

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 977**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2011** **PCT/EP2011/055273**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011** **WO2011124571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2011** **E 11714252 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2555771**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas con dosis elevadas de biotina**

30 Prioridad:

06.04.2010 FR 1052589

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2017

73 Titular/es:

**ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
(100.0%)
3 Avenue Victoria
75001 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SEDEL, FRÉDÉRIC y
BELLANGER, AGNÈS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 613 977 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

Composiciones farmacéuticas con dosis elevadas de biotina

- 5 La invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas con dosis muy altas de biotina, así como a su uso en el tratamiento de deficiencias visuales, especialmente vinculadas con atrofas ópticas.

10 La biotina (o vitamina H) es una vitamina hidrosoluble ubicua, que se encuentra de forma natural en numerosos alimentos, entre ellos los menudillos, el huevo y algunas hortalizas. La biotina aportada por la alimentación procede de la biocitina (dímero de biotina-lisina), producto de la degradación de las proteínas mediante las proteasas y peptidasas digestivas. La biotina libre se produce en la luz intestinal por acción de la biotinidasa. La biotina se transporta posteriormente por varios transportadores, como el transportador multivitamina dependiente de sodio [*sodium-dependent multivitamin transporter* (SMVT)]. La eliminación de la biotina es esencialmente urinaria en forma de catabolitos. Se pueden observar carencias adquiridas en pacientes malnutridos, o en caso de intoxicación por la avidina contenida en la clara del huevo (la avidina se une a la biotina en la luz del tubo digestivo e impide su absorción).

20 En los mamíferos, la biotina actúa como cofactor de cuatro carboxilasas metabólicas que intervienen en varias etapas clave del metabolismo energético, entre ellas, la piruvato carboxilasa (gluconeogénesis), la 3-metilcrotonil CoA y la propionil CoA carboxilasas (catabolismo de algunos aminoácidos que aportan metabolitos intermedios al ciclo de Krebs); y la acetil CoA carboxilasa (síntesis de ácidos grasos).

25 En estos últimos años, se demostrado adicionalmente que la biotina puede regular la expresión de numerosos genes a través de un mecanismo de biotinilación-desbiotinilación de las histonas, edificios proteicos que regulan la conformación del ADN y, de esta forma, el acceso de algunas regiones del genoma a los factores de transcripción. Parece que un gran número de genes cuya expresión está regulada por la biotina codifican proteínas implicadas en el metabolismo energético (Zempleni et al., 2009).

30 En el ser humano, dos enfermedades metabólicas están directamente relacionadas con el metabolismo de la biotina: la deficiencia de biotinidasa y la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa (Zempleni et al., 2009). La biotinidasa es indispensable para la liberación de la biotina libre a partir de la biocitina generada mediante proteólisis. La propia holocarboxilasa sintetasa está implicada en la fijación de la biotina libre a las 4 apocarboxilasas dependientes de biotina (3-metilcrotonil CoA carboxilasa, propionil CoA carboxilasa, piruvato carboxilasa y acetil CoA carboxilasa). Estas dos enfermedades tienen presentaciones clínicas polimorfas, pero los primeros signos aparecen en general en la primera infancia: acidosis metabólica, crisis de epilepsia, hipotonía, problemas de consciencia, ataxia cerebelosa, pérdida de audición, erupción cutánea, alopecia. Estos síntomas pueden mejorar en gran medida (especialmente en caso de la deficiencia de biotinidasa) con pequeñas dosis de biotina (entre 5 y 20 mg/día). También se han documentado formas tardías de déficit de biotinidasa que aparecen en la adolescencia o a la edad adulta, especialmente en algunos pacientes con lesiones medulares o atrofia óptica (Ramaekers et al., 1993; Wolf et al., 1998). En algunos casos, estos trastornos neurológicos son reversibles con biotina.

45 Por otra parte, una enfermedad genética, de transmisión autosómica recesiva, no directamente relacionada con el metabolismo de la biotina, y denominada "enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina" [biotin-responsive basal ganglia disease] (BBGD, OMIM n.º 607483) se describió por primera vez en 1998 en 10 pacientes originarios de Oriente Medio (Ozand et al., 1998). Los pacientes afectados de BBGD presentaban episodios subagudos de encefalopatía, frecuentemente desencadenadas por episodios febriles y caracterizados por confusión, epilepsia, oftalmoplegia externa, disfagia, debilidad generalizada que conducen a veces a un coma e incluso la muerte. La administración de dosis muy elevadas de biotina (10 mg/kilo/día) durante estos accesos permitía una recuperación parcial o completa en pocos días. En ausencia de tratamiento, los pacientes presentaban secuelas neurológicas graves, especialmente una distonía generalizada permanente relacionada con lesiones bilaterales en los núcleos grises centrales. El gen responsable de este síndrome se ha identificado recientemente: se trata del SLC19A3 que codifica la proteína hTHTR2 que es un transportador secundario de la tiamina (Zeng et al., 2005). Puesto que la biotina no es sustrato de hTHTR2 (Subramanian et al., 2006), el mecanismo preciso por el que la biotina mejora el fenotipo clínico resta por descubrir.

55 Una hipótesis podría ser que la biotina en dosis muy altas activa la expresión del gen SLC19A3, lo que permite restaurar la función del transportador defectuoso. Esta hipótesis de "terapia de activación transcripcional" se basa en las siguientes observaciones

- 60 (1) la biotina regula numerosos genes (Zempleni, 2009), y
(2) la expresión del gen SLC19A3 disminuye en caso de deficiencia de biotina (Vlasova et al., 2005), lo que indica que la actividad de este gen está regulada (directa o indirectamente) por la biotina.

65 Otra hipótesis sería que la activación forzada, mediante dosis elevadas de biotina, de las enzimas dependientes de biotina lleve a una activación del ciclo de Krebs por medio de la aportación de sustratos anapleróticos generados por estas enzimas, que podría paliar el déficit del transporte de tiamina, ocasionado por las mutaciones de SLC19A3.

La biotina está presente como principio activo en determinados medicamentos. Sin embargo, estos compuestos contienen una cantidad pequeña de biotina por dosis.

5 En la mayoría de casos, estos medicamentos contienen también otros principios activos (especialmente otras vitaminas). Estos productos se pueden utilizar por vía oral. Estos productos que tienen varios principios activos contienen menos de 1 mg de biotina (entre 0,15 y 0,2 mg) por dosis unitaria (pastilla o comprimido).

10 Un medicamento comercializado en Francia (Biotine Bayer®) se presenta en forma de comprimidos o solución inyectable y contiene solamente biotina, como principio activo, así como excipientes. Este medicamento se utiliza como tratamiento complementario en alopecias difusas. La biotina Bayer contiene 5 mg de biotina por dosis unitaria (comprimido o ampolla inyectable).

15 En el marco de la presente invención, se ha desarrollado una nueva forma farmacéutica (nueva dosificación) de biotina, que permite la administración por vía oral de una gran cantidad de biotina en cada dosis unitaria. Estos medicamentos se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades que inducen deficiencias visuales por neuropatía óptica, y especialmente determinadas formas de leucoencefalopatías que presentan signos clínicos originales.

20 Las dosis elevadas de biotina administradas mediante las composiciones de acuerdo con la invención permiten una mejora de los signos clínicos, de donde surge la hipótesis de que está vinculada a una buena asimilación de la biotina aportada. Se debe resaltar que no se ha descrito en la bibliografía médica ningún efecto tóxico de la biotina a dosis muy altas, ni tampoco en los pacientes tratados por los inventores.

25 En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición para administración por vía oral, que contiene 100 mg de biotina. Esta composición es de uso farmacéutico, y es por tanto un medicamento. Se entiende que cada dosis unitaria de la composición de acuerdo con la invención contiene 100 mg de biotina, como principio activo.

30 En una realización particular, la composición de acuerdo con la invención contiene biotina como principio activo único, así como excipientes, sin ningún otro principio activo.

Se debe entender que un excipiente es cualquier compuesto que forme parte de la formulación que está destinado a actuar como mero soporte, es decir, que no está destinado a tener una actividad biológica.

35 La composición de acuerdo con la invención puede presentarse en cualquier forma conocida en la técnica. En particular, se presenta en forma de cápsulas, comprimidos (revestidos con película o no), píldoras o pastillas. En otra realización, se presenta en forma de un jarabe. Dicho jarabe se dosifica de tal manera que contiene 100 mg de biotina por dosis unitaria. La concentración de biotina en este jarabe depende de la dosis unitaria que se desea proporcionar al paciente.

40 Los excipientes que puede utilizar el experto en la materia son bien conocidos en la técnica. De esta forma, se puede seleccionar talco (E553b), celulosa microcristalina, lactosa, almidón (especialmente de maíz), estearato de magnesio (E572), ácido esteárico (E570).

45 Cuando se prepara la composición de acuerdo con la invención en forma de cápsulas, un excipiente preferido es la celulosa microcristalina.

50 Cuando la composición se presenta en forma de un comprimido revestido con película, dicha película puede estar formada por cualquier sustancia conocida en la materia, como hipromelosa (E464), etilcelulosa, macrogol, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro (E172).

También se puede colorear el principio activo (mediante cualquier colorante aceptable, tal como el carmín), lo que permite comprobar la buena dispersión de la biotina en el excipiente.

55 La demanda también describe una composición inyectable que contiene al menos 20 mg, preferentemente al menos 40 mg de biotina por dosis unitaria, preferentemente al menos 50 mg, de forma más preferida al menos 75 mg, de la forma más preferida al menos 100 mg de biotina por dosis unitaria.

60 Esta composición inyectable puede presentarse en forma de una ampolla que contiene biotina, así como excipientes aceptables. La composición de biotina se ajusta dependiendo del volumen previsto de la ampolla. Se pueden utilizar algunos excipientes que mejoran la solubilidad de la biotina.

65 Los excipientes que se pueden utilizar en la fabricación de las composiciones inyectables son bien conocidos en la técnica. Se puede citar especialmente el dihidrogenofostato de sodio, bicarbonato de sodio (E550i), parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216), que se pueden utilizar juntos en las proporciones que sabe determinar el experto en la materia. El agua utilizada está destinada a preparaciones inyectables. La inyección se realiza preferentemente por vía intramuscular. También se puede realizar por vía

intravenosa.

Las composiciones con una dosis muy alta de biotina son especialmente interesantes y están especialmente adaptadas para su uso en el tratamiento de una deficiencia o atrofia visual. Este tratamiento puede ser un tratamiento principal o un tratamiento complementario de un tratamiento principal para atacar las causas de la atrofia visual. La invención también se refiere al uso de biotina en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una deficiencia o atrofia visual (o cualquier patología citada más adelante), así como a los métodos de tratamiento de estas patologías mediante la administración de biotina.

Las composiciones con una dosis muy alta de biotina son especialmente interesantes y están especialmente adaptadas para estabilizar el estado clínico de un paciente que padece una deficiencia o atrofia visual.

Para una utilización de ese tipo, la cantidad de biotina administrada al paciente debe ser al menos igual a 3 mg/kg/día, más preferentemente 5 mg/kg/día, o al menos igual a 7,5 mg/kg/día, es decir de aproximadamente 10 mg/kg/día. Se administran diariamente entre 100 y 700 mg de biotina a los pacientes, generalmente entre 200 y 500 mg al día, generalmente alrededor de 300 mg al día.

La atrofia visual (o atrofia óptica) se debe por lo general a una atrofia del nervio óptico, acompañada de una modificación del campo visual y una disminución de la agudeza visual. Se puede provocar mediante un proceso inflamatorio, tumoral, vascular o tóxico.

En una realización particular, la atrofia visual se observa en ausencia de una etiología clara, como se menciona a continuación.

En esta realización, la atrofia visual es un síntoma vinculado a una leucoencefalopatía particular, es decir, una afectación de la sustancia blanca del cerebro.

Esta leucoencefalopatía puede caracterizarse por los siguientes elementos: afectación de las siguientes regiones de la sustancia blanca: sustancia blanca periventricular, radiaciones ópticas, fascículos corticoespinales, pedúnculos cerebelosos, según se puede observar mediante IRM cerebral, y una elevación del pico de colina en el centro semioval, así como se puede observar mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (ERMN).

Así, se observan anomalías IRM específicas y que no aparecen en otras leucoencefalopatías de origen metabólico (revisado en Sedel et al., 2008): (1) hiperseñal de los fascículos corticoespinales; (2) hiperseñal de las radiaciones ópticas; (3) hiperseñal de los pedúnculos cerebelosos; (4) hiperseñal moderada de la sustancia blanca periventricular.

Desde el punto de vista electrofisiológico, los pacientes muestran anomalías que recuerdan una afectación unilateral o bilateral de los nervios ópticos, incluso en ausencia de disminución de la agudeza visual.

También se suele observar una reacción inflamatoria (hipercelularidad > 4 elementos/mm³) en los pacientes.

Esta leucoencefalopatía sensible a dosis elevadas de biotina también se acompaña de una afectación unilateral o bilateral de los nervios ópticos que puede ser sintomática (disminución de agudeza visual) o infraclínica (detectada solamente por los potenciales evocados visuales, sin signos clínicos), que mejora con el tratamiento. El síndrome cerebeloso y la elevación del pico de colina observada mediante ERMN mejoran con el tratamiento.

El diagnóstico de esta "leucoencefalopatía sensible a biotina" se basa en criterios clínicos, radiológicos y neurofisiológicos:

a) criterios clínicos: enfermedad que evoluciona por brotes que se activan durante varios días y en los que el paciente puede presentar los síntomas siguientes: síndrome cerebeloso, disminución de la agudeza visual unilateral. Entre estos episodios subagudos, los pacientes pueden presentar cefaleas, problemas psiquiátricos, y secuelas de dichos brotes: síndrome cerebeloso permanente, disminución de la agudeza visual unilateral o bilateral permanente.

b) criterios radiológicos: La IRM cerebral muestra una leucoencefalopatía característica que afecta las regiones siguientes de la sustancia blanca cerebral: sustancia blanca periventricular, radiaciones ópticas, fascículos corticoespinales, pedúnculos cerebelosos. La IRM de los nervios ópticos puede mostrar atrofia óptica unilateral o bilateral. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (ERMN) muestra una elevación del pico de colina en el centro semioval.

c) criterios neurofisiológicos: el estudio de los potenciales visuales evocados puede mostrar un aumento de las ondas P100 bilateral con respecto a una afectación de los nervios ópticos o una ausencia de onda P100 en los casos graves. El potencial visual evocado (PEV) es la respuesta eléctrica de la corteza provocada por un estímulo visual. Los PEV son el resultado del registro de las variaciones de los potenciales generados por la actividad biofísica de la corteza occipital tras un estímulo visual, en el que un parámetro varía con el tiempo. Los PEV estudian el funcionamiento macular y perimacular, así como la conducción de las vías visuales.

Se administra la composición de acuerdo con la invención a los pacientes que tienen los criterios anteriormente definidos, a una dosis tal como se menciona anteriormente, en particular, 100 mg tres veces al día durante 3 meses.

En caso de una mejora cierta de uno de los parámetros después de una reevaluación clínica, radiológica (IRM+ERMN) y electrofisiológica, el tratamiento puede continuar. La dosis de biotina se puede adaptar (aumentar o disminuir).

Si ninguno de los parámetros ha mejorado de forma cierta, pero se tiene una fuerte sospecha diagnóstica (clínica, IRM, potenciales visuales evocados muy intensos), se continúa el tratamiento terapéutico durante 3 meses adicionales (adaptando opcionalmente la dosis de biotina) a cuyo término se realiza una nueva evaluación clínica, radiológica (IRM+ERMN) y electrofisiológica.

Las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de pacientes que padecen otras patologías:

a) sospecha de BBGD: episodios de encefalopatía desencadenados por episodios febriles y durante los cuales una IRM cerebral muestra lesiones de hiperseñal FLAIR/T2 de los núcleos grises centrales (putamen y núcleos caudados). Se debe proponer una posología de 10 mg/kilo/día durante los episodios de encefalopatía, asociada a la vitamina B1 (500 mg/día) (Debs et al., 2010). Este ensayo terapéutico debe llevarse a cabo junto con un estudio genético con búsqueda de mutaciones en el gen SLC19A3.

b) sospecha de patología sensible a biotina: afectación neurológica "sin diagnóstico" que evoluciona mediante episodios subagudos y que asocia de forma diversa los signos clínicos siguientes: atrofia óptica unilateral o bilateral, síndrome cerebeloso subagudo, afectación de los núcleos grises centrales.

c) otra patología neurológica potencialmente vinculada a un trastorno del metabolismo energético: se puede citar la enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, o algunas epilepsias sintomáticas. La biotina a dosis elevada se puede utilizar, por tanto, como tratamiento preparatorio para reducir los síntomas observados en estas enfermedades.

Descripción de las figuras

Figura 1: Controles IRM y espectroscopia RMN realizados en la paciente 1 antes (figura 1A) y después del tratamiento (figura 1B). En la IRM realizada antes del tratamiento, se observa una leucoencefalopatía que afecta a los pedúnculos cerebelosos (PC), fascículos corticoespinales (CS), radiaciones ópticas (RO), y la sustancia blanca periventricular (PV). La espectroscopia de RMN muestra un aumento del pico de colina (Cho, pico más a la izquierda), que debería tener una altura similar a la del pico situado justo a su derecha. Después del tratamiento, los signos de leucoencefalopatía y el pico de colina han disminuido considerablemente.

Figura 2: Controles IRM y espectroscopia RMN realizados en la paciente 2 antes (figura 2A) y después del tratamiento (figura 2B). En la IRM realizada antes del tratamiento, se observa una leucoencefalopatía que afecta a los pedúnculos cerebelosos (PC), fascículos corticoespinales (CS), radiaciones ópticas (RO), y la sustancia blanca periventricular (PV). La espectroscopia de RMN muestra un aumento del pico de colina (Cho). Después del tratamiento, el pico de colina ha disminuido.

Figura 3: Controles de IRM realizados en la paciente 3 antes (figura 3A) y después del tratamiento (figura 3B). En la IRM realizada antes del tratamiento, se observa una leucoencefalopatía que afecta a los pedúnculos cerebelosos (PC), fascículos corticoespinales (CS), radiaciones ópticas (RO), y más débilmente la sustancia blanca periventricular (PV). Después del tratamiento, los signos de leucoencefalopatía han desaparecido.

Los ejemplos siguientes muestran el interés de un tratamiento con las preparaciones de acuerdo con la invención.

Ejemplos

Ejemplo preliminar: Preparación de cápsulas con una dosis muy alta de biotina

La biotina, materia prima, se obtiene de un establecimiento mayorista farmacéutico LA COOPER (Coopération Pharmaceutique Française) de MELUN. Antes de mezclar con el excipiente (celulosa microcristalina), se añadió una pizca de carmín al principio activo (trazador de buen reparto en la mezcla). El reparto de la mezcla se convirtió posteriormente en los comprimidos n.º 1 (0,50 ml).

Para 100 cápsulas con una dosis de 100 mg, se realiza la mezcla siguiente:

- biotina: 10 g
- de carmín: una punta de cuchara
- de celulosa microcristalina: qsp 50 ml

Ejemplo 1

Un paciente de sexo femenino (54 años en 2010) presentó una disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo seguida de una disminución de agudeza visual del ojo derecho, 10 días más tarde (mayo de 2002). La baja agudeza visual es indolora pero estuvo precedida de cervicalgias y cefaleas. Apareció rápidamente una atrofia óptica. En diciembre de 2002, presentó durante algunos días problemas de equilibrio, problemas con el esfínter (disuria) y parestesias de los 4 miembros.

El examen neurológico puso en evidencia reflejos vivos en 4 miembros con el signo de Babinski bilateral, así como un síndrome cerebeloso cinético del miembro inferior izquierdo.

El IRM realizado en esta época muestra una leucoencefalopatía que afecta la sustancia blanca periventricular, los fascículos corticoespinales de las cápsulas internas y del tronco encefálico con una hiperseñal franca, las radiaciones ópticas y los pedúnculos cerebelosos, sobre todo a la derecha. El espectro RMN del 6 de diciembre de 2002 no muestra elevación del pico de colina. La IRM medular es normal. Varios controles con IRM realizados en julio de 2003 y mayo de 2004 muestran un aspecto superponible (figura 1A). Sin embargo, el pico de colina estaba elevado de forma anómala en el espectro RMN de mayo de 2004.

En julio de 2003, cuenta los dedos a 20 cm a la derecha y ve la mano moverse hacia la izquierda.

En mayo de 2004, la agudeza visual se valora en 1,6/10 a la derecha y a 1/50 a la izquierda. Esta agudeza visual se mantiene estable hasta abril de 2006, momento en que se inicia un tratamiento con biotina a una dosis de 20 mg/día.

Después de dos meses de tratamiento, la paciente tiene la impresión de ver un poco mejor. Después de tres meses de tratamiento (07/2006), la agudeza visual se valora en 4/10 a la derecha y a 1/50 a la izquierda. Esta mejora inicial se mantiene en el control realizado a los 7 meses (nov. de 2006).

En diciembre de 2006, el tratamiento aumenta a 100 mg/día.

Después de dos semanas, la paciente comienza a poder leer los titulares grandes de un periódico.

En julio de 2007 (después de 15 meses de tratamiento), la agudeza visual se puntúa en 6/10 a la derecha y a 1/20 a la izquierda. Los PEV visuales muestran en ese momento una respuesta cortical a la derecha retardada en +4,5SDS (la respuesta era nula antes del tratamiento).

La paciente señala también una mejora de sus problemas de equilibrio. La IRM del mes de julio (2007) muestra una normalización del pico de colina, así como una disminución neta de la intensidad de señal de la leucoencefalopatía (figura 1 B).

Ejemplo 2

Se proporciona a una paciente de 72 años un tratamiento con una dosis muy alta de biotina (en 2010). Esta paciente se quejaba de migrañas desde que tenía 20 años.

En 2004 (66 años), muestra problemas psiquiátricos del tipo de delirio de persecución durante un año. Se diagnosticó una psicosis maniaco-depresiva, a la vista de recurrencia de los trastornos de tipo de acceso maniaco (2 o 3 episodios en total).

En 2006, 2007 y 2008, presenta problemas de deambulación paroxísticos, descritos como problemas de equilibrio asociados a una debilidad de los miembros inferiores que duraban, cada vez, menos de 24 horas.

El 1^{er} episodio de 2006 fue acompañado de fiebre, y la punción lumbar realizada en ese momento mostró 17 elementos (linfocitos), una proteinorraquia de 0,3 g/l. Entre estos episodios, siguió presentando algunos problemas de equilibrio.

A finales de 2006 apareció una disminución de la agudeza visual bilateral indolora, predominante del lado derecho, "de agravamiento en incrementos" entre 2006 y 2007 (en 2007, contaba solamente los dedos a la derecha, y la agudeza visual a la izquierda se había valorado en 2/10).

Durante el verano de 2008, los problemas de equilibrio se volvieron permanentes.

El examen clínico realizado en mayo de 2009 mostró un discreto síndrome cerebeloso estático, pero también cinético, del miembro superior derecho. Los reflejos osetendinosos estaban vivos en los cuatro miembros, pero no existía el signo de Babinski.

La IRM cerebral mostró una leucoencefalopatía constituida por hiperseñales periventriculares, fascículos piramidales en los pedúnculos cerebrales y del diencefalo. Esta leucoencefalopatía también afectaba a las radiaciones ópticas y, en menor medida, a los pedúnculos cerebelosos (Figura 2A).

5 Los potenciales visuales evocados realizados en junio de 2009 no mostraban ninguna respuesta cortical. La agudeza visual se valoró en 1 a la derecha; 2/10 a la izquierda. En ese momento, la paciente se quejaba además de cefaleas frecuentes (al menos una crisis por semana). Un tratamiento con biotina (3 x 100 mg/día) se inició en junio de 2009.

10 En septiembre de 2009, la paciente notó una mejora de su agudeza visual: podía leer números de teléfono, distinguía los rostros y podía leer los titulares grandes de los periódicos. Señaló una disminución importante de la frecuencia de las cefaleas: 1 a 2/mes. El equilibrio era más firme, especialmente en la media vuelta. Podía cocinar sola, algo que no podía hacer anteriormente. La IRM no mostraba cambios, así como el espectro IRM cerebral. Por el contrario, los potenciales visuales evocados mostraron la reaparición de una onda P100 a la izquierda (no se indicó ninguna respuesta a la derecha) de latencia prolongada (126,5 ms).

15 El tratamiento se prosiguió a la misma dosis. En enero de 2010 (después de 6 meses de tratamiento), los potenciales evocados mostraban un esbozo de onda P100 a la derecha, así como una mejora de la latencia de la onda P100 izquierda (pasó de 126,5 a 111,8 ms). El espectro de IRM cerebral mostró una disminución neta del pico de colina y del cociente colina/creatinina, mientras que la leucoencefalopatía permanecía inalterada (Figura 2B). El tratamiento con biotina se aumentó a 600 mg/día. Este tratamiento sigue en curso.

Ejemplo 3

25 Un paciente de 40 años (nacido en 1970) presentaba varios episodios de diplopía transitorios por los que había acudido al médico en 2004, sin que fuera posible encontrar una etiología.

30 En enero de 2007, presentó por la mañana al despertar una disartria pseudo ebria. Esta disartria se agravó ligeramente entre enero y febrero de 2007. En marzo de 2007, tras su hospitalización, la exploración clínica mostró simplemente una disartria atáxica, así como síndrome cerebeloso estático leve. Por otra parte, la exploración clínica fue normal. La punción lumbar mostró un líquido inflamatorio con 7 elementos/mm³ (linfocitos). La IRM cerebral mostró una leucoencefalopatía que afectaba los fascículos corticoespinales de las cápsulas internas y del tronco encefálico, las radiaciones ópticas y más débilmente la sustancia blanca periventricular (Figura 3A). La agudeza visual era normal.

35 En marzo de 2007, se inició un tratamiento con biotina (200 mg/día) con una duración total de 2 meses. Aunque no se constató ninguna mejoría clínica, la IRM de control realizada en enero de 2008 mostró una desaparición completa de la leucoencefalopatía (Figura 3B). Los potenciales visuales evocados mostraron componentes corticales de latencia y morfología normal a la derecha, aunque de amplitud reducida. A la izquierda, la respuesta cortical era dispersa. Estos resultados eran coherentes con una disfunción infraclínica de las vías visuales izquierdas.

40 Este paciente se perdió entre octubre de 2008 y julio de 2010 y detuvo su tratamiento durante dicho periodo de tiempo. Su estado neurológico se ha agravado, especialmente su disartria y sus problemas de equilibrio, y este agravamiento le ha llevado a utilizar una silla de ruedas. Durante ese periodo de tiempo, apareció en la IRM cerebral una atrofia del tronco encefálico y del cerebelo. La reanudación del tratamiento permitió la estabilización del estado del paciente.

Ejemplo 4

50 Una paciente de 49 años, nacida en 1961, presentaba antecedentes de uveítis posterior bilateral complicada con una coriorretinitis y una catarata bilateral. No se descubrió ninguna etiología, a pesar de realizar un estudio exhaustivo. Tenía sobrepeso y diabetes de tipo 2. Estaba bajo seguimiento psiquiátrico desde 1998 debido a trastornos psicóticos surgidos tras el parto de su hijo. Desde ese momento, estuvo hospitalizada de forma reiterada por episodios de delirio con alucinaciones oníricas. Se realizó una IRM en el marco del examen de su enfermedad, que mostró una leucoencefalopatía que afectaba los fascículos corticoespinales, pedúnculos cerebelosos, las radiaciones ópticas y la sustancia blanca periventricular. El examen clínico mostró una ataxia cerebelosa, muy discreta, pero nada más.

60 En septiembre de 2008, se inició un tratamiento con biotina (100 mg dos veces al día). Tres meses más tarde (diciembre), la IRM de control mostró una disminución significativa del pico de colina, pero sin modificación de la leucoencefalopatía. Después, se perdió a la paciente.

Conclusión

65 La tabla I siguiente resume los síntomas clínicos y observaciones radiológicas y neurofisiológicas de los pacientes de los ejemplos 1 a 4.

Tabla I: características antes del tratamiento

Paciente	1	2	3	4
Características clínicas				
Sexo	F	F	M	F
Edad en la última exploración	53	71	38	47
Edad al inicio de los problemas	46	68	34	37
Disminución de la agudeza visual bilateral	+	+	-	+
Síndrome cerebeloso	+	+	+	+
Síndrome piramidal	+	-	-	-
Problemas psiquiátricos	-	+	-	+
cefaleas	+	+	-	-
Características radiológicas, electrofisiológicas y biológicas				
Leucoencefalopatía periventricular	+	+	-	+
Hiperseñal de las radiaciones ópticas	+	+	+	+
Hiperseñal de los pedúnculos cerebelosos	+	+	-	+
Hiperseñal de los fascículos corticoespinales	+	+	+	+
Elevación de la colina (SRMN)	+	+	NF	+
PEV: retardo de las ondas 100 o ausencia de respuesta	+	+	+	NF
EMG	NI	NI	NI	NI
Elementos por mm ³ en el líquido cefalorraquídeo (LCR)	8	17	7	3
Proteínas en el LCR	0,72	0,3	0,5	0,34
NF: no realizado				

Así, todos los pacientes han mostrado una mejora clínica o paraclínica después de introducir un tratamiento con biotina a dosis altas.

5 Esta mejora se refiere a las manifestaciones clínicas (agudeza visual y ataxia) en 2 de 4 pacientes, (paciente 1 y 2) en las anomalías de la IRM (disminución de la hiperseñal de la sustancia blanca) en 2 de 4 pacientes (pacientes 1 y 3), en las anomalías de la espectroscopía de resonancia magnética (disminución del pico de colina en el centro semioval) en 3 de 3 pacientes (1, 2, 4) y en los potenciales visuales evocados en 2 de 2 pacientes (pacientes 1 y 2).
10 Se debe destacar que los dos pacientes que no han experimentado mejoría clínica neta con el tratamiento (aunque los parámetros de IRM o espectroscopía habían mejorado) solamente mostraron síntomas muy leves al principio del tratamiento.

15 No todos los pacientes tuvieron el mismo grado de seguimiento durante el tratamiento (entre 3 meses y 1 año). Parece, sin embargo, que los primeros signos para mejorar sean:

- 20 1) la disminución de la agudeza visual en los pacientes que muestran una disminución antes del tratamiento (pacientes 1 y 2);
2) la disminución del pico de colina evaluada en el espectro RMN y mejora de los potenciales evocados visuales y después
3) después de al menos un año, la disminución de la hiperseñal de la sustancia blanca de IRM (observada en los 2 pacientes con seguimiento mediante IRM durante un año después del tratamiento (pacientes 1 y 3).

Tabla II: resultados después del tratamiento

Paciente	Mejora de la agudeza visual	Mejora del síndrome cerebeloso	Mejora de la leucopatía (IRM)	Mejora del pico de colina	Mejora de los PEV
1	+	+	+	+	+
2	+	+/-	-	+	+
3	-	-	+	NF	NF
4	-	-	-	+	NF
NF: no realizado					

Referencias

- 30 Dabbagh O, Brismar J, Gascon GG, Ozand PT. The clinical spectrum of biotin-treatable encephalopathies in Saudi Arabia. Brain Dev. 1994;16 Supl: 72-80.
Debs R, Depienne C, Rastetter A, Bellanger A, Degos B, Galanaud D, Keren B, Lyon-Caen O, Brice A, Sedel F.

- Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease (BBGD) in Europeans with novel SLC19A3 mutations. Arch Neurol. 2010 Jan;67(1):126-30.
- Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, Joshi S, Al Jishi E, Bakheet S, Al Watban J, Al-Kawi MZ, Dabbagh O. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. Brain. 1998 Jul;121 (Pt 7):1267-79.
- 5 Ramaekers VT, M, Rau G, Heimann G. (1993) Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. Neuropediatrics 24:98-102.
- Sedel F, Tourbah A, Fontaine B, Lubetzki C, Baumann N, Saudubray JM, Lyon-Caen O. Leukoencephalopathies associated with Inborn Errors of Metabolism in adults: a diagnostic approach. J Inherit Metab Dis. 2008 Jun;31(3):295-307.
- 10 Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Biotin-responsive basal ganglia disease-linked mutations inhibit thiamine transport via hTHTR2 : biotin is not a substrate for hTHTR2. Am J Physiol. 2006;291(5):851-859
- Vlasova TI, Stratton SL, Wells AM, Mock NI, Mock DM. Biotin deficiency reduces expression of SLC19A3, a potential biotin transporter, in leukocytes from human blood. J Nutr. 2005;135(1): 42-47.
- 15 Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, Ramaekers VT, Coskun T, Tokatli A, Ozalp I, Hymes J. J Pediatr. 1998;132(2):362-5.
- Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. Biofactors 2009;35(1):36-46.
- Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JS Jr et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SCL19A3. Am J Hum Genet. 2005;77(1):16-26.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para una administración por vía oral, que contiene 100 mg de biotina por dosis unitaria.
- 5 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que se presenta en forma de cápsulas, comprimidos (revestidos con película o no), pastillas o píldoras.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que contiene biotina y excipientes, sin ningún otro principio activo.
- 10 4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que contiene excipientes seleccionados entre el talco, celulosa microcristalina, lactosa, almidón, estearato de magnesio y ácido esteárico.
- 15 5. Biotina para su uso en el tratamiento de una deficiencia visual, en la que dicha deficiencia visual está vinculada a una leucoencefalopatía que afecta las regiones siguientes de la sustancia blanca cerebral: sustancia blanca periventricular, radiaciones ópticas, fascículos corticoespinales, pedúnculos cerebelosos, así como la observada mediante IRM cerebral, y una elevación del pico de colina en el centro semioval, según se observa mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, en la que la cantidad de biotina administrada al paciente es al menos igual a 3 mg/kg/día.
- 20 6. Biotina para su uso en el tratamiento de una deficiencia visual de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cantidad de biotina administrada al paciente es al menos igual a 5 mg/kg/día.

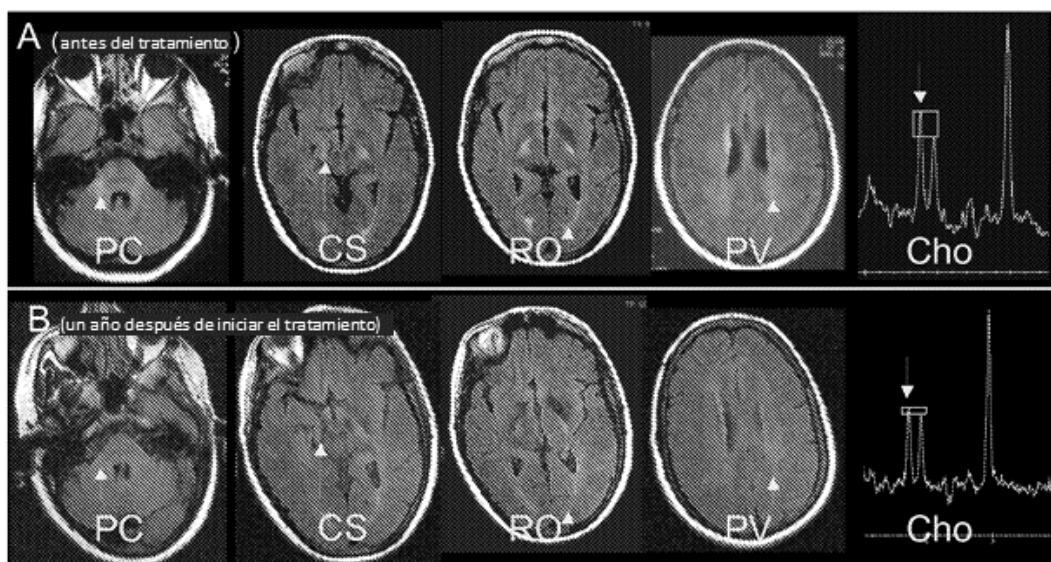


Figura 1

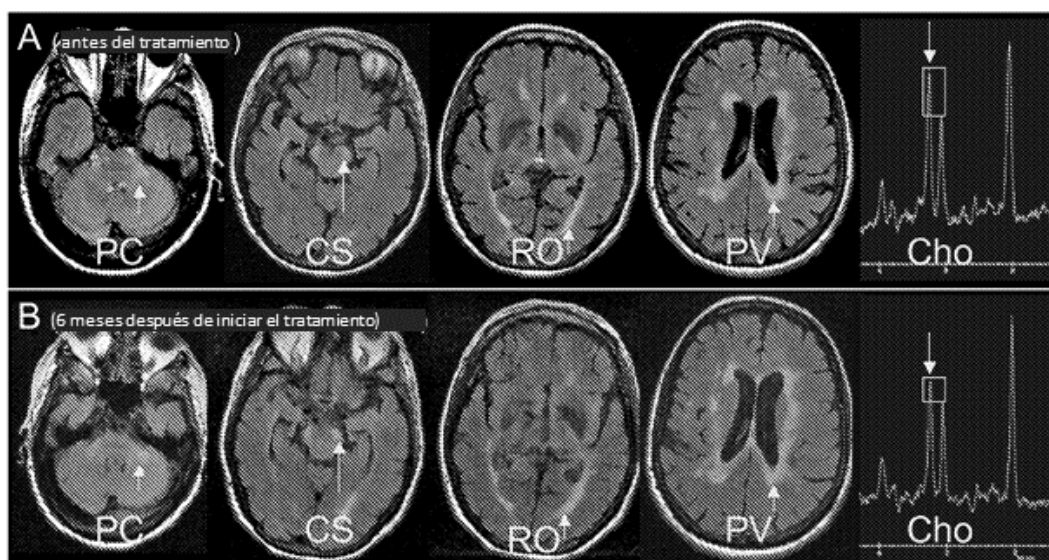


Figura 2

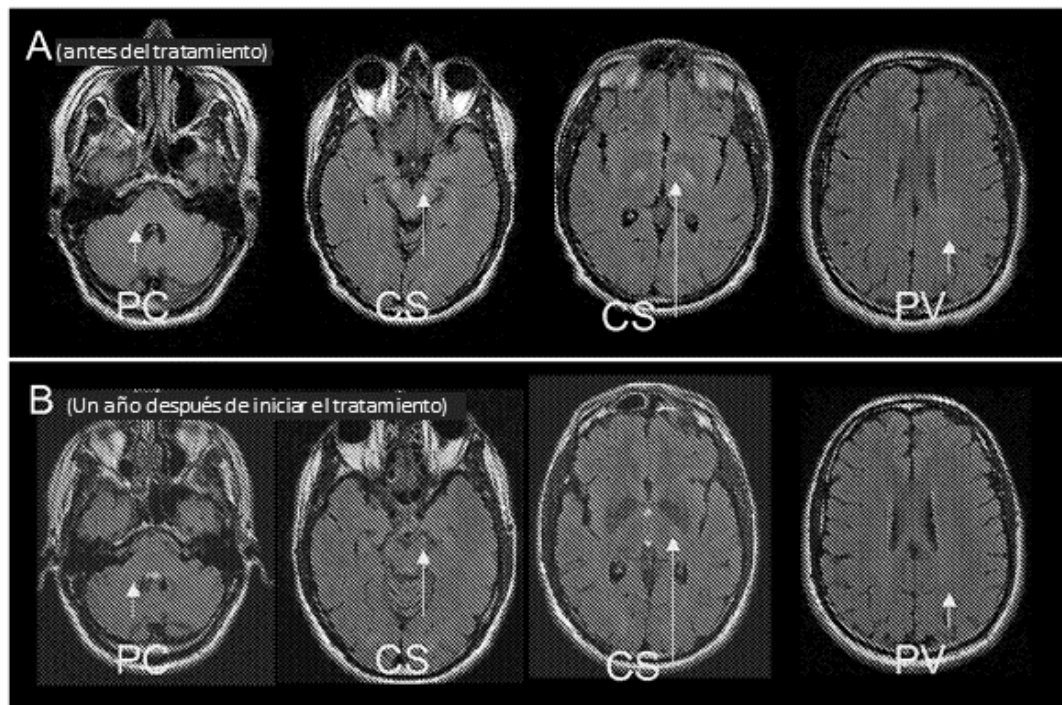


Figura 3