

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 093**

51 Int. Cl.:

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164299**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14778050 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2969010**

54 Título: **Uso de levocetirizina y montelukast en el tratamiento de trastornos autoinmunes**

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361780420 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2018**

73 Titular/es:

**INFLAMMATORY RESPONSE RESEARCH, INC.  
(100.0%)  
515 E. Micheltorena, Suite G  
Santa Barbara CA 93103, US**

72 Inventor/es:

**MAY, BRUCE, CHANDLER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 654 093 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**

Uso de levocetirizina y montelukast en el tratamiento de trastornos autoinmunes

**5 Referencia a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º 61/780.420, presentada el 13 de marzo de 2013.

**10 Antecedentes**

La autoinmunidad se describe como una respuesta inmune dirigida contra un antígeno dentro del cuerpo del huésped. Esta definición es independiente de si la respuesta es innata o adquirida, y si se adquiere, si es inducida por un antígeno extraño o autóctono. En otras palabras, si se adquiere, la respuesta es inducida por un antígeno o extraño o un antígeno que se encuentra en la parte del cuerpo o ubicación en la que se origina, tal como la producida por un cáncer. La autoinmunidad usualmente implica tanto respuestas de linfocitos T como de linfocitos B en una matriz inmunológica compleja tridimensional. El requisito principal es una respuesta inmune dirigida a un autoantígeno.

En el tratamiento de enfermedades humanas a menudo es difícil establecer la causalidad. Como tal, el diagnóstico de una enfermedad autoinmune puede establecerse mediante evidencia directa, evidencia indirecta o evidencia circunstancial. La evidencia directa usualmente implica la transferencia de un anticuerpo de un paciente a un receptor sano. Se puede encontrar evidencia indirecta en dichas patologías como: (a) la reproducción de enfermedades en animales a través de inmunización con un antígeno seleccionado, (b) enfermedad de origen natural en animales que se asemeja al análogo humano, y (c) enfermedad creada por la manipulación del sistema inmune. La evidencia circunstancial, el nivel más bajo de prueba, se sugiere confirmando la presencia de autoanticuerpos. Otro tipo de evidencia circunstancial se identifica a partir del hallazgo de que las enfermedades autoinmunes tienen una tendencia a agruparse, probablemente a partir de rasgos de susceptibilidad genética definidos o aún por definir. Desde una perspectiva patológica, con pocas excepciones, todas las enfermedades autoinmunes requieren la presencia de linfocitos T CD4 autorreactivos.

Existe una categoría separada de enfermedades autoinmunes, las enfermedades autoinflamatorias, en la que no hay evidencia de inmunidad adaptativa en forma de linfocitos T autorreactivos. Este último grupo consiste en un núcleo de seis trastornos conocidos como síndromes de fiebre recurrente hereditaria.

Clínicamente, los médicos tienden a clasificar las enfermedades autoinmunes como sistémicas (tal como en el caso del lupus eritematoso sistémico) o específicas de órganos (tal como diabetes mellitus tipo I). La terapia generalmente se ha dirigido a la enfermedad específica y la presentación asociada. Generalmente, se emplean cuatro enfoques terapéuticos, pero las causas del complejo de las dos categorías de trastornos autoinmunes presentan desafíos considerables para el desarrollo de nuevas terapias. Además, muchas de las modalidades actuales, tales como los inmunomoduladores, inmunosupresores, esteroides y gammaglobulina intravenosa, por nombrar algunos efectos secundarios precipitados son peores que la enfermedad subyacente.

**45 Sumario**

Se describe el tratamiento de trastornos autoinmunes en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

En una variación, se describe el tratamiento de un síntoma de un trastorno autoinmune en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

En algunas realizaciones, el trastorno autoinmune es púrpura trombocitopénica idiopática. En algunas realizaciones, el trastorno autoinmune es neutropenia autoinmune.

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar al inicio de los síntomas para cualquiera de los métodos descritos.

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar de forma secuencial para cualquiera de los métodos descritos.

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar de manera sustancialmente simultánea para cualquiera de los métodos descritos.

En algunas realizaciones de los métodos descritos, se puede administrar un principio activo adicional. El principio activo adicional puede ser un esteroide.

En algunas realizaciones, se puede administrar un glucocorticoide. El glucocorticoide puede ser prednisona. En algunas realizaciones, el glucocorticoide puede ser metilprednisolona.

5 En algunas realizaciones, el principio activo adicional puede ser un inmunosupresor. El inmunosupresor puede ser metotrexato.

En algunas realizaciones, el principio activo adicional puede ser un suplemento. El suplemento puede ser gluconato ferroso. El suplemento también puede ser vitamina C.

10 En algunas realizaciones, se puede administrar un antibacteriano. El antibacteriano puede ser dapsona.

En algunas realizaciones, el principio activo adicional es una proteína. La proteína puede ser filgrastim (Neupogen®).

15 En algunas realizaciones, se puede administrar un inmunomodulador. El inmunomodulador puede ser lenalidomida (Revlimid®).

En algunas realizaciones de los métodos descritos, la combinación se puede administrar al paciente por una o más de las rutas que consisten en enteral, intravenosa, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.

20 En alguna realización, la levocetirizina y montelukast se administran por la misma ruta.

25 Una realización se dirige a formulaciones y kits para tratar trastornos autoinmunes. Las formulaciones incluyen, aunque sin limitación, formulaciones para administrar concentraciones eficaces de levocetirizina y montelukast a un paciente que lo necesite. Las formulaciones pueden comprender elementos de liberación convencional y/o modificada, que proporcionan la administración del fármaco al paciente.

30 En algunas realizaciones, el tratamiento, las formulaciones y los kits pueden incluir, por ejemplo, un comprimido bicapa, que comprende levocetirizina y montelukast en capas separadas, para la administración diaria. Como alternativa, cada medicamento se puede administrar por separado (un comprimido de levocetirizina y un comprimido de montelukast por día en la noche). En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una única formulación o como formulaciones separadas, puede administrarse durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 días o más para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En varias realizaciones, la enfermedad autoinmune puede ser púrpura trombocitopénica idiopática o neutropenia autoinmune. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un blíster suministrado para un ciclo de tratamiento de 7 a 10 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones. En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una única formulación, tal como un comprimido bicapa, o como formulaciones separadas, puede administrarse durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más para el tratamiento de la inflamación crónica. En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una única formulación, tal como un comprimido bicapa, o como formulaciones separadas, puede administrarse durante aproximadamente 1 año, 2 años, 3 años, o más para el tratamiento de la inflamación crónica. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un blíster suministrado para un ciclo de tratamiento de 30 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones.

45 **Breve descripción de los dibujos**

La **figura 1** muestra un diagrama del mecanismo de acción antiinflamatorio propuesto de levocetirizina y montelukast utilizando una ruta modelo esteroide.

50 Las **figuras 2A-2C** muestran recuentos de plaquetas de un paciente como se describe en el Ejemplo 1.

La **figura 3** muestra un diagrama de un Algoritmo de Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmune.

**Descripción detallada**

55 Las presentes realizaciones se refieren a la combinación de levocetirizina y montelukast como un medicamento para el tratamiento de la inflamación aguda, subaguda y crónica. Varias realizaciones se refieren a la combinación de levocetirizina y montelukast para el tratamiento de la inflamación no mediada por IgE, mediada por IgE, y/o combinada mediada por IgE y/o no mediada por IgE. La rinitis alérgica tradicional es una enfermedad mediada por IgE; hasta el 70-80 % de los pacientes con asma también tienen rinitis alérgica (asma atópica). La administración de levocetirizina y montelukast en combinación presenta efectos sinérgicos y resultados inesperadamente superiores en el tratamiento de la gripe, el resfriado común, la rinitis alérgica y la inflamación aguda, subaguda y crónica. Además, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura junto con muchos protocolos de tratamiento existentes.

65 La levocetirizina es un antihistamínico y el montelukast es un antagonista del receptor de leucotrienos. Como se describe en el presente documento, la sinergia entre levocetirizina y montelukast acorta el transcurso de los

procesos de enfermedad, disminuyendo de este modo la morbilidad y la mortalidad. Esta terapia combinada también puede mejorar la calidad de vida a partir de la mejora de los propios síntomas/efectos secundarios/proceso de la enfermedad, y puede disminuir los costes de atención médica. Este efecto sinérgico se puede observar en el uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar la inflamación no mediada por IgE y la inflamación combinada mediada por IgE y no mediada por IgE. Sin desear quedar ligado a una teoría particular, la respuesta no mediada por IgE puede estar relacionada, al menos en parte, con el hecho de que tanto la levocetirizina como el montelukast afectan a la migración de eosinófilos, el leucocito que se considera un sello distintivo de la inflamación.

Levocetirizina, un potente antihistamínico H<sub>1</sub>, actúa principalmente regulando negativamente el receptor de H<sub>1</sub> en la superficie de mastocitos y basófilos para bloquear la liberación de histamina mediada por IgE que causa los síntomas cardinales de la rinitis alérgica: estornudos, rinorrea, congestión nasal, comezón en el paladar, y ojos rojos con picazón y llorosos. La levocetirizina ofrece un tiempo corto hasta el nivel plasmático máximo, 0,9 horas, un tiempo corto hasta el estado estacionario, 40 horas, un bajo volumen de distribución, 0,4 l/kg, y una afinidad mejorada del receptor de 5 veces sobre la mepiramina de primera generación en un pH ácido (muchas patologías inflamatorias agudas se asocian con acidosis, un pH fisiológico bajo). La levocetirizina tiene una ocupación del receptor de 24 horas de ~75 %, la más alta de las antihistamínicos disponibles comercialmente. La ocupación de los receptores de los antihistamínicos de segunda generación parece correlacionarse con la actividad farmacodinámica en los estudios cutáneos de ronchas y brotes y con eficacia en los estudios de cámara de estimulación con alérgenos. La levocetirizina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y la urticaria idiopática crónica hasta los seis meses de edad.

La levocetirizina se ha establecido objetivamente como el más potente de los cinco antihistamínicos de generación moderna a través de datos de rochas y brotes inducidos por histamina. Por ejemplo, la levocetirizina a 5 mg por día es más eficaz que la fexofenadina a la dosis comúnmente recetada de 180 mg al día en Estados Unidos. En Europa, la dosis para adultos es de 120 mg al día. La levocetirizina tiene un volumen de distribución más bajo, una mayor afinidad del receptor de histamina en un estado inflamado (pH bajo), y una mayor ocupación del receptor a las 24 horas a dosis fisiológicas que la fexofenadina. Los valores correspondientes se muestran en la Tabla I.

TABLA I

COMPARACIÓN ENTRE FEXOFENADINA Y LEVOCETIRIZINA		
	Fexofenadina	Levocetirizina
Vd -l/kg	5,6 l/kg	0,4 l/kg
Afinidad del receptor en pH ácido	aumento 2 x	aumento 5 x
Ocupación del receptor de histamina a las 24 horas	~25 %	~75 %
Nivel en estado estable	3 días	40 horas

La levocetirizina disminuye los títulos de rinovirus humano in vitro mediante log<sub>2</sub>. Sin quedar ligado a una teoría particular, el mecanismo de acción celular es una reducción propuesta de la activación del complejo de proteína intracelular NF-κB (factor nuclear kappa B) que a su vez es responsable de la reducción de I-CAM-1. I-CAM-1, una proteína transmembrana, se considera como el portal de entrada del rinovirus humano en la célula. El rinovirus se puede encontrar en ~50 % de los casos de asma aguda y es responsable del 30-50 % de casos de "resfriado común". Se ha determinado independientemente que una reducción de un registro en títulos virales se correlaciona con síntomas mejorados. Además, se ha demostrado que la levocetirizina disminuye la migración de eosinófilos y disminuye los mediadores inflamatorios, IL-4, IL-6, e IL-8. IL-6, una proteína de señalización, regula en parte: la fiebre, la respuesta del cuerpo al trauma, y la fase aguda (inmediata) de la reacción alérgica. El documento WO2013/013490 A1 describe el uso de montelukast para tratar trastornos autoinmunes.

Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, actúa uniéndose con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT<sub>1</sub> para inhibir las acciones fisiológicas del leucotrieno LTD<sub>4</sub>. Los leucotrienos son moléculas de señalización de grasa cuyos efectos incluyen edema de las vías respiratorias, contracción del músculo liso y alteración de la actividad celular asociada con el proceso inflamatorio. La sobreproducción de leucotrienos es una de las principales causas de inflamación en el asma y la rinitis alérgica. Los cisteinil leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LDE<sub>4</sub>) son productos del metabolismo del ácido araquidónico. Estos leucotrienos se liberan de diversas células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Se unen a los receptores en la vía aérea humana y en otras células proinflamatorias, incluyendo los eosinófilos y ciertas células madre mieloides. Los cisteinil leucotrienos se han correlacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica.

El leucotrieno D<sub>4</sub> es el más potente de los cisteinil leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Los receptores de leucotrienos, tal como CysLT<sub>1</sub>, se encuentran en todas las células del árbol respiratorio (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias), así como en otras células proinflamatorias del cuerpo, particularmente los eosinófilos y ciertas células

madre mieloides. Los leucotrienos también funcionan para promover el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas y linfocitos T. La infiltración de eosinófilos es considerada por algunas autoridades como un sello distintivo de la inflamación.

5 Montelukast está aprobado por la FDA en EE. UU. para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, asma, rinitis alérgica estacional, y broncoespasmo inducido por ejercicio. Se ha demostrado que Montelukast es ineficaz para mejorar el control del asma o las puntuaciones de los síntomas fríos causados por la infección experimental por rinovirus. Véase Kloepper KM, et al., Effects of montelukast in patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. *Annals Allergy Asthma Immunology*. 2011;106:252-257. A diferencia de la levocetirizina no se observó disminución de la diseminación vírica en individuos infectados con rinovirus tratados con montelukast y no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas fríos informados en comparación con los individuos tratados con placebo. El análisis de los resultados secundarios sugiere que montelukast puede proteger contra las reducciones en la función pulmonar y aumenta los eosinófilos en el esputo causados por infecciones por resfriado común. Durante la fase de recuperación, el porcentaje de eosinófilos en el esputo se elevó en el grupo de placebo, mientras que el grupo con montelukast permaneció en los niveles iniciales. Además, el flujo espiratorio máximo no disminuyó en los pacientes tratados con montelukast. Otros estudios han demostrado que el tratamiento con montelukast no tiene ningún efecto sobre los síntomas respiratorios de los pacientes con bronquiolitis aguda por virus sincitial respiratorio. Véase Bisgaard, H., et al., Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008; 178:854-860; y Proesmans, M., et al., Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis, *Acta Paediatr.* 2009; 98:1830-34. Sin embargo, algunos estudios indican que el tratamiento con montelukast redujo el número de días con síntomas de asma empeorados y consultas médicas no programadas en niños con asma alérgica leve y produjo una reducción moderada de los síntomas en niños con sibilancias recurrentes cuando se administra al primer signo de enfermedades de las vías respiratorias superiores. Véase Sears, M.R. y Johnston, N.W., Understanding the September asthma epidemic. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120:526-29; Bacharier, L.B., et al., Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122:1127-35.

30 Montelukast alcanza un nivel de estado estable, como la antihistamina de segunda generación, levocetirizina, en menos de dos días. A diferencia de otros moduladores de leucotrienos actualmente disponibles, zileuton y zafirlukast, no se requiere un control de rutina de las pruebas de función hepática. No existen interacciones medicamentosas con warfarina, teofilina, digoxina, terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona.

35 Las dos moléculas son seguras, es decir, están aprobadas por la FDA en Estados Unidos para trastornos alérgicos hasta la edad de seis meses. Se pueden administrar principalmente o junto con muchos de los protocolos terapéuticos existentes para el tratamiento de la inflamación, incluyendo, pero sin limitación, la gripe, el asma aguda y el resfriado común. Ambos medicamentos son de la categoría B para el embarazo (Tabla II).

**TABLA II**

DEFINICIONES DE LA CATEGORÍA DE EMBARAZO		
Categoría	Definición	Explicación
A	Generalmente aceptable	Los estudios controlados en mujeres embarazadas no muestran evidencia de riesgo fetal.
B	Puede ser aceptable	Los estudios en animales no muestran riesgo, pero los estudios en humanos no están disponibles o los estudios en animales mostraron riesgos menores y se realizaron estudios en humanos y no mostraron riesgo.
C	Usar con precaución si los beneficios superan los riesgos	Los estudios en animales muestran riesgo y estudios en humanos no están disponibles, o no se realizaron estudios en animales ni en seres humanos.
D	Uso en emergencias que ponen en peligro la vida cuando no hay un medicamento más seguro disponible.	Evidencia positiva del riesgo fetal humano.
X	No usar durante el embarazo	Los riesgos implicados superan los beneficios potenciales. Existen alternativas más seguras.

40 El tratamiento existente de la inflamación se centra en la afección subyacente y la naturaleza de la presentación. Comúnmente se emplea una gran variedad de agentes tales como: difenhidramina (Benadryl®), oxígeno, epinefrina, esteroides, beta-agonistas, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antipiréticos, antibióticos, antifúngicos y antivíricos. Paradójicamente, los AINE comúnmente empleados aumentan la producción de leucotrienos.

45 Los esteroides, que se usan ampliamente para tratar la inflamación, tienen efectos secundarios significativos a corto

5 y largo plazo (Tabla III). Con respecto al tratamiento de la inflamación asociada con la rinosinusitis, los esteroides nasales tienen sus limitaciones, especialmente en los ancianos y en los pacientes tratados con aspirina, clopidogrel o warfarina que se prescriben para reducir el riesgo de ictus y ataque cardíaco. Incluso en pacientes que no toman estos "anticoagulantes" tradicionales, el riesgo de epistaxis espontánea de aerosoles de esteroides nasales es de entre el 4-22 %. El riesgo de epistaxis depende de la medicación. La epistaxis es una consideración importante en muchos pacientes de 55 años o más.

**TABLA III**

<b>EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ESTEROIDES</b>	
Corto plazo	Largo plazo
Mayor propensión a infecciones oportunistas	Glaucoma Cataratas
Aumento de la presión arterial Cambios en el estado de ánimo	Presión arterial alta Enfermedad cardíaca
Aumento de azúcar en la sangre	Diabetes mellitus
Aumento de la presión intraocular Retención de líquidos	Obesidad Reflujo ácido/GERD
Aumento de peso Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva	Osteoporosis
Enrojecimiento Aumento del apetito Insomnio	Miopatía Mayor propensión a infecciones oportunistas Síndrome de Cushing

10 La dosificación diaria típica para levocetirizina es de 5 mg para adultos, y la levocetirizina presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) Tiempo corto para alcanzar los niveles plasmáticos máximos - 0,9 horas; ii) Poco tiempo para el nivel de estado estable - 40 h; iii) Bajo volumen de distribución (va directamente al receptor diana); iv) Alta ocupación del receptor a las 24 horas ~75 %; v) Aumento de la afinidad del receptor en el tejido inflamado (pH ácido, hasta 5 veces el de las moléculas de primera generación); vi) Categoría B para el embarazo; vii) Aprobado por la  
15 FDA hasta seis meses para otras patologías, es decir, rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica; viii) propiedades antiinflamatorias; y ix) propiedades antiviricas. Los estudios en seres humanos han demostrado que las dosis de levocetirizina de hasta 30 mg/día se pueden administrar con seguridad.

20 Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, actúa simultáneamente para proteger el árbol respiratorio, así como para bloquear mediadores en la cascada inflamatoria. La dosificación diaria típica de montelukast es de 10 mg para adultos, y montelukast presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) montelukast es un antagonista selectivo del receptor, que inhibe la acción fisiológica de LTD<sub>4</sub> en el receptor CysLT<sub>1</sub>; ii) montelukast se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT<sub>1</sub> sin producir ninguna actividad agonista; iii) montelukast se absorbe rápidamente; iv) montelukast alcanza una concentración plasmática máxima en 3-4 horas; v) la biodisponibilidad oral  
25 y la C<sub>máx</sub> de montelukast no se ven afectadas por una comida estándar; vi) montelukast tiene una farmacocinética lineal a 50 mg; vii) dosis tan bajas como 5 mg en adultos provocan un bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD<sub>4</sub>; viii) en un estudio cruzado controlado con placebo, montelukast inhibió la broncoconstricción en fase temprana debido a la exposición al antígeno en un 75 %; ix) montelukast está aprobado por la FDA hasta los seis meses de edad; y x) montelukast no tiene interacciones medicamentosas con warfarina, teofilina, digoxina,  
30 terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona. Montelukast se ha administrado a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, y hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana sin experiencias adversas clínicamente importantes.

35 Por consiguiente, tanto la levocetirizina como el montelukast son categoría B para el embarazo en Estados Unidos y están aprobados por la FDA en Estados Unidos hasta los seis meses de edad para otros procesos de enfermedad. Además, ambos medicamentos solamente tienen una dosis diaria, y no es necesario realizar un control rutinario del análisis de sangre para la mayoría de las situaciones clínicas. Además, ambos fármacos muestran interacciones mínimas clínicamente relevantes con otros medicamentos. Como se describe en el presente documento, tanto la levocetirizina como el montelukast administrados por vía oral alcanzan niveles de estado estable en dos días para  
40 producir rápidamente un efecto antiinflamatorio sinérgico y complementario.

45 La administración de montelukast y una antihistamina de segunda generación, fexofenadina, tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de la rinitis alérgica. La rinitis alérgica, también conocida como polinosis o fiebre del heno, es una inflamación alérgica de las vías respiratorias nasales que ocurre cuando un alérgeno tal como el polen o el polvo es inhalado por un individuo con un sistema inmune genéticamente susceptible (estimado en >20 por ciento de la población). El alérgeno desencadena la producción de anticuerpos, una inmunoglobulina E (IgE) específica del

suero, que a su vez puede unirse a los mastocitos y los basófilos que contienen histamina. Tras la reexposición al antígeno responsable, se libera histamina y produce picazón, hinchazón y producción de moco que se conocen bien por la alergia estacional. Una combinación de montelukast y fexofenadina redujo la congestión nasal tanto subjetivamente, utilizando el diario del paciente y las evaluaciones de VAS, como objetivamente, usando

5 rinomanometría y examen físico, con significación estadística en comparación con fexofenadina en solitario o fexofenadina con placebo.

Sin embargo, la bibliografía científica no indica claramente si la combinación de un antihistamínico más un leucotrieno ofrece una ventaja sobre cada uno solamente para el tratamiento en general. Por ejemplo, en una

10 patología inflamatoria crónica, la urticaria idiopática crónica, montelukast no pareció ofrecer una ventaja sobre el antihistamínico de segunda generación desloratadina. Véase DiLorenzo G, et. al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114-:619-25. Además, la FDA aprobó en abril de 2008 la combinación de loratadina, también un antihistamínico de segunda generación, y montelukast para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma, y no halló

15 ningún beneficio con una píldora combinada.

En este caso, se describen los efectos sinérgicos inesperados de combinar levocetirizina y montelukast. Sin desear quedar ligado a una teoría particular, un examen detallado de la farmacocinética de la levocetirizina a nivel celular ilumina las propiedades inflamatorias únicas que se extienden más allá de la liberación de histamina mediada por

20 IgE. La levocetirizina muestra un bajo volumen de distribución (0,4 l/kg), tiempo de disolución prolongado del receptor de HI en un pH ácido, afinidad mejorada del receptor como isómero puro de cetirizina, y la mayor ocupación del receptor a las 24 horas de cualquier antihistamínico actualmente disponible. Dichos parámetros imparten un efecto inflamatorio disminuyendo IL-4, IL-6, IL-8, así como las moléculas de adhesión celular. Éstas últimas son un grupo homogéneo de inmunoglobulinas, integrinas y selectinas inducibles implicadas en la adhesión de célula a

25 célula, el reclutamiento celular, la localización y la cicatrización. Además, se ha demostrado que la levocetirizina in vivo disminuye la expresión de ICAM-1, IL-6, IL-8, TLR3 y la activación de NF-kappa B, lo que da como resultado una disminución de los títulos de rinovirus humano en log-2. Muchos serotipos de rinovirus comparten el mismo receptor celular que identifica ICAM-1 como el portal de entrada a la célula. La levocetirizina inhibe la expresión de ICAM-1 inducida por rinovirus y citocinas y la replicación vírica en las células epiteliales de las vías respiratorias. Una

30 reducción logarítmica en la eliminación viral da como resultado un beneficio clínico significativo en pacientes infectados con HRV (rinovirus humano).

Una necesidad clínica no satisfecha surgió en 2009 con la pandemia de H1N1. El principal fármaco de elección para la gripe, oseltamivir, no pareció reducir las complicaciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la gripe.

35 Para los inhibidores de la neuraminidasa, hubo un acortamiento de la enfermedad en solo entre medio y un día, lo que indicó que los inhibidores de neuraminidasa no previenen la infección ni detienen la excreción vírica nasal, y por lo tanto, pueden ser un medio subóptimo de interrumpir la diseminación vírica en una pandemia. Además, durante este período, California notificó datos alarmantes sobre la gravedad de la influenza H1N1 en mujeres embarazadas y posparto, es decir, del 23 de abril al 11 de agosto de 2009, el 22 % de mujeres embarazadas o en posparto

40 necesitaron cuidados intensivos para el tratamiento de H1N1 y el 8 % murió. Clínicamente se demostró que la combinación de levocetirizina más montelukast (ésta última añadida para proteger las vías respiratorias inferiores, ambas de la Categoría B para el Embarazo), podría utilizarse de forma segura y eficaz para mejorar/acortar el transcurso de la gripe.

Sin desear quedar ligado a una teoría particular, el modelo de esteroides sugiere que la levocetirizina actúa en una capacidad no mediada por IgE a nivel de NF-kB (véase la figura 1) mientras que montelukast actúa en el receptor

45 CysLT1 para inhibir las acciones fisiológicas de LTD4. Se sabe que ambas moléculas reducen la cantidad de eosinófilos o su migración al sitio de la inflamación. Montelukast, además, también disminuye el reclutamiento de células dendríticas y linfocitos T.

50

Las acciones de levocetirizina más montelukast superan los mecanismos fisiológicos individuales de cada uno, mucho más allá del tratamiento de la rinitis alérgica y el asma. Al menos en parte, son las propiedades antivíricas y antiinflamatorias de la levocetirizina frente al factor nuclear kB; la inhibición de las acciones de LTD4 por

55 montelukast, subrayada por la capacidad tanto de levocetirizina como de montelukast para inhibir la cantidad/migración de eosinófilos, que imparten sinergia. Esta sinergia se refleja en resultados clínicos significativamente mejorados en varias enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la inflamación de todo el árbol respiratorio, incluyendo en parte, la nariz y los senos paranasales conocidos como rinosinusitis con montelukast y

60 levocetirizina. La rinosinusitis considerada en una línea de tiempo puede ser aguda, con una duración de menos de seis semanas (generalmente 4-6 semanas), subaguda, que tiene una duración de seis a doce semanas, o crónica, que tiene una duración de más de o igual a doce semanas. La rinosinusitis aguda puede precipitarse por múltiples factores que no se limitan a irritación química, traumatismo, rinitis alérgica o una infección anterior del tracto respiratorio superior, que pueden ser de origen bacteriano, vírico, o con menos frecuencia, de origen fúngico. Los

65 agentes causales más comunes de la sinusitis aguda de origen bacteriano son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, otras especies de estreptococos, bacterias

anaerobias y, con menos frecuencia, bacterias gram negativas. La sinusitis bacteriana tiende a ser más persistente que la rinosinusitis vírica, es decir, el resfriado común, que normalmente dura de 7 a 10 días.

5 Varias realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la rinosinusitis aguda causada por una infección vírica o bacteriana con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, montelukast y levocetirizina se toman profilácticamente para evitar que una infección vírica del tracto respiratorio se intensifique a una sinusitis bacteriana secundaria aguda, a menudo oportunista, bronquitis y/o neumonía. En algunas realizaciones, En algunas realizaciones, montelukast y levocetirizina se administran de inmediato, una hora, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días y/o 30 días después de la exposición a los patógenos (virus, bacterias, hongos, etc.). Varias realizaciones se refieren al tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas de gripe con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración de la gripe. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la gravedad de los síntomas de la gripe. Varias realizaciones se refieren al tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas del resfriado común con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración del resfriado. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la gravedad de los síntomas del resfriado.

20 La rinosinusitis crónica es una afección/enfermedad inflamatoria de la nariz y los senos paranasales que dura más de o doce semanas. Los síntomas incluyen, en parte, cualquier combinación de congestión nasal, dolor facial, dolor de cabeza, tos, un aumento en los síntomas de asma, malestar, secreción, sensación de opresión facial, mareos y/o dolor en los dientes. La rinosinusitis en general se puede clasificar en cuatro categorías: (1) rinosinusitis bacteriana aguda (ABRS), (2) rinosinusitis crónica sin poliposis nasal (CRSsNP), (3) sinusitis crónica con poliposis nasal (CRSwNP) y (4) rinosinusitis fúngica alérgica (AFRS). Véase Meltzer, EO. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2006 November; S20. La poliposis nasal es un subgrupo de rinosinusitis crónica en la que la inflamación de la nariz se asocia con dos o más de los siguientes signos y síntomas: obstrucción nasal o congestión, secreción nasal, hiposmia o anosmia, dolor facial o sensación de presión, evidencia endoscópica de pólipos o secreción mucopurulenta del meato medio con o sin edema o obstrucción de la mucosa del meato e imágenes de CT que muestran cambios en la mucosa del complejo osteomatal o de los senos paranasales. Véase Fokkens W, et. al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy, 2005;60, 583-601., Fokkens, W, et. al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology 2007;20,1-136. El tratamiento convencional para la rinosinusitis crónica a menudo implica cirugía endoscópica sinusal funcional, antibióticos, esteroides tópicos y sistémicos y, en mucha menor medida, un modulador de antihistamínicos o leucotrienos. El uso de antihistamínicos en pacientes con solo pólipos no ha sido ampliamente estudiado. Véase Casale M, et. al. Nasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment, an Update. Inflammation & Allergy - Drug Targets 2011, 10, 158-163. El furoato de mometasona monohidrato, un aerosol de esteroides nasal tópico, es el único medicamento aprobado por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de la poliposis nasal. La dosis recomendada es de dos chorros en cada orificio nasal dos veces al día.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina. Varias realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la poliposis nasal con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce el tamaño y/o número de pólipos. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina en ausencia de esteroides, antibióticos o tratamiento quirúrgico. En otras realizaciones, montelukast y levocetirizina se administran junto con antibióticos y/o esteroides y/o tratamiento quirúrgico según se considere clínicamente aplicable. El protocolo de tratamiento de la rinosinusitis crónica con o sin otras modalidades de tratamiento es el siguiente:

50

**TABLA IV**  
**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA RINOSINUSITIS CRÓNICA**  
Levocetirizina - EE.UU.

Adultos:	5 mg/día
Niños: 6-11 años:	2,5 mg/día
Niños: 6 meses a 5 años	1,25 mg/día
Montelukast - EE.UU.	
Adultos:	10 mg oral/día
Niños: 6-14 años:	5 mg oral/día
Niños: 6 meses -5 años:	4 mg oral/día

Los pacientes pueden verse al menos trimestralmente en la consulta con revisión endoscópica de la nariz/senos paranasales cuando sea clínicamente apropiado. Se puede realizar una tomografía computarizada de pretratamiento y seguimiento de los senos perinasales a los 6 meses a un año después del inicio de la terapia para proporcionar datos objetivos sobre los cuales se pueda adaptar la terapia médica existente.

5 Varias realizaciones se refieren a un método para tratar la rinitis con montelukast y levocetirizina. La rinitis, inflamación de los conductos nasales, comúnmente es causada por una infección vírica o bacteriana, incluyendo el resfriado común, el último de los cuales es causado principalmente por rinovirus y coronavirus. Véase Eccles R. Understanding the Symptoms of the Common Cold and Influenza. Lancet Infectious Diseases 2005; 5(11): 718-725.

10 La rinitis se clasifica como: (i) rinitis infecciosa; (ii) rinitis no alérgica; y (iii) rinitis alérgica. Varias realizaciones se refieren a un método para tratar la rinitis infecciosa con montelukast y levocetirizina. Algunas realizaciones se refieren a un método para tratar la rinitis no alérgica con montelukast y levocetirizina. Algunas realizaciones se refieren a un método para tratar la rinitis alérgica con montelukast y levocetirizina.

15 Varias realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina en ausencia de tratamiento con esteroides o antibióticos. En otras realizaciones, montelukast y levocetirizina se administran junto con antibióticos y/o esteroides.

20 Varias realizaciones se refieren a un método para tratar la inflamación no basada en IgE con montelukast y levocetirizina.

Varias realizaciones se refieren a un método para tratar la inflamación mediada por IgE y no mediada por IgE con montelukast y levocetirizina.

25 La siguiente Tabla V muestra las directrices de país existentes para dosificaciones en el tratamiento de trastornos alérgicos.

30 **TABLA V**  
**DIRECTRICES PARA LAS DOSIFICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS ALÉRGICOS**

Levocetirizina - EE.UU.

Adultos:	5 mg/día
Niños: 6-11 años:	2,5 mg/día
Niños: 6 meses a 5 años	1,25 mg/día

Montelukast - EE.UU.

Adultos:	10 mg oral/día
Niños: 6-14 años:	5 mg oral/día
Niños: 6 meses -5 años:	4 mg oral/día

Varias realizaciones se refieren al uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar una infección bacteriana. Los ejemplos de infecciones bacterianas que pueden tratarse con una combinación de levocetirizina y montelukast incluyen, aunque sin limitación, rinosinusitis bacteriana aguda (ABRS). En algunas realizaciones, la levocetirizina y montelukast se pueden administrar con un antibiótico como se determina mediante presentación local.

35

Varias realizaciones se refieren al uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar la otitis media con derrame y trastornos asociados del oído tales como mastoiditis crónica y disfunción de la trompa de Eustaquio (el tubo auditivo que va desde la parte posterior de la nariz hasta el oído medio). En algunas realizaciones, la levocetirizina y montelukast se pueden administrar con antibióticos para tratar, por ejemplo, la otitis media aguda con derrame purulento del oído medio. En algunas realizaciones, la levocetirizina y el montelukast se pueden administrar sin antibióticos para tratar el derrame crónico del oído medio, por ejemplo, otitis media crónica. En algunas realizaciones, la levocetirizina y montelukast pueden administrarse con otras modalidades de tratamiento tales como, pero sin limitación, esteroides y/o agentes antivíricos.

40

45

Varias realizaciones se refieren al uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar la rinosinusitis fúngica alérgica (AFRS). En algunas realizaciones, la levocetirizina y montelukast pueden administrarse con otras modalidades de tratamiento tales como, pero sin limitación, esteroides y/o un agente antifúngico.

50

La terapia intravenosa de levocetirizina y montelukast, ésta última actualmente bajo investigación en Estados Unidos, mejoraría la respuesta clínica individual y combinada actualmente observada con la administración de medicación oral. El área de concentración plasmática de montelukast IV bajo el perfil de la curva, 7 mg, es comparable al comprimido oral aprobado de 10 mg de montelukast. Se ha demostrado que el primero en asmáticos agudos mejora significativamente el FEV1 (volumen espiratorio forzado a un segundo) a los 10 minutos en

55

comparación con el placebo.

Por consiguiente, la dosificación para la inflamación aguda podría ser diaria como se describió anteriormente de forma individual en la misma configuración, como un comprimido o comprimidos de doble capa, y/o como un envase de blíster que contiene ambos medicamentos para un ciclo de 10 días de terapia. Para una presentación clínica de moderada a grave, el componente de levocetirizina puede administrarse en un tiempo cero (5 mg), 12 horas (5 mg) y 24 horas (5 mg), durante las primeras 24 horas del día, para lograr un nivel de estado estable de la molécula en menos de 40 horas. Los estudios de seguridad de dosificación en seres humanos de levocetirizina se han realizado a hasta 30 mg/día. La sedación es el principal efecto secundario experimentado a dosis más altas. La investigación independiente ha demostrado que la levocetirizina en solitario se puede dosificar a 20 mg/día para tratar casos graves de urticaria idiopática.

La aplicación para la combinación de levocetirizina y montelukast incluye, pero sin limitación, tratar, mejorar o prevenir los siguientes síntomas. Para la gripe, la combinación puede ser útil para acortar el curso de la gripe estacional y prevenir o minimizar el desarrollo de infecciones/complicaciones del tracto respiratorio inferior, y/o establecer un protocolo mejorado, seguro y mundial para la gripe antes de la próxima pandemia, por ejemplo, H5N1 con su tasa de mortalidad asociada del 50 %. Para infecciones del tracto respiratorio superior, sin limitarse a rinovirus, la combinación puede ser útil para limitar la propia infección, y/o para prevenir o reducir el desarrollo potencial de sinusitis secundaria, bronquitis y neumonía. La combinación puede ser útil para el tratamiento del virus Ebstein-Barr, particularmente, pero sin limitación a los pacientes con afectación respiratoria.

Para el asma aguda junto con los protocolos existentes, no se limita a las exacerbaciones causadas por el rinovirus (~50 % de los casos), la combinación puede ser útil para acortar el transcurso del evento, reducir las hospitalizaciones y la muerte. La combinación puede ser útil para el tratamiento previo de pacientes alérgicos a una o más clases de antibióticos que requieren terapia antimicrobiana. Estos pacientes están en riesgo, 4-10 veces mayor que la población general, de desarrollar un ALE posterior (evento de tipo alérgico). Para los pacientes con una enfermedad que pone en riesgo la vida de moderada a grave que requieren antibióticos duales/triples, la combinación puede ser útil para reducir la probabilidad de desarrollar uno o más efectos secundarios de los medicamentos de tratamiento primarios. La combinación puede ser útil durante y después de la radioterapia para mejorar la respuesta inflamatoria. La combinación puede ser útil para pacientes que requieren esteroides para el tratamiento de la inflamación que de lo contrario están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones inducidas por esteroides. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: i) Un diabético grave dependiente de insulina con una infección tal como parálisis facial, y ii) Paciente con tuberculosis latente. Para los pacientes que toman medicamentos antivirales para enfermedad aguda, la combinación se puede utilizar para prevenir complicaciones relacionadas con los medicamentos, así como las complicaciones asociadas con el propio proceso de la enfermedad. La combinación se puede usar para tratar la enfermedad del suero, con o sin esteroides. Para el pretratamiento de pacientes en inmunoterapia, la combinación puede usarse para prevenir o mejorar el riesgo de una reacción sistémica. Los ejemplos de pacientes de alto riesgo con el potencial de desarrollar un evento sistémico potencialmente mortal incluyen, pero sin limitación, asmáticos graves, aquellos pacientes con una infección concurrente del tracto respiratorio, y aquellos pacientes con antecedentes de una reacción sistémica. Para el tratamiento previo e intratamiento de aquellos pacientes que reciben quimioterapia, la combinación se puede usar para mejorar los efectos secundarios asociados con la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos. Para los pacientes que presentan una reacción transfusional, la combinación se puede usar para limitar los efectos secundarios/eventos potencialmente mortales durante la reacción inicial y en preparación para cualquier transfusión posterior requerida.

Como será evidente fácilmente para un experto en la técnica, la dosificación útil in vivo de levocetirizina y montelukast a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de la edad, el peso, la afección médica del paciente, la gravedad de la afección a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares empleados, y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la técnica usando métodos farmacológicos de rutina. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Ventajosamente, los compuestos de las presentes realizaciones se pueden administrar, por ejemplo, en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

**TABLA VI**  
**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA INFLAMACIÓN AGUDA NO LIMITADA A LA GRIPE Y AL RESFRIADO COMÚN**

Levocetirizina - EE.UU.

Adultos:	5 mg/día
Niños: 6-11 años:	2,5 mg/día
Niños: 6 meses a 5 años	1,25 mg/día
Montelukast - EE.UU.	

Adultos:	10 mg oral/día
Niños: 6-14 años:	5 mg oral/día
Niños: 6 meses -5 años:	4 mg oral/día

Dependiendo de la gravedad del proceso agudo, las dosis en la Tabla VI pueden modificarse. Por ejemplo, la dosis apropiada para la edad para la levocetirizina puede administrarse en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional apropiada para la edad a las 12 horas. Para proteger las vías respiratorias inferiores, particularmente frente a la bronquitis/neumonía, se puede administrar una dosis de montelukast en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional apropiada de montelukast a las 12 horas. De esta manera, el nivel de estado estable de los dos fármacos se acercará a las 24 horas. Montelukast, como la levocetirizina, se considera una molécula muy segura. Montelukast se ha administrado en dosis de hasta 200 mg/día (20 veces la dosis diaria estándar para adultos) a pacientes adultos durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, hasta 900 mg/día (90 veces la dosis diaria estándar para adultos) a pacientes para aproximadamente una semana sin eventos adversos clínicamente importantes. La duración de la dosificación puede ser paralela a los protocolos generalmente aceptados para sus respectivas patologías. Por ejemplo, la terapia convencional para un proceso de enfermedad infecciosa aguda se administra normalmente durante 5-14 días. Se puede administrar un ciclo combinado de levocetirizina una vez al día más montelukast una vez al día durante la misma duración. Para el tratamiento de las patologías inflamatorias crónicas, también se puede administrar una dosis apropiada una vez al día de cada medicamento.

Trastornos autoinmunes

Varias realizaciones se refieren al uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para el tratamiento de trastornos autoinmunes.

La autoinmunidad se describe como una respuesta inmune dirigida contra un antígeno dentro del cuerpo del huésped. Esta definición es independiente de si la respuesta es innata o adquirida, y si se adquiere, si es inducida por un antígeno extraño o autóctono. En otras palabras, si se adquiere, la respuesta es inducida por un antígeno o extraño o un antígeno que se encuentra en la parte del cuerpo o ubicación en la que se origina, tal como la producida por un cáncer. La autoinmunidad usualmente implica tanto respuestas de linfocitos T como de linfocitos B en una matriz inmunológica compleja tridimensional. El requisito principal es una respuesta inmune dirigida a un autoantígeno.

En el tratamiento de enfermedades humanas a menudo es difícil establecer la causalidad. Como tal, el diagnóstico de una enfermedad autoinmune puede establecerse mediante evidencia directa, evidencia indirecta o evidencia circunstancial.

La evidencia directa usualmente implica la transferencia de un anticuerpo de un paciente a un receptor sano. Los ejemplos son la reproducción de la enfermedad péufigo por inyección de suero del paciente en una boca neonatal o transferencia de humano a humano de un autoanticuerpo de la migración transplacentaria de la enfermedad, por ejemplo, enfermedad de Grave, miastenia gravis y lupus neonatal.

Se puede encontrar evidencia indirecta en dichas patologías como: (a) la reproducción de enfermedades en animales a través de inmunización con un antígeno seleccionado, (b) enfermedad de origen natural en animales que se asemeja al análogo humano, y (c) enfermedad creada por la manipulación del sistema inmune.

La evidencia circunstancial, el nivel más bajo de prueba, se sugiere confirmando la presencia de autoanticuerpos. Otro tipo de evidencia circunstancial se identifica a partir del hallazgo de que las enfermedades autoinmunes tienen una tendencia a agruparse, probablemente a partir de rasgos de susceptibilidad genética definidos o aún por definir.

Desde una perspectiva patológica, con pocas excepciones, todas las enfermedades autoinmunes requieren la presencia de linfocitos T CD4 autorreactivos (Tabla VII).

**TABLA VII**  
**LISTA PARCIAL DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

Enfermedad	Órgano principal afectado	Autoantígeno(s) propuesto(s)	Presentación clínica
<b>Enfermedades autoinmunes específicas de órganos</b>			
Esclerosis múltiple	Sistema nervioso central	Proteína básica de mielina, proteína de oligodendrocitos de mielina	Pérdida de la visión, debilidad de las extremidades, anomalías sensoriales, incontinencia
Oftalmía simpática	Ojo	Varios antígenos uveales	Dolor ocular, pérdida de la visión, sensibilidad a la luz

Enfermedad de Graves	Tiroides	Receptor de tirotrópina	Hipertiroidismo (pérdida de peso, nerviosismo, palpitaciones, diarrea), exoftalmos
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroides	Tiroperoxidasa, tiroglobulina	Hipotiroidismo (aumento de peso, estreñimiento, cambios en la piel, demencia mixedematosa)
Síndrome de Goodpasture	Pulmón, riñón	Membrana basal glomerular (colágeno tipo IV)	Riñón e insuficiencia respiratoria
Anemia perniciosa	Estómago	Factor intrínseco	Anemia, gastritis
Enfermedad de Crohn*	Intestino	? antígenos microbianos	Diarrea hemorrágica, dolor abdominal, fístulas de drenaje
Colitis ulcerosa*	Intestino grueso	? antígenos microbianos	Diarrea hemorrágica, dolor abdominal
Diabetes mellitus tipo I	Páncreas	Célula de los islotes, insulina, ácido glutámico descarboxilasa (TAG)	Polifagia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso
Trombocitopenia inmune	Plaquetas	Glucoproteínas en la superficie de las plaquetas	Contusión táctil, hemorragia
Miastenia gravis	Músculo	Receptor de acetilcolina	Debilidad muscular, fatigabilidad
Anemia hemolítica	Glóbulos rojos	Antígeno I	Anemia
<b>Enfermedades autoinmunes sistémicas</b>			
Síndrome de Sjögren	Glándulas salivales y lagrimales	Antígenos nucleares (SSA, SSB)	Ojos secos, boca seca, enfermedad pulmonar y renal
Artritis reumatoide	Articulaciones, pulmón, nervios	Péptidos citrulinados en la articulación, IgG	Artritis deformante, nódulos cutáneos, afectación pulmonar y nerviosa ocasional
Ganulomatosis de Wegener	Pulmón, riñón	Proteinasa 3 (c-ANCA)	Sinusitis, dificultad para respirar, insuficiencia renal
Lupus eritematoso sistémico	Riñón, piel, articulaciones, sistema nervioso central	ADN, histonas, ribonucleoproteínas	Artritis, erupciones cutáneas, insuficiencia renal, daño a los nervios

\*Aunque anteriormente se consideraban enfermedades autoinmunes, la evidencia más reciente apoya que son trastornos autoinflamatorios.

Existe una categoría separada de enfermedades autoinmunes, las enfermedades autoinflamatorias, en la que no hay evidencia de inmunidad adaptativa en forma de linfocitos T autorreactivos. Este último grupo consiste en un núcleo de seis trastornos conocidos como síndromes de fiebre recurrente hereditaria. Las principales diferencias entre las dos categorías principales se revisan en la Tabla VIII.

5

**TABLA VIII  
COMPARACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y AUTOINFLAMATORIAS**

Característica distintiva	Enfermedades autoinmunes	Enfermedades autoinflamatorias
<b>Brazo de inmunidad afectado</b>	de Inmunidad adaptativa	Inmunidad innata
<b>Base genética</b>	Trastornos monogénicos y poligénicos de la función inmune adaptativa	Trastornos monogénicos y poligénicos de la función inmune innata

<b>Componente desregulado específico</b>	Desregulación primaria de las respuestas de linfocitos T dependientes de antígeno basado en MHC clásicas	Desregulación primaria del procesamiento del sistema inmune innato y secreción de citocinas proinflamatorias, It-1 $\beta$ , IL-18, y otras
	Contribución secundaria resultante de respuestas inflamatorias	Contribución primaria resultante de respuestas inflamatorias
<b>Mecanismos efectores implicados</b>	Lesión mediada por la activación de subpoblaciones de CD4 (Th1, Th2, Th17 y Treg) junto con otras células efectoras innatas (macrófagos, células mediadoras, células NK a través de la producción de citocinas)	La anomalía patológica en enfermedades autoinflamatorias es un fallo al controlar el procesamiento y secreción de IL-1 $\beta$ y otras citocinas proinflamatorias en pacientes con estas enfermedades
	La destrucción tisular, mediada directamente por linfocitos T CD8 citotóxicos	
	Producción de autoanticuerpos de linfocitos B dependientes de linfocitos T	
<b>Ejemplos de enfermedades</b>	Enfermedades autoinmunes específicas de órganos	Fiebre mediterránea familiar
	(Enfermedad celíaca, enfermedad de Grave, diabetes de tipo 1, enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmune)	Enfermedad inflamatoria del sistema múltiple de inicio neonatal
	Enfermedades autoinmunes sistémicas	Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (JIA)
	(SLE, RA)	
<b>Síntomas predominantes</b>	Fiebre	Fiebre
	Erupción maculopapular	Erupción por urticaria
	Implicación articular (artritis o artralgiás)	Artritis piógena
	Implicación específica del órgano	Pioderma gangrenoso

La clasificación molecular/funcional provisional de las enfermedades autoinflamatorias se describe en la Tabla IX.

**TABLA IX**

**5 CLASIFICACIÓN MOLECULAR/FUNCIONAL PROVISIONAL DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS**

Enfermedad	Ejemplo de enfermedad	Gen/(cromosoma)/producto
<b>Tipo 1: Trastornos de activación de IL-1<math>\beta</math> (inflamomasomopatías)</b>		
Intrínseco	Síndrome autoinmune por frío familiar (FCAS) NOMID/CINCA	NLRP3/CIAS1 (1q44)
	Muckle Wells	
Extrínseco	FMF	MEFV (16p13.3)/pirina (marenostrina)
	PAPA	PSTPIP1 (15q24-25.1)
	DIRA	IL1RN/IL1Ra
	CRMO/SAPHO, HIDS	Complejo MVK (12q24)/mevalonato cinasa
	Adquirido o complejo	Gota
	Diabetes mellitus de tipo 2	Complejo/hiperglucemia

		Complejo/amianto y sílice
	Trastornos fibrosantes (silicosis, asbestosis)	
<b>Tipo 2: Trastornos de activación de NF-KB</b>	Enfermedad de Crohn	NOD2 (16p12)/NOD2(CARD15)
	Síndrome Blau	NOD2 (16p12)/NOD2(CARD15) NLRP12
	Síndrome autoinmune por frío familiar (FCAS2)	(19q13.4)/NLRP12(NALP12)
<b>Tipo 3: Trastornos de plegamiento de proteínas del sistema inmune innato</b>	Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)	TNFRSF1A (12p13)/TNFR1
	Espondiloartropatías	Complejo HLA-B (6p21.3)/HLA-B27
<b>Tipo 4: Trastornos del complemento</b>	Síndrome urémico hemolítico adquirido (aHUS)	ERAP1 (5q15)/ERAP1 CFH (1q32)/Factor H
		MCP (1q32)/MCP (CD46)
		CFI (4q25)/Factor I
		CFB (6p21.3)/Factor B
<b>Tipo 5: Trastornos de señalización de citocinas</b>	Degeneración macular relacionada con la edad Querubismo	CFH (1q32)/Factor H Proteína de unión a SH3 2/Proteína de unión a SH3 2
<b>Tipo 6: Activación de macrófagos</b>	Linfohistiocitosis familiar (HLH)	UNC13D (17q21.1)/Munc13-4 PRF1 (10q22)/Perforina 1 (6q24.2)/Sintaxina 11 Complejo/virus
	Síndrome Chediak-Higashi	LYST (1q42.3)/LYST (CHS1)
	Síndrome de Griscelli	RAB27A (15q21.3)/RAB27A
	Síndrome linfoproliferativo ligado a X	SH2D1A (Xq25)/SAP
	Síndrome de Hermansky-Pudlak	HPS1-8/HPS1-8
	HLH secundario	Complejo
	Aterosclerosis	Complejo/colesterol

Clínicamente, los médicos tienden a clasificar las enfermedades autoinmunes como sistémicas (tal como en el caso del lupus eritematoso sistémico) o específicas de órganos (tal como diabetes mellitus tipo I). La terapia generalmente se ha dirigido a la enfermedad específica y la presentación asociada. Se emplean usualmente cuatro enfoques terapéuticos y se resumen en la Tabla X.

5

TABLA X

ENFOQUES TERAPÉUTICOS PARA LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES	
Alteración de umbrales de activación inmune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueo de factores coestimuladores</li> <li>• Antagonismo de citocinas inflamatorias o citocinas protectoras</li> <li>• Inhibición de cascadas de señalización por moléculas pequeñas</li> </ul>
Modulación de células específicas de antígeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción de células reguladoras (administración intravenosa, subcutánea u oral)</li> <li>• de antígeno)</li> <li>• Alteración en ligandos peptídicos</li> <li>• Formación de complejos de péptido y complejo mayor de histocompatibilidad</li> <li>• moléculas</li> <li>• Desarrollo de vacunas de receptor de linfocitos T</li> <li>• Inducción de tolerancia de linfocitos B</li> <li>• Desviación inmunológica de los linfocitos T auxiliares tipo 1 a tipo 2</li> </ul>
Reconstitución del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ablación de médula ósea con células madre autólogas</li> <li>• Ablación de médula ósea con células madre de donante</li> <li>• Ablación de médula ósea sin células madre</li> </ul>
Ahorro de órganos diana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonismo del complemento</li> <li>• Antagonismo de quimiocinas</li> <li>• Uso de agentes antiinflamatorios</li> <li>• Inhibición de metaloproteasas de matriz</li> <li>• Inhibición de la sintasa de óxido nítrico</li> </ul>

Las causas del complejo de las dos categorías de trastornos autoinmunes presentan desafíos considerables para el desarrollo de nuevas terapias. La sinergia combinada de levocetirizina más montelulast en la mejora de la respuesta autoinmune/inflamatoria observada en muchas de estas enfermedades ofrece una promesa significativa sin comprometer la terapia más dirigida existente o aún por definir. Ambas moléculas se consideran Categoría B para el Embarazo, es decir, la más segura, y se pueden usar para complementar los regímenes de tratamiento existentes sin inducir nuevos problemas. Se sostiene por muchos médicos, particularmente los oncólogos y reumatólogos, que muchas de las modalidades actuales, tales como los inmunomoduladores, inmunosupresores, esteroides y gammaglobulina intravenosa, por nombrar algunos efectos secundarios precipitados son peores que la enfermedad subyacente.

Neutropenia autoinmune

- 15 La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) de menos de 1500/μl. El recuento absoluto es igual al producto del recuento de glóbulos blancos (WBC) x la fracción de células polimorfonucleares combinadas más las formas de banda observadas en el análisis diferencial. Cuanto más bajo es el ANC, mayor es la probabilidad de infección significativa, particularmente por debajo de 1000/μl.
- 20 Existe una superposición considerable de los síndromes de neutropenia autoinmune, neutropenia idiopática crónica, neutropenia benigna crónica, y neutropenia de la infancia, ya que difieren predominantemente en la edad de presentación y la duración de la neutropenia. La neutropenia asociada con la inmunodeficiencia y la neutropenia neonatal isoimmune se diferencian en que se conoce la fuente del anticuerpo. En la última enfermedad hay un paso transplacentario de anticuerpos IgG contra antígenos específicos de neutrófilos heredados del padre.
- 25 La dificultad se basa adicionalmente en el hecho de que la prueba de anticuerpos antineutrófilos no está fácilmente disponible y, si está disponible, tiene una tasa de falsos negativos significativa. Además, las decisiones de gestión no se basan en la prueba de anticuerpos antineutrófilos.
- 30 La terapia se dirige a estabilizar los niveles de neutrófilos a un nivel razonable por encima del intervalo de 1000 ANC, usualmente mediante el uso de esteroides, o en presencia de una infección real o anticipada que pone en peligro la vida, mediante la administración de Neupogen® (filgrastim). Neupogen® actúa estimulando la proliferación y diferenciación de granulocitos y macrófagos; sin embargo, se asocia con reacciones graves, tales como ruptura esplénica, ARDS, trombocitopenia, vasculitis cutánea y hemorragia.

35

Púrpura trombocitopénica inmune (púrpura trombocitopénica idiopática)

La púrpura trombocitopénica inmune (ITP) es un trastorno hemorrágico adquirido común cuyo diagnóstico se satisface mediante dos criterios:

- 5 (1) La trombocitopenia aislada está presente. El balance del recuento sanguíneo completo es normal, a menos que las anomalías coincidentes tal como la anemia ferropénica, también estén presentes.
- 10 (2) Las condiciones asociadas clínicamente aparentes no están presentes en la presentación inicial. Los ejemplos de afecciones asociadas son lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica, y síndrome antifosfolípido. Los pacientes con estas afecciones se describen como con trombocitopenia inmune secundaria. Además, los fármacos, incluyendo las bebidas que contienen quinina y los remedios a base de hierbas no son etiologías evidentes.

15 El diagnóstico de laboratorio de ITP se ve comprometido por la escasa sensibilidad (49-66 %) de los ensayos existentes diseñados para medir los anticuerpos unidos a las plaquetas.

20 Las manifestaciones clínicas varían de paciente a paciente, con sangrado que varía desde petequias y fácil formación de hematomas hasta una diátesis hemorrágica grave. Entre los adultos, aproximadamente el 70 por ciento son mujeres y el 70 por ciento de estas mujeres tienen menos de 40 años. Desde una perspectiva genética, los alelos HLA-DR4 y DRB1\*0410 en las subpoblaciones de ITP se han asociado con respuestas desfavorables y favorables, respectivamente, a los corticosteroides, la base del tratamiento. Además, HLA-DRB1\*1501 se ha relacionado con una respuesta desfavorable a la esplenectomía, otra forma común de terapia.

25 Los adultos generalmente requieren tratamiento con prednisona en el momento de la presentación. Mientras que los recuentos de plaquetas de 50.000 por  $\text{mm}^3$  (normal 150.000 - 450.000 por  $\text{mm}^3$ ) normalmente se descubren accidentalmente, las petequias o equimosis se desarrollan espontáneamente cuando los recuentos están entre 10.000 - 30.000 por  $\text{mm}^3$ . Existe un riesgo definido de hemorragia interna cuando los recuentos caen por debajo de 10.000 por  $\text{mm}^3$ . Otra modalidad de tratamiento implica el uso de gammaglobulina intravenosa (IVGG), que produce una respuesta inicial en el 80 % de los pacientes. Dicho esto, la remisión sostenida es poco frecuente y el coste de la terapia es considerable.

30

35 La esplenectomía se ofrece como terapia de segunda línea después de ensayos de prednisona, Danazol, Dapsona e IVGG. La ITP refractaria crónica con recuentos de plaquetas menores de o iguales a 30.000 por  $\text{mm}^3$  incluye opciones de tratamiento tal como los alcaloides de la vinca, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, trasplante de médula ósea y trombopoyetina. La figura 3 muestra un diagrama de un Algoritmo de Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmune (Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenia Purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995-1008, incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad).

40 La administración de levocetirizina y montelukast en combinación muestra resultados inesperadamente superiores en el tratamiento de trastornos autoinmunes. El uso combinado de levocetirizina más montelukast ofrece una alternativa novedosa, segura y eficaz incluso para la prednisona de primera línea. La combinación de levocetirizina y montelukast actúa sinérgicamente dentro de la ruta de los esteroides y sin los efectos secundarios esteroideos asociados. Además, la administración de la combinación de levocetirizina y montelukast también puede tener un efecto sostenido en un paciente; por ejemplo, el recuento de glóbulos blancos de un paciente se puede estabilizar y

45 mantener durante al menos varios meses y posiblemente varios años.

50 La combinación de levocetirizina y montelukast puede usarse como parte de un régimen de tratamiento prolongado. Además, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura junto con muchos protocolos de tratamiento existentes. Por ejemplo, glucocorticoides, tales como prednisona o metilprednisolona, se pueden administrar a un paciente junto con levocetirizina y montelukast. Como otro ejemplo, los inmunosupresores, incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina, también se pueden administrar a un paciente junto con levocetirizina y montelukast. Otros enfoques terapéuticos típicos utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes que se pueden combinar con levocetirizina y montelukast incluyen, aunque sin limitación, el uso de inhibidores de la depuración de plaquetas (tales como inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina intravenosa anti-D, alcaloides de la vinca, y danazol), el uso de agentes experimentales (tales como anticuerpos contra CD20 o CD154, trasplante de médula ósea, y trombopoyetina) y esplenectomía. En algunas realizaciones, los complementos, tales como gluconato ferroso o vitamina C, se pueden administrar al paciente junto con la combinación de levocetirizina y montelukast. La combinación de levocetirizina y montelukast también se puede usar junto con agentes antibacterianos, tal como dapsona, o proteínas terapéuticamente activas, tal como filgrastim. Además, la combinación de levocetirizina y montelukast se puede usar con lenalidomida (Revlimid®), un inmunomodulador.

60

65 En algunas realizaciones, la combinación de levocetirizina y montelukast se puede usar con dosis más bajas de terapias existentes. Por ejemplo, la levocetirizina y el montelukast pueden usarse en pacientes que de otra manera son refractarios a la terapia tradicional para mantener parámetros clínicos seguros, por ejemplo, recuentos de glóbulos blancos, recuentos de plaquetas, mientras que en dosis más bajas de esteroides. También se pueden usar

para facilitar la disminución gradual de esteroides según lo requiera un evento clínico significativo tal como la sepsis.

Un ejemplo no limitante de un protocolo de tratamiento para su uso en un paciente con, por ejemplo, púrpura trombocitopénica inmune (ITP) post esplenectomía complicada por sepsis puede ser como se indica a continuación:  
5 con una infección que da como resultado una caída en el recuento de plaquetas por debajo de 50.000/ $\mu$ l, por ejemplo, septicemia, añadir esteroides al régimen de tratamiento para estabilizar el recuento de plaquetas. Posteriormente, reducir gradualmente los esteroides durante uno o dos meses. La duración de la reducción gradual de esteroides (de 60 mg de prednisona/día a cero) se puede acortar con eficacia añadiendo levocetirizina 2,5-5 mg más montelukast 5-10 mg por vía oral por la mañana para una dosificación dos veces al día. Una vez que los  
10 recuentos se han estabilizado, el paciente puede reanudar su administración una vez al día de levocetirizina y montelukast. Por lo tanto, la terapia de mantenimiento puede consistir en 5 mg de levocetirizina por vía por la noche y 10 mg de montelukast por vía oral por la noche.

Por lo tanto, la combinación de levocetirizina y montelukast permite a los pacientes usar dosis disminuidas de  
15 esteroides (también mostradas en los Ejemplos 1 y 2), lo que da como resultado un riesgo disminuido de desarrollar una infección oportunista, desequilibrio electrolítico, aumento de peso, retención de líquidos, formación de cataratas, hipertensión, diabetes mellitus, y osteoporosis para repetir solamente algunos de la infinidad de efectos secundarios potenciales de los glucocorticoides. Además, disminuir el uso diario requerido de prednisona también puede conducir a la eliminación de la diabetes mellitus inducida por esteroides en un paciente y los medicamentos asociados. Como  
20 otro ejemplo, el uso de la combinación de levocetirizina y montelukast permite a los pacientes utilizar dosis reducidas de inmunosupresores.

En algunas realizaciones, la combinación de levocetirizina y montelukast se puede usar sin terapias existentes. En  
25 dichas realizaciones, pueden evitarse la toxicidad/efectos secundarios relacionados con el uso anterior de las terapias existentes, tales como lenalidomida (Revlimid®).

Sin pretender quedar ligado a una teoría particular, la levocetirizina y el montelukast funcionan para bloquear los  
receptores de H1 y leucotrienos, respectivamente. Por lo tanto, la levocetirizina y montelukast bloquean eficazmente  
30 la liberación de histamina para reducir la inflamación/edema sistémico y mejorar la función pulmonar mediante la inhibición de la liberación de leucotrienos. Sin embargo, es la combinación de levocetirizina y montelukast, aproximadamente 70 años más reciente que el prototipo de antihistamínico, difenhidramina, que es científicamente más eficaz que su predecesor para reducir la inflamación. La levocetirizina bloquea la respuesta de la fase aguda a la lesión no solo como un antihistamínico, sino también a través de sus propiedades antiinflamatorias que incluyen, en  
35 parte, la supresión de la interleucina 8 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8). La IL-6 es uno de los mediadores más importantes de la reacción de fase aguda a la lesión y la fiebre.

Además, la levocetirizina bloquea la IL-8, la proteína de señalización responsable de la quimiotaxis en células diana,  
principalmente neutrófilos, lo que hace que migren al sitio de la lesión/inflamación. Además de los neutrófilos, hay  
40 una amplia gama de otras células, por ejemplo, células endoteliales, mastocitos, macrófagos y queratinocitos que también responden a la IL-8.

Montelukast bloquea las acciones de LTD4 en el receptor. El leucotrieno D4 es el más potente de los cisteinil  
leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Promueve el reclutamiento de eosinófilos,  
45 células dendríticas (células que presentan antígeno) y linfocitos T, lo que a su vez aumenta el reclutamiento y la activación celular. Clínicamente, se ha demostrado que montelukast aumenta el FEV1 en un 15 % en minutos u horas después de la administración.

Tanto la levocetirizina como el montelukast afectan a la cantidad/migración de eosinófilos. La infiltración de  
eosinófilos es considerada por algunas autoridades como un sello distintivo de la inflamación. Ambas moléculas  
50 bloquean las respuestas de fase aguda y tardía a la inflamación. Con la dosificación continua, si se bloquea la fase aguda, la fase tardía se convierte en un problema menor, mientras que la memoria de los linfocitos T se disipa con el tiempo. Dado los múltiples sitios de acción dentro de la vía inflamatoria subrayados por la seguridad de las moléculas, se puede identificar una sinergia única entre levocetirizina y montelukast. Sin limitarse al tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune y la neutropenia autoinmune, esta sinergia es eficaz en el tratamiento de muchas  
55 formas de enfermedad autoinmune.

Como será evidente fácilmente para un experto en la técnica, la dosificación útil in vivo de levocetirizina y  
montelukast a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de la edad, el peso, la  
60 afección médica del paciente, la gravedad de la afección a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares empleados, y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la técnica usando métodos farmacológicos de rutina. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado.  
65 Ventajosamente, los compuestos de las presentes realizaciones se pueden administrar, por ejemplo, en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

No se han observado complicaciones de la dosificación diaria única de la combinación de levocetirizina y montelukast.

#### Definiciones

5 La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz incluye una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado, por ejemplo, suficiente para tratar el trastorno autoinmune. Una cantidad eficaz de levocetirizina y montelukast puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, y el peso del sujeto, y la capacidad de levocetirizina y montelukast para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos contrarrestan cualquier efecto tóxico o perjudicial (por ejemplo, los efectos secundarios) de levocetirizina y montelukast.

15 "Mejora", "mejoría", "alivio" o similar se refiere, por ejemplo, a una mejora detectable o un cambio detectable consistente con la mejora que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente el 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, o en un rango entre cualquiera de estos dos valores. Dicha mejora o cambio se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con levocetirizina y montelukast, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. La mejora de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, la autoevaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un médico o realizando un ensayo o medida adecuada, incluyendo, por ejemplo, una evaluación de la calidad de vida, una progresión lenta de una o más enfermedades o afecciones, una gravedad reducida de una o más enfermedades o afecciones, o uno o más ensayos adecuados para el nivel o actividad o actividades de una o más biomoléculas, células, mediante la detección de trastornos respiratorios o inflamatorios en un sujeto, y/o mediante modalidades tales como, pero sin limitación, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de función pulmonar. La mejoría puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar levocetirizina y montelukast a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los marcos de tiempo descritos a continuación, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que uno o más sujetos hayan recibido dicho tratamiento.

35 La "modulación" de, por ejemplo, un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, o similares, se refiere, por ejemplo, al síntoma o actividad, o similar que se aumenta o disminuye de forma detectable. Dicho aumento o disminución se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con levocetirizina y montelukast, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser al menos aproximadamente del 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 %, 500 %, 1000 % o más o dentro de cualquier intervalo entre cualquiera de estos dos valores. La modulación puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, mediante la autoevaluación del sujeto, mediante la evaluación de un médico o realizando un ensayo o medida adecuada, incluyendo, por ejemplo, evaluaciones de la calidad de vida, ensayos adecuados para el nivel o actividad de las moléculas, células o migración celular dentro de un sujeto y/o mediante modalidades tales como, pero sin limitación, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de función pulmonar. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar levocetirizina y montelukast a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los tiempos descritos a continuación, o aproximadamente 1 hora después de la administración o uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 3, 6, 9 meses o más después de que uno o más sujetos hayan recibido levocetirizina y montelukast.

50 Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "que evita", y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia, el inicio, o el desarrollo de un trastorno autoinmune. La prevención incluye la protección contra la aparición y la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio superior o inferior.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de una terapia (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende montelukast y levocetirizina) que es suficiente para dar como resultado la prevención del desarrollo, recurrencia, o inicio de trastornos autoinmunes, o para potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos de otra terapia.

60 Como se usa en el presente documento, "sujeto" incluye organismos que pueden padecer trastornos autoinmunes u otros trastornos tratables mediante una combinación de montelukast y levocetirizina o que de otro modo podrían beneficiarse de la administración de montelukast y levocetirizina como se describe en el presente documento, tal como animales humanos y no humanos. Los animales humanos preferidos incluyen sujetos humanos. La expresión "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos, tales como primates no humanos, por ejemplo, ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1**

5 **Caso práctico:** Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP)

Paciente:	YS
DOB:	01/39/1969
Edad:	44

HPI:

10 Mujer de 44 años de edad, vista originalmente y tratada en nuestra oficina en 2011 por epistaxis recurrente secundaria a ITP duradera (púrpura trombocitopénica idiopática). La epistaxis fue tratada con el microscopio y el cauterio de nitrato de plata.

15 El historial médico pasado es significativo para la ITP diagnosticada en 2000 tratada con prednisona y el uso periódico de gammaglobulina IV. Su curso clínico se complicó por neumonía por estreptococos sepsis que requirió hospitalización del 30/06/2004 - 03/07/2004. Este evento fue subrayado por el desarrollo de insuficiencia aórtica severa. Posteriormente, YS se sometió a una esplenectomía el 07/09/2005 en un intento de estabilizar el recuento bajo de plaquetas de su ITP y prepararla para la cirugía cardíaca. Posteriormente recibió una válvula aórtica mecánica el 18/10/2005. La propia válvula exige la administración diaria de Coumadin® (warfarina), un

20 Hx social: casada, viviendo en Santa Bárbara.

Religión: Testigo de Jehová

25 Hábitos:

Alcohol – No

30 Tabaco – No

Café: una taza/día

Refrescos - No

35 Café: una taza/día

Té - No

40 Problemas médicos principales:

Púrpura trombocitopénica idiopática - diagnosticada en 2000
Mieloma múltiple - diagnosticado en 2012
Dolor en las articulaciones y la piel secundario al mieloma
Esplenectomía - 2005 con un aumento asociado del riesgo de infección
Cirugía cardíaca - válvula cardíaca mecánica aórtica en 2005
Epistaxis recidivante secundaria a su bajo recuento de plaquetas más el requisito de Coumadin®
Sepsis - 2004

Cirugía

Histerectomía sin ooforectomía en 2002
Esplenectomía laparoscópica el 07/09/2005 con recuentos plaquetarios preoperatorios de 50 k - 60 k (normal 150 k - 450 k)
Cardíaca: Válvula aórtica mecánica - Prótesis de St. Jude, 18/10/2005 18/10/2005

Medicamentos en el momento de la visita inicial:

Coumadin® (warfarina) 7-8 mg/día como anticoagulante
Ambien CR® (zolpidem) 12,5 mg por vía oral por la noche para dormir
Ultram® (tramadol - analgésico de acción central no narcótico de 50 mg por vía oral como necesidad para el dolor
Prednisona (esteroide) - uso intermitente para controlar sus plaquetas a un nivel hematológico seguro

Examen físico pertinente:

5           Peso: 130 # 58 kg/Altura: 5'9,5" 176,5 cm/IMC 18,9 - normal

ENT:

Oídos	membranas timpánicas grises, sin hemotímpano
Nariz	grande vaso superficial anterior izquierdo de 1 mm tratado con pontocaína al 2 % + cauterio de nitrato de plata
Garganta	Orofaringe normal
Cuello	sin adenopatía

10           Intervalo de problemas médicos principales: Sepsis por estreptococos neumocócicos que requirió hospitalización del 20/02/2012 - 03/03/2012

Signos vitales de alta:

15           T 35,9 °C/96,7 °F Pulso 67 latidos/min B/P 105/75 RR 2 0/minuto  
               O2 saturación en el aire ambiente al 100 %

20           En el momento del alta, tomaba los siguientes medicamentos:

Atovaquona líquida 1500 mg por vía oral, diariamente, #30, para la profilaxis de Pneumocystis carinii
Ambien® (zolpidem) 10 mg por vía oral por la noche, #30, para el insomnio
Norco® (hidrocodona/acetaminofeno) 5 mg - 325 mg cada cuatro horas según sea necesario para el dolor, #30
Protonix® (pantoprazol) 40 mg por vía oral, diariamente, #30, inhibidor de la bomba de protones para una posible úlcera
Carafate® (sucralfato) 1 gramo/10 ml con las comidas y en la noche, #120, para la posible úlcera
Coumadin (warfarina) 7-8 mg anticoagulante una vez al día para la válvula aórtica mecánica.
Lovenox® (enoxaparina) 60 mg por vía subcutánea, dos veces al día, #20, anticoagulante adicional para la válvula cardíaca mecánica
Antibiótico de cefalosporina de amplio espectro Rocephin® (ceftriaxona) 2 gramos IV cada 24 horas hasta el 06/03/2012 para la sepsis neumocócica por estreptococos
Prednisona (esteroide) 60 mg por vía oral diariamente #30, para ITP

Trayectoria clínica:

25           El 18/03/2012, la paciente fue vista en la sala de emergencias del Hospital Santa Barbara Cottage por una epistaxis secundaria a un recuento bajo de plaquetas de 68 k y una INR elevada de 4,67. Debido a la válvula aórtica mecánica, Coumadin® no se pudo suspender por completo sin temor a una muerte cardíaca por coagulación. Le dieron 5 mg de vitamina K por vía oral, para revertir en parte, la INR peligrosamente elevada, se le dio el alta y se envió a casa.

30           INR: Relación internacional normalizada como un índice de la propensión a formar un coágulo de sangre.

Intervalo normal	0,9-1,3
Profilaxis de ictus para la fibrilación auricular	2,0-3,0
Profilaxis mecánica de la válvula cardíaca	2,5-3,5

Terapia adicional: 20/03/2012 - Inicio de levocetirizina y montelukast

5 A partir de entonces, YS fue vista en nuestra oficina el 20/03/2012 con un globo nasal en su lugar. El hematólogo/oncólogo ha mantenido dosis altas de esteroides, 60 mg/día de prednisona para estabilizar la médula ósea y el proceso subyacente de la enfermedad después de la sepsis y la hospitalización.

Datos de laboratorio:

10

[0115]

18/03/2012	20/03/2012
WBC - 4,9 k/μl	WBC - 4,9 k/μl
Hgb - 9,2 gm/dl	Hgb - 9,6 gm/dl
Hct - 27,8 %	Hct - 29,1 %
Recuento de plaquetas - 68 k/μl	Recuento de plaquetas - 53 k/μl

15 Se iniciaron para complementar el protocolo de tratamiento de ITP, levocetirizina 5 mg por vía oral + montelukast 10 mg por vía oral al día como agentes dobles, seguros, ahorradores de esteroides, antiinflamatorios. También se sugirió el gluconato ferroso (hierro) 324 mg más vitamina C 500 mg para ayudar a la absorción del hierro con el fin de restaurar la hemoglobina y el hematocrito a niveles normales.

20 Los valores de plaquetas significativamente mejorados se mantuvieron por encima de 100 k/μl desde el valor inicial de 50 k-60 k/μl (normal 150 k-450 k/μl) desde mediados de abril de 2012 hasta principios de septiembre de 2012 como se muestra en la **figura 2A-2C**. La **figura 2A** muestra los recuentos de plaquetas 6 días después del inicio del tratamiento con levocetirizina y montelukast. A partir de un recuento de plaquetas de 53 k, el nivel subió a un máximo de 10 años de 183 k/μl solamente seis días después de iniciado el tratamiento. Para reiterar, los recuentos de plaquetas iniciales estaban tradicionalmente entre 50 k-60 k/μl. Las cifras a principios de marzo de 2012 reflejan la respuesta a dosis alta de prednisona de 60 mg/día iniciada durante la hospitalización por sepsis (20/02/2012-25 03/03/2012). La prednisona se redujo a 15 mg/día en junio de 2012.

Visión general:

30 Este caso es un ejemplo clínico de la notable sinergia antiinflamatoria entre dos moléculas extremadamente seguras de categoría B para el embarazo: Levocetirizina más montelukast para el tratamiento de ITP (púrpura trombocitopénica idiopática).

35 Como se ha mencionado anteriormente, la combinación de levocetirizina y montelukast es ahorradora de esteroides. Las moléculas se pueden usar para: (a) aumentar las terapias existentes o (b) principalmente en ciertos casos sin recurrir al uso de esteroides u otros agentes inmunomoduladores, muchos de los cuales son extremadamente tóxicos (por ejemplo, lenalidomida (Revlimid®)). Las dosis inferiores de esteroides disminuyen el riesgo de desarrollar una infección oportunista, desequilibrio electrolítico, aumento de peso, retención de líquidos, formación de cataratas, hipertensión, diabetes mellitus y osteoporosis por repetir solamente algunos de la infinidad de posibles efectos secundarios de los esteroides.

40

No ha habido complicaciones de la dosis única diaria de levocetirizina más montelukast.

### Ejemplo 2

45 Caso práctico: Mujer de 69 años con neutropenia autoinmune y diabetes mellitus inducida por esteroides

Paciente	PB
DOB	13/02/1944
Edad	69

La paciente es una mujer de 69 años vista y evaluada en la oficina en 2011 para la evaluación de la sinusitis esfenoidal presente en imágenes en 2008. La rinosinusitis se destacó como una historia de neutropenia autoinmune crónica diagnosticada mediante biopsia de médula ósea en diciembre de 1997. La aparición de la neutropenia fue precedida por la exposición a pesticidas unos meses antes.

5 El historial médico anterior se complica por una trombosis venosa profunda que requiere profilaxis con Coumadin®, artritis reumatoide grave, hipertensión y diabetes mellitus inducida por esteroides. Sin prednisona, experimenta dolor articular significativo e hinchazón de las manos.

10 Historia ocupacional: Informática retirada

Problemas médicos principales:

15 Neutropenia autoinmune

Artritis reumatoide grave

20 Antecedentes de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en septiembre de 2010 debido a un anticoagulante lúpico

Ictus 03/03/2011 afectando a la pierna derecha

25 Sinusitis esfenoidal crónica

Diabetes mellitus (inducida por esteroides)

Vasculitis severa Esplenomegalia

30 Hipotiroidismo en reemplazo

Uso crónico de prednisona

35 Hipertensión inducida por esteroides, supresión suprarrenal, diabetes mellitus, aumento de peso, retención de líquidos y osteopenia Hipertensión arterial pulmonar

Masa en la cavidad del ángulo costofrénico derecho: 3,4 cm consistente con un infarto pulmonar

Medicamentos en la presentación 17/01/2011:

40

Medrol (esteroide) 24 mg al día para neutropenia autoinmune
Metotrexato (inmunosupresor) 15 mg/semana para la artritis
Insulina de escala móvil Humalog® con un promedio de 8 unidades por vía subcutánea en la mañana y 10 unidades en la cena (insulina inyectable de acción corta para controlar el nivel elevado de azúcar en la sangre)
Metformina 500 mg tres veces al día (disminuye la producción de glucosa hepática y la absorción de glucosa intestinal, aumenta la sensibilidad a la insulina)
Glimepirida 4 mg al día (sulfonilurea que estimula la liberación de insulina de las células beta de los islotes pancreáticos)
Armour® tirodes 120 mg al día (reemplazo de hormona tiroidea)
Plaquenil® (hidroxicloroquina) 400 mg al día/medicamento antipalúdico utilizado sin receta para trastornos del sistema inmunitario
Espironolactona 50 mg dos veces al día (diurético ahorrador de potasio utilizado para controlar la inducción de esteroides)
Coumadin® (warfarina) 3,5 mg al día para la profilaxis de la DVT (trombosis venosa profunda)

Complementos:

DHEA 25 mg por vía oral dos veces al día para mitigar la supresión suprarrenal causada por el uso crónico de esteroides
Yodo/Yoduro 12,5 mg al día
Vitamina D3 2000 unidades/día
Potasio 8 meg/día para complementar la pérdida de potasio del uso del diurético
Una cápsula de calcio en la mañana para ayudar a controlar la osteoporosis causada por los esteroides
Una cápsula de hierro al día
Vitamina C 1000 mg al día
Ácido fólico, un comprimido al día para contrarrestar la depleción de folato y la anemia resultante causada por el metotrexato

Según sea necesario:

- 5 Lovenox® (enoxaparina) 200 mg inyectados según sea necesario para aumentar el efecto anticoagulante del Coumadin®
- 10 Neupogen® (filgrastim) para aumentar el recuento de glóbulos blancos cuando el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de mil. Neupogen® estimula la proliferación y diferenciación de granulocitos y macrófagos.

Alergias/Sensibilidad a los medicamentos:

Penicilina - urticaria como de adolescente
Avelox® (moxifloxacina): estimulación del sistema nervioso central
Sulfa - náuseas
Codeína - náuseas
Metformina - náuseas

15 Cirugía

Paratiroidectomía - 1998
Colecistectomía - 1999
Colocación de un filtro de paraguas venoso (IVC - vena cava inferior) 2010

Hábitos:

Consumo de tabaco - No
Alcohol - No
Té - 5 tazas de té de hierbas/semana
Café - 2 tazas/mes - descafeinado
Refrescos - 2 al mes

20 Examen físico pertinente:

Signos vitales: T 96,5 °F 35,8 °C B/P 151/81 Pulso 84 l atidos/minuto Frecuencia respiratoria 14/minuto

25 Peso: 204-218 # / 92,7 - 99 kg Altura: 5'8"/172,7 cm IMC 31,0/Obesidad Clase I/III

ENT:

Oídos	10 x micro/membranas timpánicas grises, timpanoesclerosis leve, sin derrame en el oído medio
Nariz	Eritema anterior compatible con un estado de portador de Staphylococcus aureus
Garganta	Amígdalas 0,5+/4+, Orofaringe normal
Laringe	Eritema leve secreciones claras
Cuello	sin adenopatía

Datos de laboratorio:

5

26/08/2010

WBC (recuento de glóbulos blancos):	0,5 k/μ <u>bajo</u> (intervalo normal 4,5-10,5 k/μl)
Recuento absoluto de glóbulos blancos:	140 /μl
Evaluación de registros externos:	neutropenia prolongada, actualmente con levofloxacina (antibiótico de quinolona) y nistatina (antifúngico). Neupogen® (filgrastim) iniciado para aumentar el recuento de glóbulos blancos.

31/12/2010

10

WBC (recuento de glóbulos blancos):	2,7 k/μ bajo (intervalo normal 4,5-10,5 k/μl)
-------------------------------------	-----------------------------------------------

27/06/2011

WBC (recuento de glóbulos blancos):	2,8 k/μ <u>bajo</u> (intervalo normal 4,5-10,5 k/μl)
Recuento absoluto de glóbulos blancos:	1,89 k/μl con 35 mg de prednisona
Hg (hemoglobina):	11,6 gm/dl <u>bajo</u> (normal 12,0-16,0)
Hct (hematocrito):	35,9 % <u>bajo</u> (36,0-46,0)
Recuento plaquetario:	230.000 /μl
Función renal: Creatinina	0,7 mg/dl (normal 0,5-1,6 mg/dl)
Enzimas hepáticas: ALT (SGPT) AST (SGOT)	48 IU/l <u>elevado</u> (normal 2-45) 24 IU/l (normal 2-50)
Índice de inflamación/infección: CRP (proteína C-reactiva) Tasa de sedimentación (velocidad de sedimentación)	7,88 mg/l <u>elevada</u> (normal 0,07-4,94) 9 mm/hora (normal 0-20)

15 Evaluación: Mujer de 69 años con neutropenia autoinmune (diagnosticada en 1997), artritis reumatoide severa y diabetes mellitus inducida por esteroides

Trayectoria clínica/Régimen de tratamiento: 28/06/2011: Inicio de levocetirizina y montelukast

20 La paciente fue vista en el seguimiento el 28/06/2011 para revisar los registros con respecto a su sinusitis crónica. Mientras tanto, sufrió un ictus el 03/03/2011 que le afectó a la extremidad inferior izquierda. El Coumadin® (warfarina) fue reemplazado posteriormente por Lovenox® (enoxaparina) 130 mg inyectados por vía subcutánea cada 24 horas más Plavix® (clopidogrel) 75 mg por vía oral al día. El Medrol® (metilprednisolona) 24 mg había sido reemplazado por prednisona 35 mg al día y el metotrexato se aumentó a 90 mg una vez por semana.

25

Debido a la naturaleza de alto riesgo de la cirugía del seno esfenoidal potencial, se discutió una opción médica que

consistía en un estudio de seis meses de levocetirizina + montelukast. Los productos, la seguridad, la ruta y la ciencia se revisaron en detalle. Posteriormente, comenzó el tratamiento con levocetirizina 5 mg al día más montelukast 10 mg al día el 28/06/2011.

- 5 El 24/08/2011, PB fue vista de forma independiente por su oncólogo en la Clínica de la Fundación Médica Sansum Santa Barbara. Una cita de ese registro médico es la siguiente: "Lo que parece ser milagroso es que en esta paciente, desde que comenzó la levocetirizina y montelukast del Dr. May, se normalizó su recuento de glóbulos blancos. En julio de 2011, su recuento de glóbulos blancos fue de 2,8 K con un 73 % de neutrófilos. En agosto de 2011, su recuento de glóbulos blancos era de 4,6 k/μl con un 90 % de neutrófilos. Su CRP (proteína C reactiva, un índice de inflamación, normal <10) es de 7,5. Su tasa de sedimentación (otro índice de inflamación, normal 0-20 ) es de 6. Clínicamente se "siente bien".
- 10

Efecto del tratamiento sostenido con levocetirizina más montelukast

- 15 La paciente se ha mantenido con levocetirizina más montelukast desde el 28/06/2011. Su recuento de glóbulos blancos se ha estabilizado a los niveles promediados más altos en 10 años. Su recuento total de glóbulos blancos no ha estado por debajo de 2,6 k/μl en ningún momento en los últimos diecinueve meses. Recientes recuentos fueron 5,5 K/μl, 05/11/2012, 4,5 K/μl, 04/12/2012 y 4,1

- 20 K/μl, 22/01/2013. Tanto la prednisona como el metotrexato se redujeron a 20 mg/día y 20 mg/semana, respectivamente, el 23/08/2011, aproximadamente dos meses después del inicio del nuevo protocolo de tratamiento. El 15/12/2011 la prednisona se redujo a 15 mg/día, eliminando así su diabetes mellitus y los medicamentos asociados.

- 25 Visión general:

Este caso es un ejemplo clínico de la notable sinergia antiinflamatoria entre dos moléculas extremadamente seguras: levocetirizina más montelukast para el tratamiento de una forma de enfermedad autoinmune, neutropenia autoinmune. La terapia de combinación ha estabilizado el recuento de glóbulos blancos del paciente y ha mejorado drásticamente la calidad de vida reduciendo el uso diario requerido de prednisona. Esta reducción ha conducido a la eliminación de su diabetes mellitus inducida por esteroides.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en el tratamiento de un trastorno autoinmune, o un síntoma de un trastorno autoinmune, en un paciente que lo necesita.
- 5 2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno autoinmune es púrpura trombocitopénica idiopática.
- 10 3. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno autoinmune es neutropenia autoinmune.
4. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra al comienzo de los síntomas.
- 15 5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra de una manera secuencial.
- 20 6. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra de una manera sustancialmente simultánea.
7. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la administración de un principio activo adicional.
- 25 8. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el principio activo adicional se selecciona del grupo que consiste en un esteroide, un glucocorticoide, un inmunosupresor, un complemento, un antibacteriano, dapsona, una proteína y un inmunomodulador.
- 30 9. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en prednisona o metil-prednisolona.
10. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el inmunosupresor es metotrexato.
- 35 11. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el complemento se selecciona del grupo que consiste en gluconato ferroso y vitamina C.
12. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la proteína es filgrastim.
13. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el inmunomodulador es lenalidomida.
- 40 14. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la combinación se administra al paciente mediante una o más de las rutas que consisten en enteral, intravenosa, intraperitoneal, de inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.
- 45 15. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la levocetirizina y la montelukast se administran por la misma ruta.



	13Abr12 12:45	06Abr12 13:30	03Abr12 14:30	30Mar12 13:15	28Mar12 13:49	26Mar12 13:28	26Mar12 13:18	24Mar12 15:50	23Mar12 12:00	22Mar12 14:58	22Mar13 14:42	20Mar12 16:00	19Mar12 17:08	18Mar12 20:51	16Mar12 16:20	09Mar12 13:20	07Mar12 14:30
<b>EKG</b>																	
<b>Hemograma</b>																	
Recuento WBC	4,4	5,3	*↓ 3,8	6,6	NOTA:-		8,4	5,2	6,7	5,8		4,9		4,9	5,2	↓ 3,4	↓ 3,0
Hemoglobina	↓ 9,5	↓ 9,9	*↓ 9,8	↓ 9,3	NOTA:-		↓ 9,0	↓ 8,7	↓ 8,3	↓ 8,3		↓ 9,6		↓ 9,2	↓ 9,3	↓ 8,1	↓ 7,6
Hematocrito	↓ 29,7	↓ 31,5	↓ 29,7	↓ 28,1	NOTA:-		↓ 28,0	↓ 25,9	↓ 25,0	↓ 25,3		↓ 29,1		↓ 27,9	↓ 28,2	↓ 24,9	↓ 24,2
Recuento plaquetario	157	↓ 133	166	186	NOTA:-		183	↓ 114	*↓ 109	*↓ 72		*↓ 53		*↓ 68	↓ 92	*↓ 93	↓ 91

FIG. 2A

	20Jul12 11:07	04Jun12 11:42	02Jun12 07:00	01Jun12 15:00	29May12 10:31	25May12 15:49	25May12 15:41	21May12 11:58	18May12 14:00	14May12 14:25	11May12 15:40	07May12 14:02	04May12 15:00	30Abr12 11:07	27Abr12 15:50	23Abr12 13:55	20Abr12 12:40	17Abr12 10:18
<b>EKG</b>																		
<b>Hemograma</b>																		
Recuento WBC				5,3	8,4			↓ 3,7		↓ 3,4		4,9		7,0	5,5		6,9	
Hemoglobina			11,4	11,7	11,3			↓ 10,9		↓ 10,9		↓ 10,6		↓ 10,8	↓ 10,8		↓ 10,5	
Hematocrito			33,6	35,2	34,1			↓ 32,9		↓ 32,9		↓ 32,5		↓ 33,2	↓ 33,5		↓ 31,2	
Recuento plaquetario			188	157	129			↓ 121		↓ 114		↓ 139		↓ 114	↓ 128			

FIG. 2B

	05 Sep 12 16:30	13 Ago 12 12:55	22 Ago 12 15:15	24 Ago 12 13:08	20 Ago 12 16:30	16 Ago 12 11:06	13 Ago 12 11:01	11 Ago 12 13:22	06 Ago 12 12:06	03 Ago 12 14:40	30 Jul 12 12:14	26 Jul 12 12:55	26 Jul 12 12:54	23 Jul 12 14:03	20 Jul 12 13:00	16 Jul 12 13:55	13 Jul 12 15:00	09 Jul 12 12:33
<b>EKG</b>																		
<b>EIEKG</b>																		
<input type="checkbox"/> Resultados de EKG:																		
<input type="checkbox"/> Componente de rutina de EKG:																		
<b>Hematología</b>																		
<b>Hemograma</b>																		
Recuento WBC	4,8	↓ 3,9	11,2	11,2	11,1	5,0	4,7	6,9	4,1	4,0	5,0	4,1	4,1	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0
Hemoglobina	11,5	11,2	11,2	11,2	11,1	11,4	12,2	11,5	11,4	11,2	11,1	11,4	11,4	11,2	11,2	11,2	11,2	11,1
Hematocrito	34,7	35,1	35,1	34,7	33,7	34,1	35,4	36,1	35,4	34,1	33,7	35,4	35,4	34,1	34,1	34,1	34,1	33,7
Recuento plaquetario	↓ 113	↓ 122	↓ 122	↓ 117	↓ 112	↓ 112	↓ 113	↓ 123	↓ 118	↓ 135	↓ 141	↓ 118	↓ 118	↓ 135	↓ 135	↓ 135	↓ 141	↓ 141

FIG. 2C

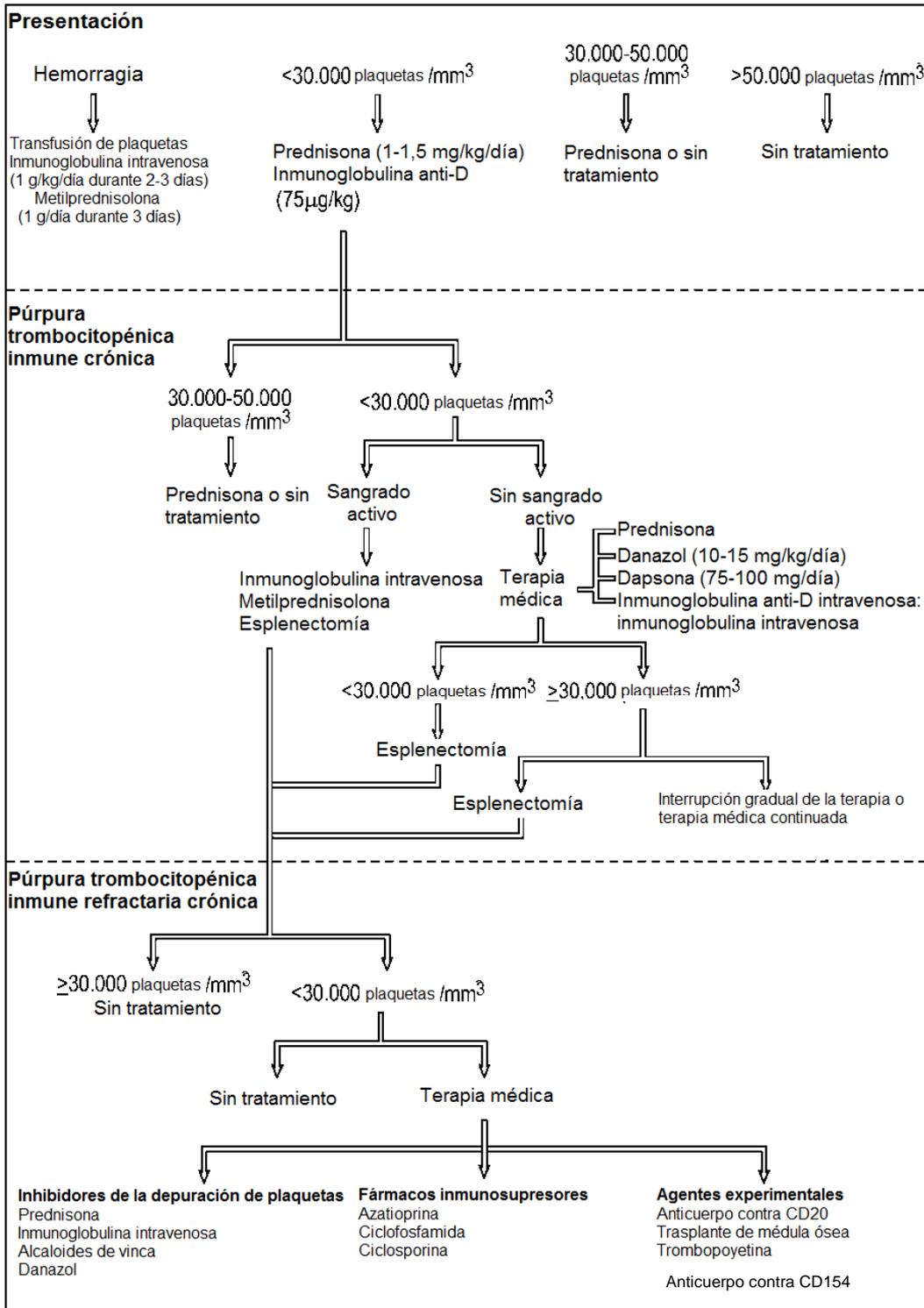


FIG. 3