

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 238**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 5/14 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2010 E 10797960 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2451299**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para tratar afecciones médicas relacionadas con la tiroides con folatos reducidos**

30 Prioridad:

10.07.2009 US 270615 P

13.07.2009 US 270741 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.05.2016

73 Titular/es:

**SCOTT III, LINZY O. (100.0%)
940 Regency Crest Drive
Atlanta, GA 30331, US**

72 Inventor/es:

SCOTT III, LINZY O.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 569 238 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos y composiciones para tratar afecciones médicas relacionadas con la tiroides con folatos reducidos

5 Antecedentes

Los problemas de desarrollo asociados a la deficiencia de ácido fólico son bien conocidos en la materia. Quizás los defectos de tubo neural en fetos son el problema más común asociado a la deficiencia de folato. Las embarazadas se tratan rutinariamente con un régimen de ácido fólico. Adicionalmente, se suministra también a las madres
 10 lactantes suplemento de ácido fólico para seguir proporcionando nutrición al recién nacido. Durante los periodos prenatal y perinatal, el folato es esencial para un cierre adecuado del tubo neural por los tejidos dérmicos. En estudios recientes, se ha mostrado que las mujeres con niveles elevados de homocisteína en plasma y niveles disminuidos de folato en eritrocitos tienen un mayor riesgo de tener descendencia con un defecto del tubo neural. Se cree que durante las etapas tempranas del embarazo (antes del desarrollo de la placenta) el transporte de folatos al
 15 feto se efectúa principalmente por los eritrocitos maternos. Los niveles inadecuados de folato en los eritrocitos maternos son un factor significativo en la falta de progresión del cierre del tubo neural en el útero.

El folato ayuda a producir y mantener células nuevas; esto es críticamente importante en células de crecimiento rápido que experimentan una división celular frecuente, tal como en la lactancia y el embarazo. El folato es necesario
 20 para formar ADN y ARN, y tanto adultos como niños necesitan folato para elaborar glóbulos rojos normales. Es esencial que los folatos sean parte del consumo nutricional diario para una salud humana adecuada.

Los folatos desempeñan también un papel crítico en la reducción de los niveles plasmáticos de homocisteína. Una cantidad aumentada de homocisteína en el plasma se ha asociado a enfermedad cardíaca. Se ha mostrado que los
 25 folatos reducen la calcificación de placas durante un ataque isquémico agudo; reduciendo así los efectos a largo plazo de la enfermedad cardiovascular. Por tanto, los folatos son componentes principales de la funcionalidad cardiovascular.

El folato es una vitamina B hidrosoluble esencial que aparece naturalmente en la comida. Como resultado de estas
 30 importantes actividades metabólicas, se fabrican como suplementos varios derivados dietéticos del folato. Aunque la mayoría de los derivados pueden convertirse en la forma metabólicamente activa (6S)-5-metiltetrahydrofolato, la cinética enzimática de dicha conversión puede diferir drásticamente, así como el índice de absorción, y son estas diferencias las que son importantes para determinar la jerarquía de actuación.

35 Los folatos son un grupo de ácidos pteroilglutámicos que se alteran estructural y funcionalmente cuando se reducen (añadiendo electrones) o se oxidan (retirando electrones). En los seres humanos, los folatos se absorben más fácilmente como 5-metiltetrahydrofolato y es la forma en circulación principal del folato. Otros derivados se hidrolizan en el yeyuno intestinal y el hígado a la forma activa con una forma estable intermedia (5,10-metilentetrahydrofolato).

40 El 5-metiltetrahydrofolato es la forma predominante del folato en el sistema circulatorio y es el tipo de folato que puede cruzar la barrera hematoencefálica. El 5-metiltetrahydrofolato es crítico para el desarrollo cerebral y la salud mental normal.

El sistema endocrino es un sistema de glándulas, cada una de las cuales secreta un tipo de hormona en el torrente
 45 sanguíneo para regular el cuerpo. El sistema endocrino es un sistema de señales de información como el sistema nervioso. Las hormonas regulan muchas funciones de un organismo, incluyendo ánimo, crecimiento y desarrollo, función de tejido y metabolismo.

Es conocido que las afecciones médicas relacionadas con la tiroides, y las medicaciones que se usan en relación
 50 con afecciones tiroideas, causan problemas hematológicos a los individuos, así como a los fetos de dichos individuos que pueden estar embarazadas, o a los niños que reciben leche materna de dichos individuos que tienen afecciones médicas relacionadas con la tiroides y/o que reciben medicación tiroidea. Además, es conocido que estas afecciones médicas relacionadas con la tiroides, y las medicaciones que se usan en relación con afecciones tiroideas, causan afecciones hepáticas adversas respecto al hígado, así como que tienen un impacto adverso sobre
 55 otros órganos. Además, aparte de aquellas personas que tienen afecciones médicas relacionadas con la tiroides o que están tomando medicaciones por afecciones tiroideas, es también conocido que las condiciones ambientales y los contaminantes ambientales afectan al sistema tiroideo de un individuo, así como al feto de dicho individuo o al niño lactante de dicho individuo. Por tanto, el sistema tiroideo puede verse afectado por afecciones médicas relacionadas con la tiroides que se desarrollan en el propio cuerpo, por ciertas medicaciones y por el entorno.

Típicamente, las afecciones tiroideas se tratan con medicación para abordar la afección tiroidea y llevar al paciente a un estado eutiroideo. Ese es el enfoque de la comunidad médica y la comunidad farmacéutica. Sin embargo, llevar un individuo al estado eutiroideo no aborda suficientemente las afecciones adversas asociadas a bajo folato, así como vitamina B12, y específicamente bajo folato cefalorraquídeo. Las comunidades médica y farmacéutica no han podido abordar suficientemente las complicaciones adicionales que causan las afecciones médicas relacionadas con la tiroides y/o las medicaciones que se usan en relación con afecciones tiroideas. Por ejemplo, los fármacos antitiroideos son conocidos por causar (a) numerosos trastornos sanguíneos (incluyendo, pero sin limitación, anemia megaloblástica, pancitopenia, anemia aplásica, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia), (b) supresión de médula ósea y (c) disfunción hepática. Además, las afecciones médicas relacionadas con la tiroides son conocidas por causar afecciones similares. Por ejemplo, el hipotiroidismo es conocido por causar deficiencias de hierro, folato y/o vitamina B12, que con respecto a las deficiencias de folato o vitamina B12 pueden causar afecciones hematológicas "macrocíticas" o "megaloblásticas" que conducen, en algunos casos, a supresión de médula ósea y disfunción hepática, así como a disfunción de otros órganos (síndrome de insuficiencia poliglandular, por ejemplo).

Aún más, las afecciones autoinmunitarias como la tiroiditis autoinmunitaria crónica y la tiroiditis de Hashimoto asociadas a anemia perniciosa pueden causar aún más deficiencias de vitamina B12 que no se corregirán únicamente por reemplazo de la hormona tiroidea, sino que requieren también una suplementación de vitamina B12 específica. Además, son afecciones adicionales que complican el cuadro clínico: (1) afecciones de "anemia megaloblástica enmascarada" que pueden surgir por deficiencias simultáneas de hierro y folato/vitamina B12, (2) falta de vitamina B12 que es crítica en la ruta metabólica de la conversión de folato en su forma biológicamente útil y (3) "polimorfismos" que sean corrientes. Por ejemplo, el polimorfismo de metilentetrahidrofolato (MTHFR) es muy común, para algunos da cuenta de hasta un 40 % de la población estadounidense. Como resultado, algunos individuos son naturalmente más susceptibles que otros a tener problemas de folato cefalorraquídeo, o problemas de folato auxiliar y/o vitamina B12, basándose en si tienen o no el polimorfismo. Sin embargo, a pesar de lo anterior, las afecciones médicas relacionadas con la tiroides y los fármacos que se usan para tratar afecciones tiroideas no aumentan con protocolos de suplementación adecuados de folato y B12 suficientemente para prevenir o mejorar los efectos adversos del bajo folato cefalorraquídeo.

30 Campo de la invención

Esta invención está generalmente en el campo del tratamiento de afecciones tiroideas con folato y vitamina B12. El folato es una vitamina crítica que es necesaria para una nutrición apropiada. El folato es importante para formar ADN y ARN, por lo tanto, es crítico en células que están en crecimiento o experimentan una división celular frecuente. Las deficiencias de folato han conducido a afecciones de la salud nocivas y graves en niños así como en adultos. Como resultado, el folato es especialmente importante para embarazadas, madres lactantes y recién nacidos.

El folato se ha descrito para el tratamiento de deficiencias de folato cefalorraquídeo, por ejemplo, en *Neuropediatrics*, 2002, 33(6), 301-308 (Ramaekers y col.). Sin embargo, este documento no se refiere a ningún grupo de pacientes particular. Se proporciona también un resumen útil de la deficiencia de folato cerebral en *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2004, 46, 843-851.

Lo que anteriormente era desconocido, o al menos subestimado, es la relación entre la tiroides y los niveles de folato, así como de vitamina B12, en la sangre. Se ha encontrado que los individuos hipotiroideos padecen deficiencia de folato, así como de vitamina B12; y como tales son propensos a los demás problemas que están también asociados a bajos niveles de folato. Se ha descubierto ahora que las afecciones de hipotiroidismo han conducido a deficiencias de folato en el líquido cefalorraquídeo. Ha habido un caso recién descubierto que implica el tratamiento del hipertiroidismo que ha conducido también a deficiencias de folato en el líquido cefalorraquídeo. Esto es debido a que los fármacos que se toman para tratar el hipertiroidismo suprimen la tiroides y en algunos casos la han suprimido hasta el grado de que conduce a hipotiroidismo y deficiencias de folato en el líquido cefalorraquídeo. Además, estos fármacos antitiroideos pueden causar afecciones hematológicas y hepáticas adversas que pueden contribuir también a deficiencias de folato, así como de vitamina B12, que conducen a deficiencia de folato cefalorraquídeo.

Este sorprendente descubrimiento ha conducido a la presente invención. Proporcionar folato y vitamina B12 a individuos que han padecido, o están en riesgo de padecer, afecciones médicas relacionadas con la tiroides ha mostrado abordar beneficiosamente y aliviar los resultados clínicos adversos asociados al bajo folato en el líquido cefalorraquídeo. La presente invención aborda también aquellos que deben tomar fármacos antitiroideos o fármacos

u hormonas estimulantes de la tiroides. La suplementación con folatos y vitamina B12 junto con cualquier fármaco antitiroideo o fármaco estimulante de la tiroides puede proporcionar un mejor medio de prevenir y/o tratar deficiencias de folato y los problemas asociados a dichas deficiencias.

5 Esta invención ayudará a prevenir y ayudará adicionalmente a diagnosticar la causa de las deficiencias de folato en algunos individuos, ya que las afecciones médicas relacionadas con la tiroides no son actualmente parte del enfoque de las comunidades médica y farmacéutica. Adicionalmente, investigadores destacados en el campo de la deficiencia de folato cefalorraquídeo se han centrado principalmente en anticuerpos que atacan al receptor de folato o en defectos mitocondriales como causa de la deficiencia de folato cefalorraquídeo.

10

Existe claramente la necesidad de dar a conocer la relación entre la función tiroidea y las deficiencias de folato en el líquido cefalorraquídeo de modo que puedan prevenirse y tratarse. Esta invención aborda esa necesidad.

Resumen de la invención

15

En una primera realización, la invención proporciona una composición que comprende un folato para uso en un procedimiento para tratar deficiencia de folato cefalorraquídeo en un individuo con hipotiroidismo, comprendiendo dicho procedimiento:

20 a. seleccionar un individuo con hipotiroidismo que se trata con un fármaco, agente, medicación u hormona seleccionado de entre el grupo consistente en levotiroxina, levotiroxina de sodio, liotironina de sodio, Liotrix, tiroxina y triyodotironina; y

b. administrar dicha composición que comprende un folato al individuo

25

En algunas realizaciones, la presente invención incluirá la administración de folato y vitamina B12 y se acoplará con la administración de hierro. Otras realizaciones incluirán la administración de L-carnitina y/o calcio y/o vitamina D junto con la administración de folato y vitamina B12. Con respecto al calcio y la vitamina D, estas son realizaciones preferidas que abordan también deficiencias de hormona paratiroidea.

30

En una segunda realización, la invención proporciona una composición que comprende (a) un fármaco, agente, medicación u hormona seleccionado de entre el grupo consistente en levotiroxina, levotiroxina de sodio, liotironina de sodio, Liotrix, tiroxina y triyodotironina y (b) un folato reducido, donde el folato reducido es 6(S)-5-metiltetrahidrofolato.

35

En algunas realizaciones, la composición puede comprender adicionalmente vitamina B12.

Esta realización facilitará la prevención y el tratamiento de deficiencias de folato para personas que tienen hipotiroidismo.

40

En otras realizaciones, la composición incluirá adicionalmente hierro y/o L-carnitina y/o calcio y/o vitamina D.

En una realización preferida de la invención, la composición que comprende un folato para uso en un procedimiento para tratar la deficiencia de folato cefalorraquídeo en un individuo con hipotiroidismo requerirá ácido 5-metiltetrahidrofólico, u otro folato reducido, y vitamina B12.

45

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

50

Como se usa en la presente memoria, "folato o folatos" son un grupo de ácidos pteroilglutámicos que se alteran estructural y funcionalmente cuando se reducen. El término "folato" hace referencia a ácido fólico y cualquier derivado del mismo.

55 El ácido fólico, (ácido *N*-[4-(2-amino-3,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinilmetilamino)benzoil]-L-glutámico), también conocido como vitamina B9 o folicina, así como ácido *N*-pteroil-L-glutámico y L-glutamato de *N*-pterilo, es un folato no reducido.

En los seres humanos, los folatos se absorben más fácilmente como la forma más activa 6(R,S)-5-

metiltetrahydrofolato, (siendo 6(S)-5-metiltetrahydrofolato la más activa biológicamente) y es la forma en circulación principal de folato (al que se hace referencia en la presente memoria como “folato reducido”). Una lista no exclusiva de otros folatos reducidos (también incluidos en la definición de “folatos reducidos”) son 10-metilentetrahydrofolato, ácido 10-formiltetrahydrofólico, ácido 5-formiltetrahydrofólico, ácido 5-forminotetrahydrofólico, ácido 5,10-metiltetrahydrofólico, ácido 5,10-metiltetrahydrofólico, L-metilfolato y 6(R,S)-5-formiltetrahydrofolato (ácido folínico) y ácido tetrahydrofólico/tetrahydrofolato.

El término “folato”, como se refiere en la presente memoria, se usa como un género, y generalmente hace referencia a cualquiera de estas formas de folato: ácido fólico, cualquier forma de folatos reducidos y ácido 5-metiltetrahydrofólico.

La vitamina B12, también llamada cobalamina, es una vitamina hidrosoluble. Vitamina B12 hace referencia a un grupo de compuestos vitámeros que contienen cobalto conocidos como cobalaminas: estos incluyen cianocobalamina, hidroxocobalamina y las dos formas de cofactor de origen natural de B12 en el cuerpo humano: δ^1 -desoxyadenosilcobalamina (adenosilcobalamina- AdoB12), el cofactor de la metilmalonil-coenzima A mutasa (MUT) y metilcobalamina (MeB12), el cofactor de la 5-metiltetrahydrofolato homocisteína metiltransferasa (MTR).

El término “deficiencia de folato cefalorraquídeo” (al que se hace referencia también como deficiencia de folato cerebral) está asociado a bajos niveles de 5-metiltetrahydrofolato en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En algunas afecciones, los bajos niveles de folato en el LCR están también asociados a niveles de folato normales en el plasma y los glóbulos rojos. El inicio de los síntomas causados por la deficiencia de folatos en el cerebro empieza generalmente en el primer año de vida, pero en los ejemplos contenidos en la presente memoria se exhibieron en el nacimiento o en los meses inmediatos después de ello. Esto es seguido por un desarrollo retardado, con deceleración del crecimiento craneano, hipotonía y ataxia, seguido en muchos casos de discinesias (coreoatetosis, hemibalismo), espasticidad y dificultades del habla, así como otras numerosas afecciones cognitivas, sociales, conductuales, psicológicas y físicas.

El término “anemia megaloblástica enmascarada” se caracteriza por deficiencias de folato y/o vitamina B12 que aparecen simultáneamente con una deficiencia de hierro, de tal modo que la deficiencia de hierro enmascara los cambios de índices de glóbulos rojos de la anemia megaloblástica.

El término “anemias macrocíticas enmascaradas” hace referencia a afecciones donde está enmascarada una anemia macrocítica, e incluye (a) anemia megaloblástica enmascarada, (b) cuando una anemia macrocítica está enmascarada por una anemia microcítica a normocítica que aparece simultáneamente a la anemia macrocítica o (c) neutropenia que está enmascarada en el nacimiento, en parte, por el fenómeno en el que los valores de recuentos de neutrófilos y glóbulos blancos se elevan inmediatamente después del nacimiento.

El término “hipotiroxinemia” hace referencia a afecciones asociadas a la presencia de una concentración anormalmente baja de tiroxina en la sangre.

El término “hierro”, referido a suplementación nutricional, hace referencia a cualquier forma de hierro que sea generalmente conocida por suplementar la nutrición; por ejemplo, una sal de hierro (II), una sal de hierro (III) o carbonilhierro.

El término “fármaco estimulante de la tiroides” es un fármaco, agente, medicación u hormona que actúa como reemplazo de una hormona que se produce normalmente por la glándula tiroidea para regular la energía y metabolismo del cuerpo. Estos fármacos se usan con el fin de aumentar la función tiroidea. En el contexto de la presente invención, los fármacos estimulantes de la tiroides pueden seleccionarse de entre el grupo consistente en levotiroxina, levotiroxina de sodio, liotironina de sodio, Liotrix, tiroxina y triyodotironina.

El término “afección médica relacionada con la tiroides” hace referencia a afecciones médicas que surgen cuando la glándula tiroidea no funciona apropiadamente. Esto podría incluir hipotiroidismo (función tiroidea subactiva), hipertiroidismo (función tiroidea sobreactiva), trastornos anatómicos y tumores (incluyendo cáncer tiroideo). Las “afecciones médicas relacionadas con la tiroides” también surgen de e incluyen el uso de agentes, fármacos o medicaciones para tratar la tiroides, o de toxinas ambientales o condiciones ambientales que afectan a la tiroides. El término “afecciones médicas relacionadas con la tiroides” incluye también complicaciones asociadas a diabetes mellitus, hipoparatiroidismo y síndrome de insuficiencia poliglandular producidas en conexión con una glándula tiroidea que no funciona apropiadamente.

II. Introducción

La presente invención proporciona composiciones que comprenden un folato para uso en un procedimiento para tratar deficiencia de folato cefalorraquídeo en un individuo con hipotiroidismo. La invención está basada en el descubrimiento de que una tiroides que funciona inapropiadamente puede causar deficiencia de folato cefalorraquídeo. Esta puede tratarse mediante la administración de folato y vitamina B12. Adicionalmente, hay una cierta población de individuos que están también en riesgo de desarrollar afecciones que pueden tratarse con la administración de folato y vitamina B12. Algunas afecciones médicas relacionadas con la tiroides, tales como hipotiroidismo e hipertiroidismo, se tratan con fármacos antitiroideos o fármacos estimulantes de la tiroides. Los fármacos antitiroideos pueden causar afecciones nocivas tales como trastornos sanguíneos macrocíticos, que pueden enmascarar anemias macrocíticas, así como disfunción hepática, que puede ser a su vez idiosincrásica o difícil de diagnosticar dada su impredecibilidad e inicio repentino. Las afecciones hematológicas y hepáticas anteriores pueden conducir también a deficiencias de folato cefalorraquídeo. Como resultado, la presente invención incluye una composición de un fármaco estimulante de la tiroides con la adición de folato y vitamina B12.

15

III. Población de pacientes

Con los fines de esta invención, son pacientes aquellos que han padecido afecciones médicas relacionadas con la tiroides o aquellos que tienen riesgo de padecer afecciones médicas relacionadas con la tiroides, pudiendo estar causadas dichas afecciones tiroideas o riesgo de afecciones tiroideas por una serie de circunstancias incluyendo, pero sin limitación, afecciones biológicas en el cuerpo del paciente, agentes, fármacos o medicaciones a los que se ha expuesto el paciente o exposición ambiental a toxinas u otras condiciones ambientales adversas.

El individuo con una afección médica relacionada con la tiroides padece hipotiroidismo. En general, el hipotiroidismo es una afección en que la glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea. El paciente toma un fármaco estimulante de la tiroides. El paciente puede padecer una afección sanguínea macrocítica, anemia megaloblástica enmascarada, anemia macrocítica enmascarada o disfunción hepática, y pueden tratarse con las composiciones de la invención aquellas personas expuestas a agentes, fármacos, medicaciones, toxinas y condiciones ambientales que causen cualquiera de las afecciones hematológicas o hepáticas anteriores.

25

En otra realización, el paciente tiene hipotiroxinemia.

En otra realización, el paciente puede ser un feto o un recién nacido con una madre o cuidadora que tiene una afección médica relacionada con la tiroides.

30

IV. Afecciones para detectar

a) Tiroides

Uno de los descubrimientos clave de esta invención es el descubrimiento de que las afecciones médicas relacionadas con la tiroides pueden causar deficiencias de folato cefalorraquídeo, y la persona con la afección tiroidea es susceptible de todos los daños asociados a las deficiencias de folato cefalorraquídeo.

b) Hipotiroidismo

45

Esta invención trata a personas con hipotiroidismo. El hipotiroidismo, o tiroides de funcionamiento inapropiado, específicamente que no produce suficientes hormonas tiroideas, puede conducir a una persona a tener deficiencias de folato cefalorraquídeo. El objetivo de esta invención es tratar a gente con hipotiroidismo.

50 c) Diabetes, hipoparatiroidismo y síndrome de insuficiencia poliglandular

Las afecciones médicas relacionadas con la tiroides son conocidas por causar o contribuir a diabetes, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo y síndrome de insuficiencia poliglandular. Por lo tanto, las afecciones diabetes, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo y síndrome de insuficiencia poliglandular producidos por las afecciones médicas relacionadas con la tiroides son también objeto de esta invención.

d) Embarazo

Las embarazadas que padecen afecciones médicas relacionadas con la tiroides son también objeto de esta

invención, porque las afecciones tiroideas que tiene una embarazada pueden causar complicaciones para la madre, así como para el feto y/o recién nacido.

e) Feto

5

Debido a que las complicaciones de las afecciones médicas relacionadas con la tiroides pueden pasar de la madre al feto, un feto o recién nacido de una madre con una afección médica relacionada con la tiroides es también objeto de esta invención.

10 f) Lactante

Debido a que las complicaciones de las afecciones médicas relacionadas con la tiroides pueden pasar a través de la leche de la madre lactante al recién nacido, un recién nacido de una madre con una afección médica relacionada con la tiroides es también objeto de esta invención.

15

g) Hipotiroxinemia

Las complicaciones que surgen por afecciones médicas relacionadas con la tiroides pueden surgir también temporalmente cuando una persona padece hipotiroxinemia. Han aparecido periodos de hipotiroxinemia durante el embarazo en la madre o en el feto. Aunque este puede ser solo un periodo temporal en que la tiroides no funciona apropiadamente, pueden surgir resultados nocivos durante este tiempo. Por lo tanto, la hipotiroxinemia es también objeto de esta invención.

20

h) Fármacos estimulantes de la tiroides

25

Una persona que toma fármacos estimulantes de la tiroides es también objeto de esta invención. Como esta invención aborda, el hipotiroidismo se ha ligado a la deficiencia de folato cefalorraquídeo. Antes de recibir un fármaco estimulante de la tiroides, una persona ha padecido ya en su mayor parte una afección médica relacionada con la tiroides. En ciertos casos, el hipotiroidismo está recién descubierto en un individuo y durante el periodo en que el individuo permaneció sin diagnosticar, el individuo puede haber desarrollado deficiencias de folato o vitamina B12 o deficiencia de folato cefalorraquídeo. En otros casos, el individuo puede haberse tratado con un fármaco antitiroideo por hipertiroidismo, y el fármaco causó que el individuo desarrollara hipotiroidismo, y entonces el individuo padece acontecimientos adversos no solo relacionados con la medicación antitiroidea (cuyas complicaciones se han abordado ya en la presente memoria), sino también las afecciones adversas de tener hipotiroidismo. En aún otro ejemplo, el individuo ha tenido hipotiroidismo, pero alterna entre diferentes grados de hipotiroidismo, de tal modo que el individuo puede estar recibiendo en cualquier momento dado una cantidad inadecuada de fármaco estimulante de la tiroides, permitiendo así que sigan apareciendo las complicaciones adversas del hipotiroidismo. En todas las ocasiones anteriores, esta invención prevendrá o tratará dicho individuo.

30

35

40 i) Afecciones hematológicas

Se ha descubierto también que pueden producirse afecciones sanguíneas macrocíticas, incluyendo anemias macrocíticas enmascaradas, en personas con afecciones médicas relacionadas con la tiroides. Como tal, esta invención se dirige a prevenir o tratar las afecciones producidas por deficiencias de folato y vitamina B12 en personas con anemias macrocíticas enmascaradas.

45

j) Disfunción hepática

Se ha descubierto también que puede producirse disfunción hepática en personas con afecciones médicas relacionadas con la tiroides, y en algunos casos, la disfunción hepática puede ser idiosincrásica o difícil de diagnosticar dada su impredecibilidad e inicio repentino. Como tal, esta invención se dirige a prevenir o tratar las afecciones producidas por deficiencias de folato y vitamina B12 en personas con disfunción hepática.

50

V. Procedimientos de prevención

55

Aunque muchos de los usos del folato son generalmente bien conocidos, se han descubierto nuevas afecciones que requieren el uso de folatos. Es bien conocido en la materia que el folato debería usarse para suplementación nutricional de embarazadas y madres lactantes. Esto es debido al hecho de que el folato es esencial para la replicación de ADN y ARN y por lo tanto es necesario en células en crecimiento y división, que son prevalentes en

madres lactantes y recién nacidos. Es también conocido que el folato, así como la vitamina B12, puede usarse para abordar afecciones neurológicas, incluyendo depresión. Sin embargo, lo que no se conocía es que algunas afecciones médicas relacionadas con la tiroides pueden conducir a deficiencias de folato cefalorraquídeo.

- 5 Por lo tanto, es objeto de esta invención dar a conocer procedimientos y composiciones de administración de folato y vitamina B12 a aquellos susceptibles de desarrollar deficiencias de folato cefalorraquídeo y por lo tanto prevenir las afecciones nocivas adversas que surgen por las deficiencias de folato.

10 Algunas de las afecciones nocivas que surgen por deficiencias de folato cefalorraquídeo afectan al desarrollo de fetos y recién nacidos. Sin embargo, los problemas de desarrollo no están limitados a fetos y recién nacidos, ya que los niños mayores, adolescentes, jóvenes y adultos pueden verse afectados también. Algunos de los primeros síntomas asociados a las deficiencias de folato cefalorraquídeo son menores CI y disfunción cognitiva. A medida que progresa la afección, pueden presentarse retardo del desarrollo, regresión psicomotora, convulsiones, retardo mental, rasgos autísticos, problemas conductuales y problemas sociales. A medida que empeoran las afecciones, se ve afectada la función física. Estas son solo unas pocas de las afecciones que pueden surgir por deficiencia de folato cefalorraquídeo producida por afecciones médicas relacionadas con la tiroides. Las composiciones discutidas en la presente memoria prevendrán, y se ha mostrado que alivian y ayudan a corregir, estos síntomas.

20 Una realización de esta invención proporciona un procedimiento para prevenir afecciones nocivas que surgen por afecciones médicas relacionadas con la tiroides. Esta realización comprende administrar folato y vitamina B12 a gente que padece dichas afecciones médicas relacionadas con la tiroides.

La administración de folato y vitamina B12 puede realizarse de cualquier manera ya conocida en la materia.

25 El hipotiroidismo da como resultado una función tiroidea disminuida y una producción de hormonas disminuida, lo que regula el sistema endocrino. Se ha encontrado reciente y sorprendentemente que el hipotiroidismo puede conducir a deficiencia de folato cefalorraquídeo y a todos los problemas que surgen por niveles de folato disminuidos. Lo que es de mayor preocupación es que muchos de estos pacientes que padecen deficiencia de folato cefalorraquídeo son lactantes cuyo sistema nervioso sigue en desarrollo y carecen de folato en un punto crucial de su desarrollo. En algunos casos, el daño no puede repararse completamente. Puesto que hay deficiencia de folato en dicho momento crucial del desarrollo, las afecciones adversas pueden ser graves. Una realización de esta invención es administrar folato y vitamina B12 a gente con hipotiroidismo. Esta administración de folato y vitamina B12 ayudará a prevenir problemas y afecciones que surgen por deficiencia de folato cefalorraquídeo.

35 En una realización preferida, se administra un folato reducido con vitamina B12 a una persona con afecciones médicas relacionadas con la tiroides. Una lista no exclusiva de ejemplos de folatos reducidos es: ácido 10-formiltetrahidrofólico, ácido 5-formiltetrahidrofólico, ácido 5-forminotetrahidrofólico, ácido 5,10-metiltetrahidrofólico y ácido 5,10-metiltetrahidrofólico. En una realización más preferida, se administra ácido 5-metiltetrahidrofólico con vitamina B12 a personas con afecciones médicas relacionadas con la tiroides.

40 La cantidad de folato administrada mediante los procedimientos y composiciones de esta invención dependerá del tamaño, edad y gravedad de la afección del paciente. Generalmente, bastarán las directrices de dosificación recomendada generalmente por los Institutos Nacionales de la Salud, Oficina de Suplementos Dietéticos (NIH). Lo mismo puede decirse para la administración de vitamina B12, hierro, calcio, vitamina D y L-carnitina. En casos graves, las cantidades pueden aumentarse. Las cantidades de dosificación pueden tener que ser menores que las directrices de dosificación recomendadas generalmente por los NIH en caso de medidas preventivas, o en caso de que el paciente ya esté tomando suplementos que contienen los anteriores, o en caso de que el paciente sea un lactante prematuro o neonato muy reciente.

50 En una realización, la cantidad de folato para administrar mediante los procedimientos y composiciones de esta invención debería ser de 0,5 mg a 0,1 mg de folato por kg de peso (del paciente) al día. En otros casos, se requieren dosis de folato mayores de 2-3 mg/kg/día para normalizar los niveles de folato cefalorraquídeo. Sin embargo, en otros casos donde se estén tomando medidas preventivas, o cuando el paciente sea un feto, recién nacido prematuro o neonato a término, las cantidades de dosificación pueden ser entonces menores que las anteriores.

55 En una realización, la cantidad de folato reducido para administrar mediante los procedimientos y composiciones de esta invención debería ser de 0,1 mg a 1,0 mg de folato por kg de peso (del paciente) al día.

En una realización preferida, la cantidad de folato reducido para administrar mediante los procedimientos y

composiciones de esta invención debería ser de 0,5 mg a 0,1 mg de folato por kg de peso (del paciente) al día. En otros casos, se requieren dosificaciones mayores de folato de 2-3 mg/kg/día para normalizar los niveles de folato cefalorraquídeo. Sin embargo, en otros casos donde se estén tomando medidas preventivas, o cuando el paciente sea un feto, recién nacido prematuro o neonato a término, las cantidades de dosificación pueden ser entonces 5 menores que las anteriores.

Se proporcionan las siguientes tablas por los NIH como cantidades recomendadas en la dieta de folato y otras vitaminas y minerales.

10 Tabla 1: Ingesta adecuada de folato para lactantes

Edad (meses)	Varones y mujeres (µg/día)
0 a 6	65
7 a 12	80

Tabla 2: Cantidades recomendadas en la dieta de folato para niños y adultos

Edad (años)	Varones y mujeres (µg/día)	Embarazo (µg/día)	Lactancia (µg/día)
1-3	150	N/A	N/A
4-8	200	N/A	N/A
9-13	300	N/A	N/A
14-18	400	600	500
19+	400	600	500

15

Tabla 3: Cantidades recomendadas en la dieta (CDR) de vitamina B12

Edad	Varón	Mujer	Embarazo	Lactancia
Nacimiento hasta 6 meses*	0,4 mcg	0,4 mcg		
7-12 meses*	0,5 mcg	0,5 mcg		
1-3 años	0,9 mcg	0,9 mcg		
4-8 años	1,2 mcg	1,2 mcg		
9-13 años	1,8 mcg	1,8 mcg		
14+ años	2,4 mcg	2,4 mcg	2,6 mcg	2,8 mcg

Tabla 4: Ingesta adecuada recomendada para lactantes y cantidades recomendadas en la dieta de hierro para lactantes (7 a 12 meses), niños y adultos

Edad	Varones (mg/día)	Mujeres (mg/día)	Embarazo (mg/día)	Lactancia (mg/día)
Lactantes	0,27	0,27	N/A	N/A
7 a 12 meses	11	11	N/A	N/A
1 a 3 años	7	7	N/A	N/A
4 a 8 años	10	10	N/A	N/A
9 a 13 años	8	8	N/A	N/A
14 a 18 años	11	15	27	10
19 a 50 años	8	18	27	9
51+ años	8	8	N/A	N/A

Tabla 5: Ingestas adecuadas (IA) de calcio

Edad	Varones	Mujeres	Embarazo	Lactancia
Nacimiento hasta 6 meses	210 mg	210 mg		
7-12 meses	270 mg	270 mg		
1-3 años	500 mg	500 mg		
4-8 años	800 mg	800 mg		
9-13 años	1.300 mg	1.300 mg		
14-18 años	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg
19-50 años	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg

50+ años	1.200 mg	1.200 mg		
----------	----------	----------	--	--

Tabla 6: Ingestas adecuadas (IA) de vitamina D

Edad	Niños	Hombres	Mujeres	Embarazo	Lactancia
Nacimiento hasta 13 años	5 mcg (200 UI)				
14-18 años		5 mcg (200 UI)	5 mcg (200 UI)	5 mcg (200 UI)	5 mcg (200 UI)
19-50 años		5 mcg (200 UI)	5 mcg (200 UI)	5 mcg (200 UI)	5 mcg (200 UI)
51-70 años		10 mcg (400 UI)	10 mcg (400 UI)		
71+ años		15 mcg (600 UI)	15 mcg (600 UI)		

5 La cantidad recomendada de L-carnitina para administrar está entre 400 mg y 3.000 mg para adultos, y 20 mg y 400 mg para niños. Pueden ser necesarias cantidades menores en casos preventivos o casos de prematuros/neonatos.

Aunque estos intervalos pueden usarse como guía, la mejor práctica es que el médico determine la cantidad basándose en la edad, peso y gravedad de la afección.

10

Por ejemplo: un paciente (al que se hace referencia más tarde como Ejemplo 2) padeció deficiencia de folato cefalorraquídeo desde el nacimiento hasta recibir tratamiento más de 5 años después del nacimiento. Se trató al niño con ácido folínico a 5 mg dos veces al día. Esta dosificación fue necesaria para abordar la deficiencia extrema que había desarrollado el niño partiendo del útero. En otros casos, especialmente recién nacidos que pueden no haber manifestado aún ninguna presentación clínica, pueden bastar cantidades menores con fines de prevención.

15

En otro ejemplo: un paciente (al que se hace referencia más tarde como Ejemplo 1, y también un gemelo del Ejemplo 2) padeció signos clínicos de deficiencia de folato cefalorraquídeo en el nacimiento. El Ejemplo 1 recibió leche de fórmula infantil que contenía vitamina B12. Sin embargo, no fue hasta que el Ejemplo 1 recibió un suplemento nutricional multivitamínico separado que contenía 2 mcg de vitamina B12 (500 % más que los 0,4 mcg de la cantidad diaria recomendada por los NIH) que el Ejemplo 1 mostró respuesta hematológica. Como se aborda adicionalmente en los Ejemplos siguientes, aunque el Ejemplo 1 exhibió en el nacimiento y en los meses después de ello signos de deficiencia de folato cefalorraquídeo, con el tiempo los daños que padeció el Ejemplo 1 como resultado de la deficiencia de folato cefalorraquídeo no fueron tan graves como los del Ejemplo 2. Esto es debido a que el Ejemplo 1 recibió suplementación de vitamina B12 adicional después del nacimiento y se obtuvo respuesta hematológica.

20

25

En la medida en que esta invención está tratando un feto, un recién nacido prematuro o un neonato a término que puede estar recibiendo también una suplementación nutricional adecuada de otras fuentes dado el estado médico actual entonces de dicho individuo, pueden ser suficientes cantidades mínimas de folato y B12 para prevenir las afecciones médicas relacionadas con la tiroides. Lo que es importante es determinar las cantidades totales de estas vitaminas de toda la ingesta nutricional de la madre, determinando las cantidades apropiadas para administrar mediante esta realización de la invención.

30

35

La presente invención presenta también composiciones para uso en el tratamiento de deficiencia de folato cefalorraquídeo y anemias macrocíticas enmascaradas que han surgido en pacientes con hipotiroidismo.

40

En una realización, se administran folato y vitamina B12 para prevenir anemia megaloblástica enmascarada o anemia macrocítica enmascarada o anemia macrocítica en una persona que padece afecciones adversas como resultado de afecciones médicas relacionadas con la tiroides. En casos de anemia megaloblástica enmascarada o anemia macrocítica enmascarada o anemia macrocítica, esta administración puede acoplarse con la administración de hierro. La cantidad de hierro dependerá necesariamente de la cantidad de anemia de hierro. Ha de advertirse que las sobredosis de hierro son también nocivas y podrían interferir con ciertos índices de absorción de fármacos tiroideos. En otra realización, esta administración puede acoplarse también con la administración de calcio, sin embargo, debería indicarse también que el calcio puede interferir con el índice de absorción de ciertos fármacos tiroideos. Tanto el hierro como el calcio pueden administrarse de cualquier manera ya conocida en la materia. En otra realización, esta administración puede acoplarse también con la administración de L-carnitina o vitamina D, que

45

pueden administrarse mediante cualquier manera ya conocida en la materia.

En una realización, la afección que es el resultado de una afección médica relacionada con la tiroides es disfunción hepática. En afecciones medicas relacionadas con la tiroides, la disfunción hepática puede ser idiosincrásica o difícil de diagnosticar dada su impredecibilidad e inicio repentino. El hígado es uno de los sitios principales de almacenamiento y metabolismo de folato y vitamina B12. La presente invención proporciona procedimientos y composiciones para prevenir y tratar los efectos adversos causados por la disfunción hepática mediante la provisión de folato, o folato reducido, y vitamina B12. En otra realización, esta administración puede acoplarse también con la administración de hierro, L-carnitina, calcio o vitamina D, que pueden administrarse de cualquier manera ya conocida en la materia.

Otra afección que da como resultado una función tiroidea inapropiada es la hipotiroxinemia u otro periodo temporal de hipotiroidismo.

La hipotiroxinemia es cuando una persona padece una concentración anormalmente baja de tiroxina en la sangre. Se ha descubierto también que la hipotiroxinemia está ligada a la deficiencia de folato. En una realización de esta invención, se administran folato, o folatos reducidos, y vitamina B12 a una persona con hipotiroxinemia para prevenir y/o tratar complicaciones como resultado de la hipotiroxinemia. En otra realización, esta administración puede acoplarse también con la administración de hierro, L-carnitina, calcio o vitamina D, que pueden administrarse de cualquier manera ya conocida en la materia.

Las afecciones clínicas por función tiroidea anormal en mujeres embarazadas o lactantes pueden pasarse al feto y/o recién nacido posterior. Una realización de esta invención administrará folato, o un folato reducido, y vitamina B12 a estas mujeres embarazadas o lactantes. Algunas afecciones médicas relacionadas con la tiroides evitan la absorción y/o reducción de folatos en mujeres embarazadas. Por tanto, aunque una mujer embarazada pueda estar tomando un suplemento vitamínico prenatal que incluya un folato (generalmente ácido fólico), las afecciones médicas relacionadas con la tiroides están evitando que los folatos biológicamente activos alcancen el feto. Por tanto, el feto padece entonces las afecciones adversas de la afección médica relacionada con la tiroides de la madre. Las realizaciones de esta invención, que proporcionan folatos reducidos a una mujer embarazada con condiciones de medicación relacionadas con la tiroides, ayudarán a evitar que el feto padezca efectos adversos al proporcionar los folatos reducidos necesarios para el desarrollo. En otra realización, esta administración puede acoplarse también con la administración de hierro, L-carnitina, calcio o vitamina D, que pueden administrarse de cualquier manera ya conocida en la materia.

Adicionalmente, otras afecciones médicas relacionadas con la tiroides pueden causar deficiencias de vitamina B12 en mujeres embarazadas. Incluso si la madre está tomando vitaminas prenatales con folatos y/o vitamina B12, las afecciones médicas relacionadas con la tiroides pueden afectar a la capacidad de la madre de reducir los folatos a su forma biológicamente activa. Por tanto, el recién nacido padece afecciones adversas. Las realizaciones de esta invención proporcionan vitamina B12 a una mujer embarazada con condiciones de medicación relacionadas con la tiroides y ayudarán a evitar efectos adversos en el feto al proporcionar la vitamina B12 necesaria para posibilitar la reducción de folatos necesarios para el desarrollo. En otra realización, esta administración puede acoplarse también con la administración de hierro, L-carnitina, calcio o vitamina D, que pueden administrarse de cualquier manera ya conocida en la materia.

VI. Procedimientos de tratamiento

Muchas realizaciones de esta invención requieren la administración de folato, o folatos reducidos, y vitamina B12. Los folatos se administran para tratar la deficiencia de folato creada por el hipotiroidismo. En una realización, el ácido fólico es el folato que se administra con la vitamina B12. El ácido fólico no es biológicamente activo, pero es un tratamiento efectivo para mucha gente que tiene la capacidad de convertir ácido fólico en sus derivados de tetrahidrofolato.

En algunas ocasiones, el tratamiento con ácido fólico no es suficiente, ya que el ácido fólico no es la forma biológicamente activa del folato. Algunos individuos tienen dificultad para reducir el ácido fólico a su forma más biológicamente activa, por lo tanto, es necesario proporcionar a estos individuos un folato reducido. Es una realización preferida de la invención la administración de un folato reducido con vitamina B12.

Se estima que la administración de un folato reducido con vitamina B12 es suficiente para prevenir y tratar un gran porcentaje de gente con afecciones tiroideas. Sin embargo, un porcentaje concreto debe seguir recibiendo ácido 5-

metiltetrahidrofólico y vitamina B12 para prevenir y/o tratar adecuadamente las afecciones producidas por las deficiencias de folato debidas a afecciones médicas relacionadas con la tiroides. Esta es la realización más preferida de la invención. Es más, incluso si se tratan los niveles sanguíneos de folato de un individuo y se llevan a la normalidad, si el grado de deficiencia de folato era significativo o prolongado durante un periodo sostenido de tiempo de tal modo que los depósitos de folato del individuo estuvieran agotados, entonces los niveles de folato cefalorraquídeo permanecerán bajos a pesar de la normalización de los niveles de folato en la sangre.

Adicionalmente, aunque en algunos casos el tratamiento de folato puede ser suficiente para tratar las deficiencias de folato, en otros casos es esencial la administración de vitamina B12. La vitamina B12 es esencial para que los folatos se vuelvan biológicamente activos. Se ha observado que puede padecerse deficiencia de folato cefalorraquídeo y seguir teniendo niveles sanguíneos de folato normales. Esto es debido a que hay folato que está en la sangre, sin embargo, debido a la deficiencia de vitamina B12, el folato no se vuelve biológicamente activo.

Por ejemplo: el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 (como se discuten a continuación) nacieron y se diagnosticaron con hipotiroidismo. Tras el nacimiento, el Ejemplo 1 presentaba afecciones clínicas más graves que el Ejemplo 2. Sin embargo, el Ejemplo 1 recibió un suplemento nutricional multivitamínico adicional que incluía 2 mcg de vitamina B12. El Ejemplo 2 no recibió el mismo suplemento nutricional multivitamínico que incluía 2 mcg de vitamina B12. Aproximadamente 5 años después del nacimiento, se ensayó la deficiencia de folato cefalorraquídeo del Ejemplo 2 y se encontró que era deficiente de folato cefalorraquídeo. Se ensayó el Ejemplo 1 aproximadamente 4 meses después de la prueba de folato cefalorraquídeo del Ejemplo 2 y era normal en los valores de folato cefalorraquídeo.

VII. Composiciones

Una realización de la invención incluye una composición que comprende (a) un fármaco, agente, medicación u hormona seleccionado de entre el grupo consistente en levotiroxina, levotiroxina de sodio, liotironina de sodio, Liotrix, tiroxina y triyodotironina y (b) un folato reducido, donde el folato reducido es 6(S)-5-metiltetrahidrofolato, opcionalmente que comprende adicionalmente vitamina B12.

La cantidad de vitamina B12 debería ser al menos un 30 % o más de la cantidad recomendada generalmente por los NIH, dependiendo de qué suplementos adicionales pueda estar tomando el paciente. Las cantidades de dosificación pueden tener que aumentarse o disminuirse dependiendo de dichos factores. Por ejemplo, con respecto al Ejemplo 1 (como se discute anteriormente y a continuación), se requerían 2 meg de vitamina B12 al día para que el Ejemplo 1 mostrara una mejora hematológica, lo que es igual a un aumento del 500 % frente a la cantidad diaria recomendada por los NIH. Esta composición puede administrarse mediante cualquier medio necesario ya conocido en la materia. En una realización preferida, se administraría la composición en una cápsula que contiene los tres elementos. La cápsula podría estar compuesta por cualquier medio necesario ya conocido en la materia.

La combinación de un fármaco estimulante de la tiroides y folato y vitamina B12 serviría para proporcionar folato y vitamina B12 al paciente y prevenir deficiencias de folato, incluyendo deficiencia de folato cefalorraquídeo. La vitamina B12 es necesaria para ayudar al transporte de folato al líquido cefalorraquídeo.

La cantidad de ácido 5-metiltetrahidrofólico debería ser al menos un 30 % o más de la cantidad recomendada generalmente de ácido fólico por los NIH. En otra realización, la cantidad de ácido 5-metiltetrahidrofólico debería estar basada en una fórmula de 0,1-1,0 mg/kg/día. Dependiendo de qué suplementos adicionales pueda estar tomando el paciente, pueden tener que aumentarse o disminuirse las cantidades de dosificación dependiendo de dichos factores. Puesto que los folatos reducidos son biológicamente más activos, un folato reducido sería más efectivo para tratar deficiencias de folato.

Adicionalmente, aquellos individuos que reducen el ácido fólico se beneficiarían de tomar un folato reducido. Se estima que esta composición sería efectiva para un porcentaje significativo de personas con deficiencia de folato cefalorraquídeo. Para la población restante, es necesario ácido 5-metiltetrahidrofólico.

Puesto que surgen otras complicaciones de afecciones médicas relacionadas con la tiroides, las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente hierro y/o L-carnitina y/o calcio y/o vitamina D. Se ha mostrado que la L-carnitina mejora el desarrollo mental en el metabolismo celular. Estas funciones son necesarias para aquellos susceptibles a deficiencias de folato. Además, el Ejemplo 2 (descrito a continuación) se volvió hipotiroideo como resultado de un tratamiento con fármaco antitiroideo de la madre. En el momento en que se diagnosticó el Ejemplo 2 con deficiencia de folato cefalorraquídeo, el Ejemplo 2 tenía también deficiencia de L-carnitina.

El hipotiroidismo causa deficiencias de hierro; por lo tanto, pueden ser adecuados suplementos de hierro para corregir la deficiencia de hierro. Adicionalmente, se ha encontrado que el hipotiroidismo está asociado con hipoparatiroidismo. El calcio es efectivo para el tratamiento de hipoparatiroidismo, y la vitamina D ayuda a la absorción de calcio.

5

VIII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las afecciones médicas presentadas en gemelos que nacieron de una madre diagnosticada con hipertiroidismo que tuvo un tratamiento con fármaco antitiroideo excesivo durante el embarazo que, como resultado, creó un estado hipotiroideo en la madre así como un estado hipotiroideo en los neonatos gemelos.

10

El Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 eran ambos pacientes lactantes.

Tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 nacieron de una madre diagnosticada de hipertiroidismo y se trató con excesivos fármacos antitiroideos durante el embarazo, creando por tanto un estado hipotiroideo en la madre y en los fetos. Se determinó más tarde que tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 eran hipotiroideos en el útero.

15

Tanto el Ejemplo 1 como 2 recibieron fármacos estimulantes de la tiroides después del nacimiento y se volvieron eutiroideos al cabo de aproximadamente 1 semana del nacimiento.

20

Inmediatamente después del nacimiento, el Ejemplo 1 tenía señales de anemia megaloblástica y neutropenia. El Ejemplo 2 tenía señales de anemia megaloblástica enmascarada, así como neutropenia que puede haber estado enmascarada. Es notable que las pruebas hematológicas del Ejemplo 2 se efectuaran aproximadamente 1 hora después de las pruebas hematológicas del Ejemplo 1, un periodo de tiempo en que se ha mostrado que se elevan los valores de neutrófilos y glóbulos blancos. Tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 mostraron signos de disfunción hepática. Es notable que la madre mostrara signos de disfunción hepática idiosincrásica durante el embarazo mientras tomaba fármacos antitiroideos.

25

Tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 se trataron por deficiencias de hierro con suplementos de hierro.

30

El Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 recibieron diferente suplementación nutricional con respecto a la vitamina B12. Aunque el Ejemplo 2 recibió la misma leche de fórmula infantil que recibió el Ejemplo 1, conteniendo dicha leche de fórmula infantil vitamina B12, el Ejemplo 2 recibió menos leche de fórmula infantil que el Ejemplo 1, y el Ejemplo 2 recibió en lugar de la leche de fórmula infantil más leche materna de la madre hipotiroidea. El Ejemplo 1 recibió también un suplemento nutricional multivitamínico adicional que incluía 2 mcg de vitamina B12. El Ejemplo 2 recibió una versión diferente del suplemento nutricional multivitamínico que no incluía vitamina B12.

35

Cuando el Ejemplo 1 recibió el suplemento nutricional adicional que contenía 2 mcg de vitamina B12, el Ejemplo 1 exhibió una pronta respuesta hematológica mediante un aumento de reticulocitos, que pasaron de por debajo de lo normal a normal, lo que es prueba de una deficiencia de vitamina B12 y/o folato tratada. Sin embargo, el Ejemplo 2, mostró regresión de los valores de reticulocitos que permanecieron por debajo de lo normal, probando una deficiencia de vitamina B12 y/o folato continuada.

40

Tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 exhibieron signos asociados a deficiencia de folato cefalorraquídeo en el nacimiento y al cabo del año siguiente incluyendo, pero sin limitación, retraso del crecimiento, somnolencia, palidez, glositis, sepsis y septicemia, así como manifestaciones neurológicas incluyendo deficiencia cognitiva, trastornos del movimiento y neuropatía periférica. Para la mayor parte, el Ejemplo 2 exhibía versiones más drásticas de los síntomas, incluyendo problemas conductuales y sociales y trastornos del movimiento dolorosos.

45

En resumen, se ha determinado que el propio metabolismo materno del folato, que se alteró por el excesivo tratamiento de fármaco antitiroideo, el hipotiroidismo de la madre y la anemia perniciosa afectaron críticamente al suministro de folato al embrión y al transporte de folato intacto a través de la placenta. Esto significa que el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 empezaron a padecer deficiencia sistémica de folato en la matriz, y la deficiencia sistémica de folato conduce a deficiencia de folato cefalorraquídeo. La afección de folato del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2 se vio también afectada por su propio hipotiroidismo y la transferencia placentar del fármaco antitiroideo de la madre. Es notable que los fármacos estimulantes de la tiroides que recibieron el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 inmediatamente después del nacimiento, y que llevaron a cada uno de ellos a un estado eutiroideo al cabo de aproximadamente una semana, no abordaron suficientemente las deficiencias de folato cefalorraquídeo, como tampoco la pronta respuesta

50

55

hematológica vista en el Ejemplo 1 después de la suplementación de vitamina B12 adicional asociada al tratamiento con fármacos estimulantes de la tiroides.

Tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 exhibían una serie de afecciones concordantes con la deficiencia de folato 5 cefalorraquídeo. El Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 son similares en que tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 tenían una madre tratada con un fármaco antitiroideo y diagnosticada con hipotiroidismo, dando así como resultado el hipotiroidismo del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2. Adicionalmente, tanto el Ejemplo 1 como el Ejemplo 2 tuvieron bocio en el nacimiento, un tratamiento de laboratorio similar en el hospital después del nacimiento y vivieron una vida similar (alimentación, crianza, escuela, mismas medicaciones y suplementos vitamínicos, vacunaciones, etc.) después del 10 alta del hospital. Fue una diferencia significativa que el Ejemplo 1 recibió más suplementación de vitamina B12 que el Ejemplo 2, y el Ejemplo 1 mostró una pronta respuesta hematológica.

Importancia de los folatos reducidos, especialmente 5-metiltetrahidrofolato o ácido folínico

15 Aunque el Ejemplo 1 padecía y sigue padeciendo síntomas asociados al inicio de una deficiencia de folato cefalorraquídeo, las manifestaciones del Ejemplo 1 han sido en menor grado que el Ejemplo 2. El Ejemplo 2 ha padecido, y sigue padeciendo, síntomas de deficiencia de folato cefalorraquídeo en mayor grado que el Ejemplo 1.

Aproximadamente 5 años y 3 meses después del nacimiento, se observaron por primera vez los niveles de folato 20 cefalorraquídeo en el Ejemplo 2. Se ensayó la deficiencia de folato cefalorraquídeo del Ejemplo 1 aproximadamente 4 meses después de la prueba del Ejemplo 2. El Ejemplo 1 mostró niveles normales de folato cefalorraquídeo, lo que es concordante con el soporte de vitamina B12 adicional que recibió el Ejemplo 1 después del nacimiento (y la respuesta hematológica resultante) y el menor grado de los síntomas asociados al inicio de la deficiencia de folato cefalorraquídeo que había padecido el Ejemplo 1. Estudios han mostrado que cuanto antes se abordan las anemias 25 asociadas a la deficiencia de folato cefalorraquídeo, mejor puede superar el individuo afectado adversamente más efectos a largo plazo de la deficiencia de folato asociada. A pesar de los resultados de la prueba de deficiencia de folato cefalorraquídeo del Ejemplo 1, el Ejemplo 1 sigue teniendo daño neurológico permanente resultante de la deficiencia de folato cefalorraquídeo en el nacimiento, demostrando la necesidad de los procedimientos y composiciones de esta invención.

30 El Ejemplo 2 mostraba niveles por debajo de los normales de folato cefalorraquídeo, lo que es concordante con la falta de respuesta hematológica del Ejemplo 2 después del nacimiento dada la menor suplementación con vitamina B12 del Ejemplo 2 y el mayor grado de síntomas asociados a la deficiencia de folato cefalorraquídeo que ha padecido el Ejemplo 2. Después del diagnóstico del Ejemplo 2, se trató el Ejemplo 2 con 5-metiltetrahidrofolato en 35 forma de ácido folínico (5 mg dos veces al día). Al cabo de aproximadamente 4 meses, los niveles de folato cefalorraquídeo del Ejemplo 2 se elevaron de 32L (intervalo preferido 40-128) a aproximadamente 88 (mitad del intervalo). Por tanto, después de 4 meses de tratamiento el Ejemplo 2 consiguió niveles de folato cefalorraquídeo normales, mientras que el Ejemplo 2 no pudo conseguir dichos niveles normales durante los primeros 5 años de vida del Ejemplo 2 incluso recibiendo multivitaminas con ácido fólico y vitamina B12. Por tanto, los folatos reducidos son 40 críticos.

Después del tratamiento con 5-metiltetrahidrofolato, el Ejemplo 2 mostró mejoras de las habilidades físicas, conductuales y sociales.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un folato para uso en un procedimiento para tratar deficiencia de folato cefalorraquídeo en un individuo con hipotiroidismo, comprendiendo dicho procedimiento:
- 5 a. seleccionar un individuo con hipotiroidismo que se trata con un fármaco, agente, medicación u hormona seleccionado de entre el grupo consistente en levotiroxina, levotiroxina de sodio, liotironina de sodio, Liotrix, tiroxina y triyodotironina; y
- 10 b. administrar dicha composición que comprende un folato al individuo.
2. La composición para uso de la reivindicación 1, donde el folato es un folato reducido.
3. La composición para uso de la reivindicación 1, donde el folato es 6(S)-5-metiltetrahidrofolato.
- 15 4. La composición para uso de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la administración de vitamina B12 al individuo.
5. La composición para uso de la reivindicación 1, donde el individuo tiene anemia megaloblástica enmascarada.
- 20 6. La composición para uso de la reivindicación 1, donde el individuo tiene anemia macrocítica enmascarada.
- 25 7. La composición para uso de la reivindicación 1, donde el individuo tiene disfunción hepática.
8. La composición para uso de la reivindicación 1, donde el individuo tiene un polimorfismo MTHFR.
9. La composición para uso de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la
- 30 administración de vitamina B12 y hierro al individuo.
10. La composición para uso de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la administración de vitamina B12 y L-carnitina al individuo.
- 35 11. La composición para uso de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la administración de vitamina B12 y calcio al individuo.
12. La composición para uso de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la administración de vitamina B12 y vitamina D al individuo.
- 40 13. La composición para uso de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición comprende adicionalmente vitamina B12 y uno o más de los siguientes: hierro, L-carnitina, calcio o vitamina D.
14. La composición para uso de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la
- 45 administración de vitamina B12, hierro, L-carnitina, calcio o vitamina D.
15. Una composición que comprende (a) un fármaco, agente, medicación u hormona seleccionado de entre el grupo consistente en levotiroxina, levotiroxina de sodio, liotironina de sodio, Liotrix, tiroxina y triyodotironina y (b) un folato reducido, donde el folato reducido es 6(S)-5-metiltetrahidrofolato.
- 50 16. La composición de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente vitamina B12.