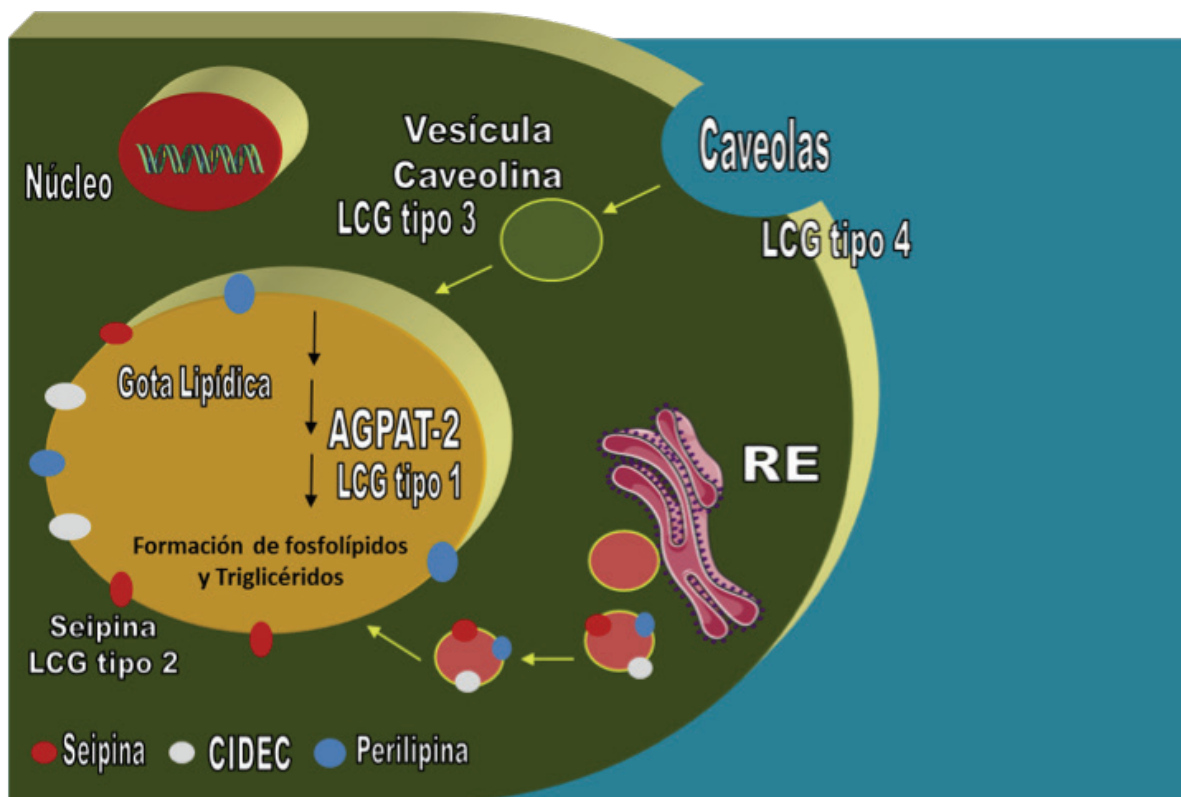
Subtipos	Mutaciones genéticas y proteína que codifica
Tipo 1	AGPAT2: 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa-2
Tipo 2	BSCL2 : seipina
Tipo 3	CAVI : caveolina 1
Tipo 4	PTRF: cavina

Hasta el momento se han identificado 4 genes, cuyas mutaciones son responsables de este síndrome (Tabla IV). Las mutaciones de los genes *AGPAT2* y *BSCL2* son responsables del 95% de los casos reportados (tipo 1 y tipo 2 respectivamente). La mutación del gen *CAVI* es responsable de la lipodistrofia congénita generalizada tipo 3 y la tipo 4 es ocasionada por mutaciones del gen *PTRF* <sup>18</sup>.

El gen *AGPAT2* codifica la enzima 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa-2, la cual convierte el ácido lisofosfatídico en ácido fosfatídico, un paso importante en la síntesis de novo de fosfolípidos y triglicéridos <sup>23</sup>. El gen *BSCL2* codifica la proteína seipina, cuyo papel es crítico en la adipogénesis normal y además debido a su localización en el retículo endoplásmico, participa en el plegamiento proteico y la formación de la gota lipídica <sup>24</sup>. Por su parte, la lipodistrofia congénita generalizada tipo 3 ha sido descrita solo en un paciente y es causada por la mutación del gen *CAVI* que codifica a la caveolina 1 encargada de transportar y translocar ácidos grasos hacia la gota lipídica <sup>25</sup>. La lipodistrofia congénita generalizada tipo 4 ha sido diagnosticada en 21 pacientes y se asocia a mutaciones en el gen *PTRF* que codifica a la cavina, cuya participación es crítica en la biogénesis de las caveolas y controla la expresión de caveolina 1 y 3 <sup>26</sup> (Figura 3).

## Lipodistrofia generalizada adquirida o Síndrome de Lawrence

Típicamente se reconoce durante la infancia o adolescencia, con frecuencia después de un proceso infeccioso, con una pérdida progresiva de tejido adiposo que afecta a la cara, las



**Fig. 3:** Formación de la gota lipídica y mutaciones responsables de lipodistrofia congénita generalizada (LCG). Las gotas lipídicas son organelas intracelulares que almacenan triglicéridos y fosfolípidos. Se forman en el retículo endoplásmico (RE) como una serie de vesículas de gemación que se fusionan y forman una gran gota lipídica. Diversas proteínas como el activador de muerte celular (CIDEA), la seipina y la perilipina se encuentran en la membrana de la gota lipídica. El CIDEA y la seipina se encargan de promover la fusión de las vesículas para formar la gota lipídica, mientras que la perilipina es esencial para la lipólisis mediada por la lipasa sensible a hormona. Las caveolas se localizan en la superficie celular y su endocitosis forma las vesículas de caveolina que se encargan de translocar ácidos grasos a la gota lipídica. La LCG tipo 1 ocurre por la mutación del gen *AGPAT2*, cuya enzima homónima es esencial para la síntesis de fosfolípidos y triglicéridos. La LCG tipo 2 se asocia a mutación del gen *BSCL2* que codifica la seipina. La LCG tipo 3 es causada por la mutación de *CAVI* que codifica a la caveolina 1. La LCG tipo 4 se asocia a la mutación del gen *PTRF* implicado en la biogénesis de las caveolas.

extremidades, las nalgas y el abdomen, con cambios variables en la grasa intraabdominal<sup>19</sup>. Raramente pueden aparecer características acromegaloides. La pérdida de tejido adiposo puede ser rápida (semanas) o prolongarse a lo largo de los años con períodos de estancamiento. Desde la infancia los pacientes cursan con apetito voraz, acantosis nigricans y esteatosis hepática, pudiendo desarrollar también diabetes mellitus e hipertrigliceridemia<sup>19,27</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos de la lipodistrofia generalizada adquirida no han sido completamente dilucidados. Ésta puede estar asociada a paniculitis en el 25% de los casos, a trastornos autoinmunitarios en el 25% o con mayor frecuencia (50%) ser de causa desconocida (idiopática)<sup>19,27</sup>. La paniculitis se presenta

clínicamente como nódulos inflamatorios subcutáneos y habitualmente precede a la pérdida de grasa. La forma autoinmunitaria se asocia con enfermedades como la dermatomiositis juvenil y la hepatitis autoinmune<sup>19</sup>. En algunos pacientes se han detectado alteraciones en las proteínas del complemento<sup>28</sup>.

### COMPLICACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A LAS LIPODISTROFIAS GENERALIZADAS

Las complicaciones metabólicas ocurren por ausencia de tejido adiposo para el almacenamiento eficiente de triglicéridos tanto de la dieta como provenientes de la síntesis endógena en el hígado<sup>29</sup>. Este fenómeno conlleva a un mayor flujo de ácidos grasos libres a otros órganos tales como el

hígado y el músculo esquelético, que resulta en esteatosis<sup>18</sup>. Algunos pacientes pueden desarrollar posteriormente esteatohepatitis que progresa a fibrosis y cirrosis. Además, el déficit de leptina acentúa las alteraciones metabólicas induciendo hiperfagia y favoreciendo junto con el déficit de adiponectina la aparición de resistencia a la insulina.

La mayor parte de los pacientes con lipodistrofias generalizadas presentan resistencia a la insulina y aproximadamente el 45% desarrolla diabetes mellitus a edades tempranas<sup>18,30</sup>. La amiloidosis afecta a más del 90% de los islotes pancreáticos y la atrofia de las células beta se ha demostrado en la autopsia de una paciente de 24 años con lipodistrofia congénita generalizada<sup>31</sup> (Figura 4). Se destaca que la diabetes mellitus en estos pacientes es refractaria a tratamiento debido a la elevada resistencia a la insulina, pudiendo requerir hasta 3.000 Unidades de insulina al día.

La hipertrigliceridemia está presente en más del 70% de los pacientes con lipodistrofia congénita generalizada y ésta se asocia a menudo con xantomas eruptivos y pancreatitis recurrente, constituyendo una de las principales causas de mortalidad<sup>18</sup>.

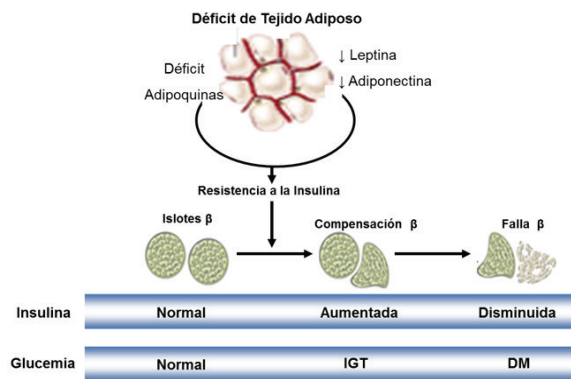
Las pacientes con lipodistrofia generalizada con frecuencia presentan hipertricosis, hirsutismo,

clítoromegalia y trastornos del ciclo menstrual<sup>32,33</sup>. El mecanismo implicado en esta alteración metabólica no ha sido completamente dilucidado, sin embargo, es bien conocido que la hiperinsulinemia estimula una mayor producción de andrógenos ováricos<sup>34</sup>. La anovulación puede deberse por una parte al hiperandrogenismo ovárico y por otra a la estimulación irregular de la hormona luteinizante (LH) como consecuencia de la hipoleptinemia<sup>35</sup>. Las complicaciones metabólicas de las lipodistrofias generalizadas se resumen en la Tabla V.

### TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA LAS LIPODISTROFIAS GENERALIZADAS

El tratamiento de las lipodistrofias generalizadas debe ser multidisciplinario e involucra el manejo de las complicaciones metabólicas, las características cosméticas y un adecuado apoyo psicológico<sup>18</sup>. No existen fármacos para restaurar la pérdida de grasa en estas patologías.

Habitualmente, la mortalidad es precoz y las causas son metabólicas, principalmente pancreatitis aguda asociada a hipertrigliceridemia y las complicaciones propias de la diabetes mellitus<sup>18</sup>. Dichas alteraciones son refractarias a los fármacos convencionales (fibratos, hipoglucemiantes orales, insulina) y para tal fin, el único medicamento aprobado en base a su



**Fig. 4:** Historia natural de la diabetes mellitus en las lipodistrofias generalizadas. La ausencia de tejido adiposo conduce a un déficit en la síntesis y secreción de leptina y adiponectina, lo cual produce resistencia a la insulina. En etapas iniciales existe una compensación por parte de las células beta que se asocia con hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa (IGT). Si la resistencia a la insulina persiste en el tiempo, ocurre finalmente falla de célula beta y por tanto disminuye la secreción de insulina con la consiguiente hiperglucemia en rango de diabetes mellitus (DM).

**Tabla V.** Complicaciones metabólicas de las lipodistrofias generalizadas.

	Complicación
Metabolismo de Carbohidratos	Resistencia a la insulina Diabetes mellitus Acantosis nigricans
Metabolismo de lípidos	Hipertrigliceridemia Xantomas eruptivos Pancreatitis aguda
Hígado	Esteatosis hepática Esteatohepatitis Cirrosis
Ginecológico	Hiperandrogenismo Anovulación

eficacia y seguridad es metreleptina <sup>2</sup>. Además, las pautas terapéuticas incluyen la modificación de la alimentación con dieta baja en grasas y carbohidratos de alto índice glucémico y el manejo farmacológico tanto de la diabetes como de la hipertrigliceridemia.

## ENSAYOS CLÍNICOS DE METRELEPTINA EN SÍNDROMES LIPODISTRÓFICOS

### Eficacia

Las lipodistrofias generalizadas tanto congénitas como adquiridas se caracterizan por bajas concentraciones plasmáticas de leptina y estudios previos en modelos experimentales demostraron que la terapia de reemplazo con leptina recombinante revierte las alteraciones metabólicas asociadas con estos síndromes <sup>36,37</sup>.

Oral y col <sup>38</sup>, fueron los primeros en realizar un estudio prospectivo, de diseño abierto (open label) que incluyó 9 mujeres entre 17-42 años de edad con lipodistrofia y al menos una alteración metabólica (diabetes mellitus, hipertrigliceridemia). Cinco de estas mujeres tenían lipodistrofia congénita generalizada, una lipodistrofia familiar parcial y tres lipodistrofia generalizada adquirida no relacionada con VIH. Después de 4 meses de tratamiento, se observó una reducción significativa de la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) de 1,9% (95% CI, 1,1-2,7; p=0,001) con la consiguiente disminución de la terapia hipoglucemiante. Además, los triglicéridos disminuyeron 60% (95% CI, 43-77%; p <0,001). Metreleptina también redujo el volumen hepático en 28% (95% CI, 20-36%; p= 0,0002), lo cual se acompañó de una mejora significativa en las pruebas de función hepática. La ingesta calórica diaria disminuyó de una media de 2680 ± 250 Kcal/día a 1600 ± 150 Kcal/día (p=0,005). La pérdida de peso fue de 3,6 ± 0,9 Kg <sup>38</sup>.

Una vez otorgada la aprobación de la FDA, Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca publicaron un documento que contiene los hallazgos

integrados de 3 estudios dirigidos por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) <sup>8</sup>. Estos estudios fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de metreleptina en pacientes con lipodistrofia y sus efectos en parámetros metabólicos de difícil manejo con tratamiento convencional, tales como hipertrigliceridemia, diabetes mellitus y esteatosis hepática. Los datos fueron obtenidos de una cohorte combinada de 72 sujetos con un período de seguimiento de 12 meses. Se observó que los pacientes con lipodistrofia generalizada después del tratamiento con metreleptina redujeron 2% de HbA1c y 59,6% la concentración plasmática de triglicéridos. Además, se evidenció una mejora significativa en las pruebas de función hepática. Se destaca que en pacientes con formas parciales de lipodistrofia también se obtuvo beneficio en los parámetros previamente mencionados, sin embargo, éste fue significativamente menor que el observado en pacientes con lipodistrofia generalizada, tanto congénita como adquirida.

A pesar de ello, un estudio reciente demostró que algunos pacientes con formas parciales de lipodistrofia también pueden beneficiarse del tratamiento con metreleptina, específicamente aquellos con hipertrigliceridemia >500 mg/dL o HbA1c >8% al inicio del estudio. De igual forma, se observó una mejora significativa en las complicaciones metabólicas de aquellos pacientes que a pesar de tener formas parciales de lipodistrofia tenían una concentración plasmática de leptina <4 ng/mL, la cual es comparable con la observada en pacientes con lipodistrofia generalizada <sup>39</sup>.

Recientemente, Araujo-Vilar y col <sup>40</sup> publicaron la experiencia en España con metreleptina mediante un estudio retrospectivo, de diseño abierto (open label) y de un solo brazo, que incluyó nueve pacientes (cinco femenino y cuatro masculino) con lipodistrofias de causa genética (siete con lipodistrofia congénita generalizada, uno con lipodistrofia familiar parcial y uno con síndrome progeroide atípico). Seis de los pacientes eran niños menores de 9 años de edad, seis tenían diabetes mellitus mal controlada y



todos tenían esteatosis hepática y una concentración plasmática de triglicéridos por encima de 200 mg/dL. Se observó que todos los pacientes, excepto el paciente con lipodistrofia familiar parcial, presentaron una mejora significativa en su control metabólico (HbA1c de 10,4 a 7,1%;  $p < 0,05$ ). Además, los triglicéridos disminuyeron en promedio 76% y las enzimas hepáticas descendieron más de 65% con metreleptina.

En la Tabla VI se resumen algunos ensayos clínicos donde se evaluó la eficacia de metreleptina en pacientes con lipodistrofia generalizada tanto congénita como adquirida.

## Seguridad

En general, metreleptina tiene un perfil de seguridad favorable. En los ensayos clínicos dirigidos por el NIH se presentaron un total de 308 eventos adversos, de los cuales 51 fueron asociados al tratamiento<sup>8</sup>. Se destaca que solo 3 de estos eventos fueron mortales y apenas 2 pacientes descontinuaron el tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes observados con metreleptina son cefalea, hipoglucemia, pérdida de peso y dolor abdominal<sup>7</sup>. La hipoglucemia ha sido observada en pacientes que concomitantemente utilizaban insulina o

**Tabla VI.** Principales estudios de eficacia de metreleptina en pacientes con lipodistrofia generalizada tanto congénita como adquirida.

Autores	Muestra	Edad	Duración	Resultados
Petersen et al. <sup>41</sup>	3 pacientes (2 LCG y 1 LGA)	17, 26 Y 35 años	8 meses	Disminución de glucemia en ayuna, incremento en la sensibilidad a la insulina, disminución de la esteatosis hepática y muscular.
Javor et al. <sup>42</sup>	15 pacientes (11 LCG, 4 LGA)	12-40 años	12 meses	Disminución de glucemia en ayuna, HbA1c (1,9%), triglicéridos (63%), peso (4,4 Kg), volumen hepático y esteatosis.
Musso et al. <sup>33</sup>	14 pacientes (9 LCG, 5 LGA)	12-68 años	12 meses (femenino) 8 meses (masculino)	En mujeres, disminución de testosterona, incremento en la respuesta de la LH a la LHRH, corrección de la amenorrea.  En hombres, incremento de la testosterona, incremento en IGF sin cambios en la GH y función tiroidea.
Chong et al. <sup>43</sup>	48 pacientes (36 LCG, 12 LGA)	8-68 años	12 meses	Disminución de los triglicéridos (59%), HbA1c (1,5%), colesterol total y proteinuria.
Christensen et al. <sup>44</sup>	31 pacientes, (todos con LCG)	4-46 años	6 meses a 11 años	No se observaron cambios en la DMO en cuerpo total ni tampoco en los niveles de fósforo, PTH y vitamina D.

Abreviaturas: DMO: densidad mineral ósea, GH: hormona de crecimiento, HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c, IGF: factor de crecimiento similar a la insulina, LCG: lipodistrofia congénita generalizada, LGA: lipodistrofia generalizada adquirida, LH: hormona luteinizante, LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante.

hipoglucemiantes orales. En tales casos, se recomienda ajustar la dosis o suspender el uso de dichos fármacos. Las reacciones de hipersensibilidad (urticaria, rash, anafilaxis) también han sido observadas y responden adecuadamente al uso de antihistamínicos <sup>45</sup>.

Los eventos adversos más serios asociados al uso de metreleptina son el riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes y los desórdenes linfoproliferativos, los cuales se detallan a continuación:

#### **Anticuerpos Neutralizantes:**

Se ha demostrado que un pequeño número de pacientes lipodistróficos tratados con metreleptina desarrollan anticuerpos anti-metreleptina <sup>46</sup>. Estos anticuerpos debido a su potencial neutralizante *in vitro* pueden disminuir la eficacia del medicamento <sup>46</sup>. Se destaca que dos pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-metreleptina presentaron sepsis, sin embargo, ambos pacientes tenían factores de riesgo para infecciones, como cirrosis avanzada y mala higiene bucal, por lo que no está dilucidado si el desarrollo de dichos anticuerpos aumenta o no el riesgo de presentar sepsis <sup>45</sup>.

#### **Desórdenes Linfoproliferativos:**

El linfoma de células T ha sido descrito en tres pacientes con lipodistrofia generalizada adquirida que recibieron metreleptina. El primer paciente fue un masculino de 68 años con antecedente de nódulos linfoides reactivos que progresaron a linfadenopatía difusa a los 8 meses de tratamiento con metreleptina y posteriormente se diagnosticó como linfoma de células T <sup>42</sup>. El segundo caso fue el de una paciente femenina de 59 años de edad con enfermedad de la médula ósea, quien fue diagnosticada con linfoma de células T, 7 meses después del inicio de tratamiento con metreleptina <sup>43</sup>. El tercer caso fue el de una paciente femenina de 13 años de edad, quien desarrolló un linfoma anaplásico de células grandes, una variedad de linfoma de células T, después de 22 meses de tratamiento con metreleptina <sup>43</sup>.

Es necesario destacar, que el linfoma ha sido descrito en otros pacientes con lipodistrofia que no recibían metreleptina y debido a que solo ha sido observado en pacientes con patologías autoinmunes es posible que el linfoma sea una manifestación de dichos trastornos y no esté relacionado al uso de metreleptina.

De igual forma, la progresión o desarrollo de enfermedades autoinmunes, incluyendo glomerulonefritis membranosa proliferativa <sup>47</sup> y hepatitis autoinmune <sup>48</sup> ha sido descrita en algunos pacientes con lipodistrofia que recibieron metreleptina; no está claro si el fármaco ha tenido un rol causal en estas patologías o si por el contrario éstas forman parte de la historia natural de la enfermedad subyacente en este grupo de sujetos.

## **CONCLUSIONES**

Metreleptina es eficaz en el tratamiento de las complicaciones metabólicas asociadas a las formas generalizadas de lipodistrofia y posee un perfil de seguridad aceptable. Actualmente, se encuentran en desarrollo numerosos estudios que podrían expandir el uso de este fármaco a otras patologías tales como el síndrome de deficiencia congénita de leptina, amenorrea hipotalámica y formas severas de resistencia a la insulina como el Síndrome de Rabson Mendenhall.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

El Dr. Marcos Lima Martínez mantiene relación contractual con Aegerion Pharmaceuticals y recibe financiamiento para actividades dirigidas a educación médica continua.

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor desea agradecer a Aegerion Pharmaceuticals y en especial a Rita Teixeira por su asistencia en la adquisición de bibliografía necesaria para la presente revisión, así como a María Fernanda De Amorin, delegada de AELIP en Venezuela, por su colaboración y lectura crítica del manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
2. Food and Drug Administration. FDA approves Myalept to treat rare metabolic disease. 2014. Disponible: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm387060.htm>. Accesado 05 de Noviembre del 2015.
3. Van Swieten MM, Pandit R, Adan RA, van der Plasse G. The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus. *J Chem Neuroanat* 2014;61-62:207-220.
4. Sasaki T, Kitamura T. Roles of FoxO1 and Sirt1 in the central regulation of food intake. *Endocr J* 2010;57:939-946.
5. Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic beta-cell function. *Metabolism* 2011;60:1664-1672.
6. Minokoshi Y, Toda C, Okamoto S. Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 3): S562-S568.
7. Rodriguez AJ, Mastronardi CA, Paz-Filho GJ. New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1391-1400.
8. Bristol-Myers Squibb Company. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee 2013. Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM377929.pdf>. Accesado 05 de Noviembre del 2015.
9. Watson AM, Poloyac SM, Howard G, Blouin RA. Effect of leptin on cytochrome P-450m conjugation, and antioxidant enzymes in the ob/ob mouse. *Drug Metab Dispos* 1999;27:695-700.
10. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56:597-607.
11. Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep* 2014; 6:73.
12. Benomar Y, Naour N, Aubourg A, Bailleux V, Gertler A, Djiane J, Guerre-Millo M, Taouis M. Insulin and leptin induce Glut4 plasma membrane translocation and glucose uptake in a human neuronal cell line by a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanism. *Endocrinology* 2006;147:2550-2556.
13. Muniyappa R, Brown RJ, Mari A, Joseph J, Warren MA, Cochran EK, Skarulis MC, Gorden P. Effects of leptin replacement therapy on pancreatic beta-cell function in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care* 2014;37:1101-1107.
14. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-1638.
15. Stan S, Levy E, Bendayan M, Zoltowska M, Lambert M, Michaud J, Asselin C, Delvin EE. Effect of human recombinant leptin on lipid handling by fully differentiated Caco-2 cells. *FEBS Lett* 2001; 508:80-84.
16. Chou K, Perry CM. Metreleptin: first global approval. *Drugs* 2013;73:989-997.
17. Aegerion Pharmaceuticals I. Aegerion Pharmaceuticals Acquires Myalept™ From AstraZeneca. En: Aegerion Pharmaceuticals I. ed. 2014. Disponible: <http://ir.aegerion.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=880952>. Accesado 05 de Noviembre del 2015.
18. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:522-534.
19. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Síndromes lipodistróficos infrecuentes. *Med Clin (Barc)* 2015;144:80-87.
20. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010;16:310-323.
21. Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V, Lascols O, Bastard JP, Vigouroux C. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. *Endocr Dev* 2010;19:1-20.
22. Garg A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3313-3325.

23. Agarwal AK, Garg A. Congenital generalized lipodystrophy: significance of triglyceride biosynthetic pathways. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:214-221.
24. Magre J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E, BSCL Working Group. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001;28:365-370.
25. Kim CA, Delepine M, Boutet E, El Mourabit H, Le Lay S, Meier M, Nemani M, Bridel E, Leite CC, Bertola DR, Semple RK, O'Rahilly S, Dugail I, Capeau J, Lathrop M, Magré J. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1129-1134.
26. Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, Park YE, Nonaka I, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Sugano H, Nishino I. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest* 2009; 119:2623-2633.
27. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:129-146.
28. Savage D, Semple RK, Clatworthy MR, Lyons PA, Morgan BP, Cochran EK, Gorden P, Raymond-Barker P, Murgatroyd PR, Adams C, Scobie I, Mufti GJ. Complement abnormalities in acquired lipodystrophy revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:10-16.
29. Agarwal AK, Garg A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. *Annu Rev Med* 2006;57:297-311.
30. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, Zaidi Z, Gurakan F, Arslanian SA, Klar A, Ricker A, White NH, Bindl L, Herbst K, Kennel K, Patel SB, Al-Gazali L, Garg A. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4840-4847.
31. Garg A, Chandalia M, Vuitch F. Severe islet amyloidosis in congenital generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 1996;19:28-31.
32. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3313-3325.
33. Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, Depaoli AM, Gorden P. The long term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism* 2005;54:255-263.
34. Lungu AO, Zadeh ES, Goodling A, Cochran E, Gorden P. Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:563-567.
35. Maguire M, Lungu A, Gorden P, Cochran E, Stratton P. Pregnancy in a woman with congenital generalized lipodystrophy: leptin's vital role in reproduction. *Obstet Gynecol* 2012;119:452-455.
36. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-76.
37. Colombo C, Cutson JJ, Yamauchi T, Vinson C, Kadowaki T, Gavrilova O, Reitman ML. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipodystrophy. *Diabetes* 2002;51:2727-2733.
38. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570-578.
39. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1802-1810.
40. Araujo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C, Castro A, Lage M, Pazos M, Rial JM, Blasco J, Guillén-Navarro E, Domingo-Jiménez R, del Campo MR, González-Méndez B, Casanueva FF. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Endocrine* 2015;49:139-147.
41. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;109:1345-1350.

42. Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005;54:1994-2002.
43. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 2010;53:27-35.
44. Christensen JD, Lungu AO, Cochran E, Collins MT, Gafni RI, Reynolds JC, Rother KI, Gorden P, Brown RJ. Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1493-E1500.
45. 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 Rev Clin Pharmacol* 2016;9:59-68.
46. Tchang BG, Shukla AP, Aronne LJ. Metreleptin and generalized lipodystrophy and evolving therapeutic perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1061-1075.
47. Javor ED, Moran SA, Young JR, Cochran EK, DePaoli AM, Oral EA, Turman MA, Blackett PR, Savage DB, O'Rahilly S, Balow JE, Gorden P. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3199-3207.
48. Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, Brown RJ, Ghany MG, Heller T, Kleiner DE, Gorden P. The liver diseases of lipodystrophy: the long term effect of leptin treatment. *J Hepatol* 2013;59: 131-137.