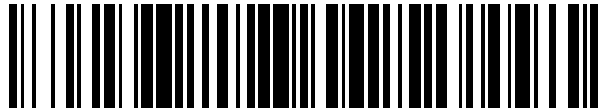


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 494**

51 Int. Cl.:

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164282**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14779507 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2969002**

54 Título: **Uso de levocetirizina y montelukast en el tratamiento de una lesión traumática**

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361780336 P**

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

**22.03.2018**

73 Titular/es:

**14779507 (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 2 660 494 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 una lesión traumática

5 **Referencia a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º 61/780.336, presentada el 13 de marzo de 2013.

10 **Antecedentes**

La lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) la definieron un panel de expertos en 2011 (una iniciativa de la European Society of Intensive Care Medicine avalada por la American Thoracic Society y la Society of Critical Care Medicine) como la Definición de Berlín. Actualmente existen tres etapas: leve, moderada y grave con una mortalidad aumentada asociada y duración media aumentada de la ventilación mecánica en los supervivientes. Como se muestra por la Definición de Berlín del síndrome de dificultad respiratoria aguda (Tabla VII), las categorías de ARDS se basan en parte en el grado de hipoxemia determinado por la relación de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, donde el PaO<sub>2</sub> es la presión parcial del oxígeno en la sangre arterial y el FiO<sub>2</sub> es la fracción del oxígeno inspirado. El manejo de ARDS incluye el tratamiento de la afección subyacente, ventilación mecánica o no invasiva, terapia de fluido y hemodinámica, tratamiento de la infección oportunista, nutrición y terapia farmacológica. Actualmente, no existe una terapia farmacológica específica para ALI/ARDS. Los agentes que han fracasado en los estudios grandes incluyen en parte, glucocorticoides, alprostadil, tensioactivo, ketoconazol, N-acetilcisteína, procisteína, lisofilina, y el factor VIIa recombinante de sitio inactivado. Dada la preocupación por el aumento del riesgo de infección nosocomial o polineuropatía por enfermedad crítica, así como por la falta de mejora en la mortalidad, no se recomienda el uso habitual de glucocorticoides en el ARDS.

La lesión cerebral hipóxica-isquémica es una clasificación general de la lesión cerebral que incluye, en parte, traumatismo cerebral, paro cardíaco, catástrofe vascular (ictus hemorrágico, trombótico), envenenamiento (tal como monóxido de carbono o sobredosis de fármacos) e infección del sistema nervioso central. Las técnicas mejoradas han dado como resultado un mayor número de pacientes que sobreviven con grados variables de lesión cerebral. La evolución del tratamiento hipotérmico ha sido particularmente útil en la mejora de la morbilidad neurológica y en la disminución de la mortalidad de supervivientes de paro cardíaco y traumatismo cerebral mayor. La inducción de hipotermia leve a moderada a una temperatura diana ha mejorado los resultados neurológicos; sin embargo, es necesario el perfeccionamiento de los protocolos existentes con estudios validados.

Las medidas de cuidado preventivo y apoyo siguen siendo el pilar de la terapia en todas las formas de lesión cerebral hipóxica-isquémica. Además de los esfuerzos concertados para restaurar el sistema nervioso central a su estado pre-lesión, los médicos se enfocan adicionalmente en prevenir la infección nosocomial, proporcionando una nutrición adecuada y proporcionando una profilaxis adecuada contra tromboembolia venosa, y ulceración gástrica por estrés.

La lesión cerebral traumática grave se define como traumatismo craneal asociado con una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) de 3-8. Tradicionalmente, se usaron esteroides en dosis altas para el tratamiento de lesión cerebral traumática para disminuir la hinchazón y el edema provocados por la lesión primaria (tal como fractura craneal, contusión cerebral y hemorragia). Sin embargo, más recientemente, un consenso de opinión sostiene que los esteroides de dosis alta aumentan el riesgo de infección secundaria, ulceración gástrica, desequilibrio electrolítico, retención de líquidos y diabetes mellitus inducida por esteroides. Además, la metilprednisolona de dosis alta en el tratamiento de pacientes con lesión cerebral traumática grave se consideró recientemente una contraindicación.

50 **Sumario**

Se proporciona en el presente documento el tratamiento de una lesión cerebral traumática o un síntoma de lesión cerebral traumática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast al paciente.

En una variación, se describe el tratamiento de una lesión cerebral en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

En otra variación, se describe el tratamiento de un síntoma de una lesión cerebral en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

Cualquiera de las realizaciones/variaciones descritas anteriormente, o descritas en otra parte en el presente documento, puede incluir una o más de las siguientes características.

65

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar al inicio de los síntomas para cualquiera de los métodos descritos. En algunos casos, los síntomas podrían preceder a la presentación clínica manifiesta dependiendo de la naturaleza y el alcance del proceso de la enfermedad, por días, semanas, meses o incluso años, por ejemplo, dolor de cabeza que precede a un accidente cerebrovascular grave.

5 La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar en el momento del diagnóstico para cualquiera de las realizaciones/variaciones descritas.

10 La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar de forma secuencial para cualquiera de las realizaciones/variaciones descritas.

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar de una manera sustancialmente simultánea para cualquiera de las realizaciones/variaciones descritas.

15 En algunas realizaciones, se puede administrar un principio activo adicional. Los principios activos adicionales incluyen, pero sin limitación, el amplio espectro de antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antifúngicos, vasopresores, diuréticos, anticoagulantes, medicamentos anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, glucocorticoides, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, antiinflamatorios y medicamentos antineoplásicos, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el antibiótico puede ser vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta clauvulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina o combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, la combinación puede administrarse al paciente mediante una o más de las rutas que consisten en enteral, intravenosa, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.

25 En algunas realizaciones, la levocetirizina y montelukast pueden administrarse por la misma ruta.

30 Una realización se dirige a formulaciones y kits para tratar lesiones cerebrales. Los métodos y formulaciones incluyen, pero sin limitación, métodos y formulaciones para administrar concentraciones eficaces de levocetirizina y montelukast a un paciente que lo necesite. Los métodos y formulaciones pueden comprender elementos de liberación convencional y/o modificada, que proporcionan la administración de fármaco al paciente.

35 En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una sola formulación o como formulaciones separadas, se puede administrar como una medicación de emergencia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una sola formulación o como formulaciones separadas, puede administrarse inmediatamente al inicio de los síntomas. En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una sola formulación o como formulaciones separadas, puede administrarse sustancialmente cerca del inicio de los síntomas o en el momento del diagnóstico.

40 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 sola formulación o como formulaciones separadas, puede administrarse durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 45 11, 12, 13, 14 o 15 días para el tratamiento de una lesión pulmonar o cerebral. 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 formulación única, tal como un comprimido bicapa, o como formulaciones separadas, puede administrarse durante aproximadamente 15, 20, 30, 60, 50 90 o más días o más para el tratamiento de una lesión pulmonar o cerebral. Dependiendo de la naturaleza y el alcance de las lesiones, puede requerirse un período de tratamiento prolongado para limpiar la sangre de los senos perinasales y/o acortar los tiempos de cicatrización, particularmente en aquellos pacientes sometidos a procedimientos múltiples durante su hospitalización. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se 55 pueden envasar en un blíster suministrado para un ciclo de tratamiento de 30 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones. En algunas realizaciones, la levocetirizina y el montelukast se pueden administrar independientemente a través de un tubo nasogástrico 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día.

### Breve descripción de los dibujos

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

65 Las **figuras 2A-B** muestran imágenes de TC radiográficas digitales de un paciente. La figura 2A muestra imágenes de TC tomadas del tórax de un paciente varón de dieciocho años de edad con trauma que presenta lesiones cerebrales, pulmonares, faciales y hepáticas (véase el Ejemplo 1). La figura 2A muestra una imagen de TC del tórax del paciente con contraste, día de hospital número 4; treinta y seis horas después de la institución

de levocetirizina más montelukast. Si no se progresa rápidamente en las moléculas antiinflamatorias de acción sinérgica se produce una broncoscopia para la eliminación de un cuerpo extraño retenido (alimento). Posteriormente, el paciente fue extubado con éxito aproximadamente 1,5 días después. La figura 2B muestra una imagen de montaje del cerebro del paciente sin contraste, 72 horas después de la lesión y aproximadamente

5 30 horas después del inicio de levocetirizina más montelukast. El edema cerebral se ha estabilizado. Al mismo tiempo, ha habido una ligera mejora en el intervalo de las contusiones bilaterales del lóbulo frontal del paciente. La **figura 3** muestra una imagen de rayos X de tórax tomada del paciente, día de hospital n.º 8 y 5,5 días con terapia combinada. Las opacidades bibasilares se han resuelto casi por completo (véase el Ejemplo 1).

10 La **figura 4** muestra imágenes de TC radiográfica digital tomadas del tórax de un varón de diecinueve años con neumonía por aspiración y contusión pulmonar poco después de la presentación en el hospital (véase el Ejemplo 2). La imagen de TC es compatible con contusión pulmonar y aspiración antes del tratamiento.

15 Las **figuras 5A-B** muestran imágenes de rayos X del tórax de un paciente varón de diecinueve años. El paciente tenía neumonía por aspiración y contusión pulmonar (véase el Ejemplo 2). La figura 5A muestra una imagen tomada antes del inicio de la terapia, ya que la afección empeora en las primeras horas de la mañana después del ingreso (ARDS moderado según la definición de Berlín). La figura 5B muestra una imagen tomada 8 días después de la lesión y el tratamiento con la medicación combinada, levocetirizina más montelukast. La radiografía de tórax se ha despejado. El día 2 del hospital fue extubado y el día 4 de hospital fue dado de alta. El tiempo medio de intubación para el ARDS moderado según la definición de Berlín es de 7 días.

20 La **figura 6** muestra un diagrama de la escala de coma de Glasgow (GCS). El GCS varía de 3-15 y es una herramienta de evaluación utilizada por los proveedores de servicios médicos de emergencia para proporcionar objetivamente un grado de conciencia.

La **figura 7** muestra un diagrama que compara los efectos del montelukast intravenoso y oral en la función de la vía aérea.

## 25 Descripción detallada

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. 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

30 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

35 levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura junto con muchos protocolos de tratamiento existentes. 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

40 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

45 montelukast afectan a la migración de eosinófilos, el leucocito que se considera un sello distintivo de la inflamación.

Levocetirizina, un potente antihistamínico H1, actúa principalmente regulando negativamente el receptor de H1 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 antihistamínicas disponibles comercialmente. La ocupación de los

50 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.

60 La levocetirizina se ha establecido objetivamente como el más potente de los cinco antihistamínicos de generación moderna a través de datos de ronchas 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

65 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-2. 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-kB (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.

Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, actúa uniéndose con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT1 para inhibir las acciones fisiológicas del leucotrieno LTD4. 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 (LTC4, LTD4, LDE4) 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.

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 Kloepfer 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.

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.

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**

<b>DEFINICIONES DE LA CATEGORÍA DE EMBARAZO</b>		
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.

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.

Los esteroides, que se usan ampliamente para tratar la inflamación, tienen efectos secundarios significativos a corto 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
Aumento de la presión arterial	Cataratas
Cambios en el estado de ánimo	Presión arterial alta
Aumento de azúcar en la sangre	Enfermedad cardíaca
Aumento de la presión intraocular	Diabetes mellitus
Retención de líquidos	Obesidad
Aumento de peso	Reflujo ácido/GERD
Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva	Osteoporosis
Enrojecimiento	Miopatía
Aumento del apetito	Mayor propensión a infecciones oportunistas
Insomnio	Síndrome de Cushing

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 FDA hasta seis meses para otras patologías, es decir, rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica; viii) propiedades antiinflamatorias; y ix) propiedades antivíricas. Los estudios en seres humanos han demostrado que las dosis de levocetirizina de hasta 30 mg/día se pueden administrar con seguridad.

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 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, 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.

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 producir rápidamente un efecto antiinflamatorio sinérgico y complementario.

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 más del 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 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 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 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 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 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 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. 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 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 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.

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 antiviricas y antiinflamatorias de la levocetirizina frente al factor nuclear kB; la inhibición de las acciones de LTD4 por 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 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 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.

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.

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.

5 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  
10 tratamiento quirúrgico según se considere clínicamente aplicable. El protocolo de tratamiento de la rinosinusitis crónica con o sin otras modalidades de tratamiento es como se muestra en la Tabla IV:

**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

15 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.

20 Varias realizaciones se refieren a 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. La rinitis se  
25 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.

30 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.

35 Varias realizaciones se refieren a tratar la inflamación no basada en IgE con montelukast y levocetirizina.

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

40 La Tabla V muestra las directrices nacionales de Estados Unidos existentes para dosificaciones en el tratamiento de trastornos alérgicos.

**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

45 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  
50 local.

- 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
- 5 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 antiviricos.
- 10 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.
- 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
- 15 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 comparación con el placebo.
- 20 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
- 25 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.
- 30 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
- 35 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.
- 40 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
- 45 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
- 50 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 intratratamiento de aquellos pacientes que reciben quimioterapia, la combinación se puede usar
- 55 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.
- 60 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
- 65

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.

Lesiones cerebrales

La lesión cerebral hipóxica-isquémica es una clasificación general de la lesión cerebral que incluye, en parte, traumatismo cerebral, paro cardíaco, catástrofe vascular (ictus hemorrágico, trombótico), y envenenamiento (tal como monóxido de carbono o sobredosis de fármacos) e infección del sistema nervioso central. Las técnicas mejoradas han dado como resultado un mayor número de pacientes que sobreviven con grados variables de lesión cerebral. La evolución del tratamiento hipotérmico ha sido particularmente útil en la mejora de la morbilidad neurológica y en la disminución de la mortalidad de supervivientes de paro cardíaco y traumatismo cerebral mayor. La inducción de hipotermia leve a moderada a una temperatura diana de 32-34 °C ha mejorado los resultados neurológicos; sin embargo, es necesario el perfeccionamiento de los protocolos existentes con estudios validados.

Las medidas de cuidado preventivo y apoyo siguen siendo el pilar de la terapia en todas las formas de lesión cerebral hipóxica-isquémica. Además de los esfuerzos concertados para restaurar el sistema nervioso central a su estado pre-lesión, los médicos se enfocan adicionalmente en prevenir la infección nosocomial, proporcionando una nutrición adecuada y proporcionando una profilaxis adecuada contra tromboembolia venosa, y ulceración gástrica por estrés.

La lesión cerebral traumática grave se define como traumatismo craneal asociado con una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) de 3-8. El GCS varía de 3-15 y es una herramienta de evaluación utilizada por los proveedores de servicios médicos de emergencia para proporcionar objetivamente un grado de conciencia. Se usa la siguiente ecuación: E + M + V = 3 a 15; la **figura 6** proporciona una definición para cada una de estas variables. Una puntuación GCS mayor de o igual a 9 normalmente indica que un paciente no está en coma. Más específicamente, una puntuación de 9-11 indica una gravedad moderada, y una puntuación mayor de o igual a 12 indica una lesión menor. Por lo tanto, una puntuación GCS de 8 es una puntuación crítica: el 50% de los pacientes con una puntuación GCS menor de o igual a 8 a las 6 horas muere, y el 90% de los pacientes con una puntuación GCS menor de o igual a 8 están en coma.

El coste estimado del tratamiento para todas las categorías de lesión cerebral traumática (TBI) es de 80 billones de dólares al año. La TBI es la principal causa de mortalidad de los estadounidenses entre la edad de uno y cuarenta y cinco años. En las últimas dos décadas, las directrices han evolucionado para mejorar los resultados de las lesiones,

en particular las avaladas por el World Health Organization Committee in Neurotraumatology.

A partir de la bibliografía contemporánea, se puede encontrar que la lesión cerebral traumática se divide en dos períodos distintos: primario y secundario. La lesión cerebral primaria es el daño físico al parénquima (tejido, vasos) que ocurre durante el evento traumático, por ejemplo, fractura de cráneo, contusión cerebral y hemorragia.

La lesión secundaria es el resultado de un proceso complejo que se produce en las siguientes horas o días. Pueden producirse numerosas lesiones cerebrales secundarias como resultado de una terapia intracraneal, extracraneal y sistémica o la falta de la misma. Las lesiones cerebrales secundarias, principalmente de naturaleza isquémica, incluyen en parte, edema cerebral, hematomas, hidrocefalia, hipertensión intracraneal, vasoespasmo, trastorno metabólico, excitotoxicidad, toxicidad por iones de calcio, infección y convulsiones. Otros trastornos (por ejemplo, meningitis bacteriana) también pueden implicar isquemia secundaria y, por lo tanto, lesión neuronal.

Tradicionalmente, se usaron esteroides en dosis altas (por ejemplo, 24 de dexametasona en 24 horas) para el tratamiento de lesión cerebral traumática para disminuir la hinchazón y el edema provocados por la lesión primaria (tal como fractura craneal, contusión cerebral y hemorragia). Los esteroides fueron eficaces, al menos en parte, para mejorar la isquemia postraumática asociada con la liberación de radicales libres de oxígeno, aminoácidos excitadores, citocinas y otros mediadores inflamatorios. En mayo de 2004, un estudio CRASH publicó datos sobre 10.008 pacientes que mostraron que el riesgo de muerte por todas las causas dentro de las 2 semanas de lesión cerebral traumática fue mayor en los grupos con esteroides frente a placebo (21,1 % y 17,9 %, respectivamente). Aunque el aumento en el riesgo de muerte no estaba claro, un consenso de opinión sostiene que los esteroides de dosis alta aumentan el riesgo de infección secundaria, ulceración gástrica, desequilibrio electrolítico, retención de líquidos y diabetes mellitus inducida por esteroides. Las directrices recientes publicadas por Bullock R. J Neurotrauma. 3. Suple 1. Vol. 24. 2007, págs. S1-S106, incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad, han indicado que la metilprednisolona a dosis alta en el tratamiento de pacientes con lesión cerebral traumática grave está contraindicada.

Además, el uso de glucocorticoides para el tratamiento de la isquemia secundaria relacionada con, por ejemplo, meningitis bacteriana, ha sido controvertido. Sin embargo, algunos estudios han informado que los adultos que recibieron dexametasona para el tratamiento de la meningitis bacteriana tuvieron un menor porcentaje de resultados desfavorables, incluida la muerte, en comparación con los sujetos que recibieron placebo; en un estudio de pacientes pediátricos, los pacientes que recibieron dexametasona también mostraron una reducción de la inflamación meníngea y disminuyeron las secuelas audiológicas y neurológicas en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Además, los pacientes tratados con esteroides para infecciones por hemophilus influenza tipo B tienen menos pérdida de audición a largo plazo que los pacientes tratados solo con antibióticos. Sin embargo, la dexametasona también puede disminuir la penetración de antibióticos en el sistema nervioso central, por lo que el uso de esteroides puede impedir la erradicación de cepas bacterianas altamente resistentes del líquido cefalorraquídeo y agravar el daño neuronal en la formación del hipocampo.

La administración de levocetirizina y montelukast en combinación presenta efectos sinérgicos y resultados inesperadamente superiores en el tratamiento de lesiones cerebrales, particularmente lesiones cerebrales traumáticas. Sin desear quedar ligado a una teoría en particular, la levocetirizina y el montelukast funcionan para bloquear los receptores H1 y de leucotrienos, respectivamente. Por lo tanto, la levocetirizina y el montelukast bloquean rápidamente la liberación de histamina para reducir la hinchazón sistémica y la función pulmonar mejorada al inhibir la liberación de leucotrienos. Además, la combinación de levocetirizina y montelukast reduce sinérgicamente la cantidad y la migración de eosinófilos (los glóbulos blancos considerados el sello distintivo de la inflamación). Además, la levocetirizina bloquea la IL-6 (Interleucina 6). Como una proteína de señalización, la IL-6 es uno de los mediadores más importantes de la reacción de fase aguda a la lesión y la fiebre. Es importante destacar que la IL-6 es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, lo que la convierte en una citocina significativa incluso en presencia de una lesión en la cabeza cerrada y menos grave.

Las muestras de autopsia extraídas de los pulmones de pacientes que han muerto por ARDS, tanto primaria como secundariamente por su trauma, destacaron por la presencia de neutrófilos. La levocetirizina además bloquea la IL-8 (Interleucina 8), la proteína de señalización responsable de la quimiotaxis en las células diana, principalmente neutrófilos, lo que hace que migren al sitio de la lesión. Además de los neutrófilos, hay una amplia gama de otras células, por ejemplo, células endoteliales, mastocitos, macrófagos y queratinocitos que también responden a la IL-8. Por lo tanto, se espera que la combinación de levocetirizina y montelukast disminuya la morbilidad y la mortalidad en pacientes que padecen una lesión cerebral traumática, aumentan la resolución de la infección y mejoran los resultados neurológicos a largo plazo.

Ventajosamente, se puede evitar el uso de esteroides. Como se analiza adicionalmente en el Ejemplo 1, la combinación de levocetirizina y montelukast también puede potenciar la respuesta clínica del paciente (tiempo de curación acortado) después de la adición de la combinación de levocetirizina y montelukast a un protocolo de traumatismo cerebral agudo. Por lo tanto, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura junto con muchos protocolos de tratamiento existentes (por ejemplo, lesión cerebral aguda, lesión pulmonar aguda, accidente cerebrovascular agudo, meningitis, neumonía, sepsis). Por ejemplo, se pueden

5 administrar antibióticos típicos a un paciente junto con levocetirizina y montelukast; tales antibióticos incluyen, pero sin limitación, vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta clauvulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales también incluyen, pero sin limitación, el amplio espectro de antibióticos, antivirales, antiparasitarios y antifúngicos. Además, dados los excelentes perfiles de seguridad tanto de levocetirizina como de montelukast, la combinación puede administrarse con muchas clases comunes de medicamentos utilizados en un entorno de cuidados intensivos, hospitalario o ambulatorio, incluyendo, entre otros, vasopresores, diuréticos, anticoagulantes, medicamentos anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, glucocorticoides (si es necesario), antagonistas del receptor H2, agentes antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos antineoplásicos. Existen muy pocos medicamentos para cuidados intensivos/críticos que plantearían un problema de tratamiento importante (por ejemplo, una interacción farmacológica significativa) diferentes de un ajuste de la dosis para permitir la insuficiencia hepática o renal subyacente.

15 La combinación de levocetirizina y montelukast puede administrarse al paciente por una o más de las rutas, tales como enteral, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral. Además, la combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar por vía intravenosa, por ejemplo, para administrar rápidamente la combinación como una medicación de emergencia dual, provocando así una respuesta aún más robusta.

20 Como será evidente 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 condición médica del paciente, la gravedad de la afección a tratar, la ruta 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.

30 Lesiones pulmonares

La lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) se definieron por un panel de expertos en 2011 (una iniciativa de la European Society of Intensive Care Medicine avalada por la American Thoracic Society y la Society of Critical Care Medicine) como la Definición de Berlín. Actualmente hay tres etapas: leve, moderado y grave con un aumento asociado de la mortalidad (27 %, IC al 95 %, 24 %-30%, 32 %, IC al 95 %, 29 %-34 % y 45 %; IC al 95 %, 42 %-48 %, respectivamente,  $P < 0,001$ ) y aumento de la duración media de la ventilación mecánica en los supervivientes (5 días, intercuartil [IQR], 2-11, 7 días, IQR, 4-14 y 9 días; IQR, 5-17, respectivamente,  $P < 0,001$ ). La definición se evaluó empíricamente mediante el metanálisis a nivel de paciente de 4188 pacientes con ARDS de 4 conjuntos de datos clínicos multicéntricos y 269 pacientes con ARDS de 3 conjuntos de datos de un solo centro que contenían información fisiológica. Las categorías de ARDS se basan en el grado de hipoxemia determinado por la relación de  $PaO_2/FiO_2$ , donde el  $PaO_2$  es la presión parcial del oxígeno en la sangre arterial y el  $FiO_2$  es la fracción del oxígeno inspirado. En particular, la categorización es como se indica a continuación: (1) ARDS leve:  $200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2$  y menor de o igual a  $300 \text{ mm Hg}$ ; (2) ARDS moderado:  $100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2$  y menor de o igual a  $\leq 200 \text{ mm Hg}$ ; y (3) ARDS grave:  $PaO_2/FiO_2$  es menor de o igual a  $100 \text{ mm Hg}$ . La Tabla VII muestra la definición completa de Berlín del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

**TABLA VII**  
**DEFINICIÓN DE BERLÍN DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA**

<b>Síndrome de dificultad respiratoria aguda</b>	
Tiempo	En 1 semana de una lesión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran
Imagen de tórax <sup>a</sup>	Opacidades bilaterales: no completamente explicadas por derrames, colapso lobular/pulmonar o nódulos
Origen del edema	Fallo respiratorio no explicado completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático si no hay presente ningún factor de riesgo.
Oxigenación <sup>b</sup>	
Leve	$200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^c$
Moderada	$100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Grave	$PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abreviaturas: CPAP, presión positiva continua en la vía aérea;  $FiO_2$ , fracción de oxígeno inspirado;  $PaO_2$ , presión parcial de oxígeno arterial; PEEP, presión positiva al final de la espiración.

<sup>a</sup>Radiografía de tórax o tomografía computarizada.

<sup>b</sup>Si la altitud es superior a 1000 m, el factor de corrección debe calcularse de la siguiente manera:  $[PaO_2/FiO_2 \times (\text{presión barométrica}/760)]$ .

<sup>c</sup>Se puede administrar de forma no invasiva en el grupo de síndrome de dificultad respiratoria aguda leve.

Los datos sugieren que este problema común de la UCI que complica un espectro de enfermedades críticas es una estimación de 190.000 casos en Estados Unidos al año. Mientras que los pulmones sanos regulan el líquido para mantener una pequeña cantidad de líquido intersticial y los alvéolos secos, la lesión pulmonar causa exceso de líquido tanto en el intersticio como en los alvéolos. Las consecuencias de la lesión incluyen, en parte, alteración del intercambio gaseoso, disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento de la presión arterial pulmonar.

Las causas del ARDS se han enumerado en más de 60, siendo las más comunes: sepsis, aspiración, neumonía, traumatismo grave (contusión pulmonar bilateral, embolia grasa después de una fractura de hueso largo, sepsis que se desarrolla varios días después de un traumatismo grave o quemaduras, y lesión masiva del tejido traumático), transfusión masiva, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión, trasplante de células madre de pulmón y hematopoyéticas, drogas y alcohol, y determinantes genéticos tales como mutaciones en el gen de la proteína surfactante B (SP-B).

La fisiopatología es compleja y sigue sin entenderse por completamente. Los neutrófilos desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria inicial. El ALI/ARDS temprano se caracteriza por la migración de neutrófilos al compartimiento alveolar que a su vez liberan sustancias nocivas tales como proteasas y gelatinasas A y B.

Clínicamente, la fase aguda se representa mediante el inicio de infiltrados radiográficos, consistentes con edema pulmonar, hipoxemia y trabajo de respiración aumentado. Una fase tardía aparente después de siete a 10 días se caracteriza por alveolitis fibrosante. Radiográficamente, las opacidades lineales se desarrollan destacadas por espacios aéreos llenos de tejido de granulación. De forma característica, existe la necesidad de ventilación mecánica continua con niveles elevados de PEEP (presión espiratoria final positiva) y niveles elevados de oxígeno inspirado (FiO2).

El manejo del ARDS (Tabla VIII) incluye el tratamiento de la afección subyacente, ventilación mecánica o no invasiva, terapia de fluido y hemodinámica, tratamiento de la infección oportunista, nutrición y terapia farmacológica. Actualmente, no existe una terapia farmacológica específica para ALI/ARDS. Los agentes que han fracasado en los estudios grandes incluyen en parte, glucocorticoides, alprostadil, tensioactivo, ketoconazol, N-acetilcisteína, procisteína, lisofilina, y el factor VIIa recombinante de sitio inactivado. Dada la preocupación por el aumento del riesgo de infección nosocomial o polineuropatía por enfermedad crítica, así como por la falta de mejora en la mortalidad, no se recomienda el uso habitual de glucocorticoides en el ARDS.

**TABLA VIII**

MANEJO DE PACIENTES CON ARDS								
<b>Calcular el peso corporal pronosticado (PBW)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: <math>PBW (kg) = 50 + 2,3 [(altura \text{ en pulgadas}) - 60] \text{ o } 50 + 0,91 [(altura \text{ en cm}) - 152,4]</math>.</li> <li>• Mujeres: <math>IBW (kg) = 45,5 + 2,3[(peso \text{ en pulgadas}) - 60] \text{ o } 45,5 + 0,91 [(altura \text{ en cm}) - 152,4]</math>.</li> </ul>							
<b>Modo respirador</b>	Ayuda/control del volumen hasta la retirada.							
<b>Volumen corriente (VT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VT inicial: 6 ml/kg de peso corporal pronosticado.</li> <li>• Medir la presión de la meseta inspiratoria (Pplat, pausa inspiratoria de 0,5 segundos) cada 4 horas Y después de cada cambio en PEEP o VT.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Si Pplat &gt;30 cm H<sub>2</sub>O, disminuir VT a 5 o a 4 ml/kg.</li> <li>◦ Si Pplat &lt;25 cm H<sub>2</sub>O y VT &lt;6 ml/kg PBW, aumentar VT en 1 ml/kg PBW.</li> </ul> </li> </ul>							
<b>Frecuencia respiratoria (RR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con el cambio inicial en el VT, ajustar la RR para mantener una ventilación minuciosa.</li> <li>• Hacer ajustes posteriores a RR para mantener el pH 7,30-7,45, pero no exceder RR = 35/min, y no aumentar la velocidad establecida si PaCO<sub>2</sub> &lt;25 mm Hg.</li> </ul>							
<b>Relación I:E</b>	Intervalo aceptable = 1 : 1 a 1 : 3 (sin relación inversa).							
<b>FiO<sub>2</sub>, presión espiratoria final positiva (PEEP), y oxigenación arterial</b>	Mantener PaO <sub>2</sub> = 55-80 mm Hg o SpO <sub>2</sub> = 88 %-95 % usando las siguientes combinaciones de PEEP/FiO <sub>2</sub> :							
	<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,3-0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
<b>PEEP</b>	5-8	8-14	8-16	10-20	10-20	14-22	16-22	18-25
<b>Manejo de la acidosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si pH &lt; 7,30, aumentar RR hasta pH ≥ 7,30 o RR = 35/min.</li> <li>• Si pH permanece &lt; 7,30 con RR = 35, considerar infusión de bicarbonato.</li> <li>• Si pH &lt; 7,15, VT puede aumentarse (Pplat puede exceder 30 cm de H<sub>2</sub>O).</li> </ul>							
<b>Administración de alcalosis</b>	Si pH > 7,45 y el paciente no activa el respirador, disminuir la RR establecida pero no por debajo de 6/min.							

35

<p><b>Manejo de fluidos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una vez que los pacientes estén fuera del choque, adoptar una estrategia conservadora de manejo de fluidos.</li> <li>• Usar diuréticos o líquidos para dirigirse a una presión venosa central (CVP) de &lt;4 o una presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP) de &lt;8.</li> </ul>
<p><b>Liberación de la ventilación mecánica</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupción diaria de la sedación.</li> <li>• Clasificación diaria para un ensayo de respiración espontánea (SBT).</li> <li>• SBT cuando todos los siguientes criterios están presentes:</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>(a) FIO<sub>2</sub> &lt; 0,40 y PEEP &lt; 8 cm de H<sub>2</sub>O.</li> <li>(b) No estar recibiendo agentes bloqueadores neuromusculares.</li> <li>(c) Paciente despierto y siguiendo órdenes.</li> <li>(d) Presión arterial sistólica &gt;90 mm Hg sin soporte vasopresor.</li> <li>(e) Las secreciones traqueales son mínimas, y el paciente tiene una buena tos y reflejo nauseoso.</li> </ul>
<p><b>Ensayo de respiración espontánea</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colocar al paciente en un soporte de presión de 5 mm Hg con 5 mm Hg de PEEP o pieza en T.</li> <li>• Supervisar HR, RR, saturación de oxígeno durante 30-90 minutos.</li> <li>• Extubar si no hay signos de dificultad (taquicardia, taquipnea, agitación, hipoxia, diaforesis).</li> </ul>

El uso de levocetirizina más montelukast satisface una necesidad insatisfecha en esta área de medicina de cuidados intensivos. Sin quedar ligado a una teoría particular, la levocetirizina no solo es un antihistamínico eficaz, sino que también actúa a dosis fisiológicas para bloquear la IL-8 (Interleucina-8). La IL-8 es la proteína de señalización (quimiocina) que regula la entrada de neutrófilos atestiguada en la fase aguda de ALI/ARDS. Además, la levocetirizina bloquea la IL-6 (Interleucina-6), la proteína de señalización que actúa como un importante mediador tanto de la respuesta de la fase aguda a la lesión como de la fiebre. Montelukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos seguro y eficaz, y bloquea la acción de LTD<sub>4</sub>, el más potente de los cisteinil leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Dado por vía oral o intravenosa, se puede obtener una mejora del 15 % en el FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado a 1 segundo) en minutos u horas, como se muestra en la **figura 7**.

Sin quedar ligado a una teoría particular, ambas moléculas actúan sinérgicamente para disminuir la cantidad y/o migración de eosinófilos, donde el eosinófilo se considera el sello distintivo de la inflamación. Como medicamentos para la Categoría B del Embarazo, la combinación de levocetirizina más montelukast se puede usar de forma segura en una gran variedad de entornos clínicos de la UCI para aumentar los protocolos de tratamiento existentes, disminuyendo así la morbilidad/mortalidad.

Como se analiza adicionalmente en el Ejemplo 2 a continuación, la combinación de levocetirizina y montelukast disminuirá el requisito de procedimientos operativos tales como broncoscopia y traqueotomía facilitando la extubación temprana. Esto, a su vez, conducirá a una reducción de las complicaciones que se encuentran comúnmente en la Unidad de Cuidados Intensivos, por ejemplo, infección nosocomial, neumotórax secundario a ventilación mecánica, tromboembolia, hemorragia secundaria, estrés y úlceras por decúbito. Los tiempos de cicatrización reducidos de los pulmones y del SNC (sistema nervioso central) disminuirán de manera eficaz la duración de las estancias hospitalarias y reducirán la necesidad de imágenes digitales y cirugía de revisión, además de la lista no exclusiva de complicaciones mencionadas previamente. Los pacientes se beneficiarán de una mejor función pulmonar y resultados neurológicos. Por ejemplo, como se muestra en el ejemplo 2, el paciente con una lesión en la cabeza cerrada y ARDS moderado según criterios internacionales se trató con una combinación de levocetirizina más montelukast a través de una sonda nasogástrica. Fue extubado el día 2 y dado de alta del hospital el día 4. El tiempo estadístico medio para la intubación en solitario en esta categoría de lesión pulmonar es de 7 días.

Ventajosamente, se puede evitar el uso de glucocorticoides. Además, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura junto con muchos protocolos de tratamiento existentes (por ejemplo, lesión cerebral aguda, lesión pulmonar aguda, accidente cerebrovascular agudo, meningitis, neumonía, sepsis). Por ejemplo, se pueden administrar antibióticos típicos a un paciente junto con levocetirizina y montelukast; tales antibióticos incluyen, pero sin limitación, vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta clauvulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales también incluirán, pero sin limitación, el amplio espectro de antibióticos, antivirales, antiparasitarios y antifúngicos. Además, dados los excelentes perfiles de seguridad tanto de levocetirizina como de montelukast, la combinación puede administrarse con muchas clases comunes de medicamentos utilizados en un entorno de cuidados intensivos, hospitalario o ambulatorio, incluyendo, entre otros, vasopresores, diuréticos, anticoagulantes, medicamentos anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, glucocorticoides (si es necesario), antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, agentes antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos antineoplásicos. Existen muy pocos medicamentos para cuidados intensivos/críticos que plantearían un problema de tratamiento importante (por ejemplo, una interacción farmacológica significativa) diferentes de un ajuste de la dosis para permitir la insuficiencia hepática o renal subyacente.

La combinación de levocetirizina y montelukast puede administrarse al paciente por una o más de las rutas, tales como enteral, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral. Además, la combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar por vía intravenosa, por ejemplo, para administrar rápidamente la combinación como una combinación de emergencia.

5 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  
10 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.  
15 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.

### Definiciones

20 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 lesiones pulmonares y/o cerebrales. 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  
25 contrarrestan cualquier efecto tóxico o perjudicial (por ejemplo, los efectos secundarios) de levocetirizina y montelukast.

"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  
30 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  
35 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  
40 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  
45 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que uno o más sujetos hayan recibido dicho tratamiento.

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  
50 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  
55 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  
60 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.

65 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 una lesión pulmonar y/o cerebral. La prevención incluye la



protección contra la aparición y la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio superior o inferior.

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 una lesión pulmonar y/o cerebral, o para potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos de otra terapia.

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

**Caso práctico:** Paciente de trauma varón de 18 años con lesiones cerebrales, pulmonares, faciales y hepáticas

Paciente	CR
Fecha de nacimiento	14/6/1993
Edad	18

El paciente es un hombre de 18 años que fue visto y evaluado en la UCI del Santa Barbara Cottage Hospital Surgical después de caerse de un acantilado en Isla Vista, California, aproximadamente la medianoche del 17/02/2012. La altura estimada de la caída fue de 30-35 pies. Su escala de coma de Glasgow al ingreso fue del 7/15, lo que reflejaba una probabilidad de mortalidad superior al cincuenta por ciento. Factor contribuyente: Alcohol con el consumo de 10 bebidas entre las 9 PM y la medianoche (BAC 0,252 g/dl).

Historia social: Estudiante en la Universidad de California, Santa Bárbara

Problemas médicos mayores preexistentes: ninguno

#### Examen físico pertinente:

En el momento de la consulta, el sábado 18/02/2012 (10:30-13:15 horas) CR se intubó y se sedó con un ventilador.

Signos vitales: Temperatura 36,9 °C B/P 95/39 mm Hg Pulso 76 latidos/min Frecuencia respiratoria controlada 20/minutos

Volumen corriente 500 ml de FiO2 (oxígeno inspirado) 40%. PEEP: 5 cm H2O

Peso: 73 kg Altura: 177,8 cm

#### HEENT:

Oídos:	membranas timpánicas grises, sin hemotímpano
Nariz:	drenaje serosanguinoso derecho. Laceración del surco nasolabial derecho - suturado
Garganta:	intubada
Ojos:	equimosis del párpado superior derecho
Cara:	depresión equívoca de la mejilla derecha
Pulmones:	disminución de los ruidos respiratorios en el campo pulmonar inferior derecho
Corazón:	S1, S2 distinto, sin soplo patológico

#### Datos de laboratorio:

18/02/2012 a las 11:13 horas

Gasometría arterial: pH 7,28, PaO2 129 mm Hg, FiO2 0,40, PaCO2 41 mm Hg

RGB: 19.100 células/µl, hemoglobina 11,8 g/dl, hematocrito 33,3 %,

recuento plaquetario 253.000/ $\mu$ l

BAC (recuento de alcohol en sangre) 0,252 g/dl a las 12:40 horas

5 PT 12,8 s, PTT 30,1 s a las 04:55 horas

sodio 139 mEquiv./l, potasio 4,0 mEquiv./l, cloro 109 mEquiv./l,

bicarbonato 19 mEquiv./L, BUN 17 mg/dl, creatinina 0,83 mg/dl

10 Imagen: revisado con radiología: día de hospitalización n.º 1

Exploración por TC de la cabeza sin contraste 01:10, 18/02/2012: Contusiones de los lóbulos frontales con hemorragias punteadas, derecha mayor que la izquierda.

15 Exploración por TC de la cara 01:10, 18/02/2012: múltiples fracturas conminutas

- Hueso nasal
- Seno maxilar derecho con hernia de grasa desde la órbita derecha al seno etmoidal, así como a la parte inferior del seno maxilar, es decir, fractura de estallido ~1,25 cm
- Fractura de las paredes lateral y medial del seno maxilar derecho; fractura no desplazada del cigoma derecho.

25 Exploración por TC del tórax, abdomen y pelvis: 01:18 horas, 18/02/2012: compatible con neumonía por aspiración, derecha mayor que la izquierda, es decir, consolidaciones densas dentro de las porciones dependientes de los pulmones, derecha mayor que izquierda, y opacidades de vidrio esmerilado dentro de los aspectos anteriores de los pulmones bilateralmente, así como restos observados dentro de los bronquiolos distales consistentes con aspiración

Abdomen y pelvis: laceración focal cuestionable del lóbulo lateral del hígado

30 Cuello: sin fracturas delineadas. Enderezamiento de la lordosis cervical habitual

Valoración: Estado de varón de 18 años después de caída de ~30-35 pies desde un acantilado en Isla Vista, Ca., justo antes de la medianoche, 17/02/2012.

35 Múltiples fracturas faciales como se describió

Contusiones del lóbulo frontal del cerebro, derecha mayor que izquierda

Neumonía por aspiración, derecha mayor que izquierda

40 Laceración focal del lóbulo derecho del hígado Régimen de tratamiento:

Protocolo de trauma para lesión cerebral severa:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coma inducido con drenaje ventricular externo</li> <li>• Monitorización por Licox (oxígeno del tejido cerebral)</li> <li>• Catéter de enfriamiento central intravascular</li> </ul>
Cobertura antibiótica profiláctica para incluir:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vancomicina y meropenem para cubrir los patógenos oportunistas asociados con las lesiones cerebrales, pulmonares y faciales</li> </ul>
Levocetirizina 5 mg por sonda nasogástrica/vía oral cada 12 horas x 2, después cada 24 horas más montelukast 10 mg por sonda nasogástrica/vía oral cada 12 horas x 2, después cada 24 horas iniciado el 19/02/2012 (día de hospitalización n.º 2) hasta 04/03/2012 (día de hospitalización n.º 16): 15 días de terapia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• abortar la respuesta inflamatoria en el cerebro y la cara</li> <li>• abordar la lesión pulmonar aguda sin el uso de esteroides.</li> </ul>

45 Los esteroides en este entorno de cuidados críticos se han correlacionado con un mayor riesgo de infección secundaria con un aumento asociado de la morbilidad y la mortalidad.

Trayectoria clínica (Pulmón):

50 El paciente se sometió a dos broncoscopias desde su cama, la primera de las cuales solo identificó secreciones espesas en la vía aérea inferior la noche del 19/02/2012, día de hospitalización n.º 2. El aumento del deterioro con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> asociada de 247,4 (definición de Berlín de ARDS leve) condujo a la administración de terapia de

levocetirizina y montelukast a través de una sonda nasogástrica la noche del 19/02/2012, día de hospitalización n.º 2.

Una exploración por TC del tórax del paciente (representada en la **figura 2A**) tomada a las 09:30 horas, 21/02/2012, día de hospitalización n.º 4, a las 36 horas de la terapia, reveló: (1) un infiltrado parcheado en el lóbulo superior derecho con aspecto multinodular y consolidación más densa en el lóbulo inferior derecho, lo que sugiere una neumonía multifocal. La aspiración no se puede descartar. (2) También se observaron pequeños derrames pleurales bilaterales, a la derecha mayor que a la izquierda con (3) consolidación en el lóbulo inferior izquierdo posterior lo que indicaba atelectasia o una tercera área de neumonía. No hubo evidencia por TC de embolia pulmonar. Con estos datos, se realizó una segunda broncoscopia el 21/2/2012, día de hospitalización n.º 4, que identificó y extrajo importantes cuerpos extraños de alimentos, particularmente en el bronquio principal derecho. A partir de entonces, el paciente mejoró rápidamente como se predijo bajo el amparo de levocetirizina más montelukast y se extubó a las 09:30 horas, 23/02/2012, día de hospitalización n.º 6.

Una radiografía de tórax de seguimiento el 25/02/2012, día de hospitalización n.º 8 (representada en la **figura 3**) demostró opacidades bibasilares casi resueltas (y por lo tanto, probablemente reflejando pérdida de volumen) sin atenuación de los ángulos costofrénicos (de lo contrario reflejando líquido o atelectasia). Los rayos X tampoco mostraron nuevo infiltrado, derrame o insuficiencia cardíaca congestiva. La línea subclavia izquierda permaneció en su lugar.

La rápida resolución de la neumonía por aspiración se vio favorecida por el uso de levocetirizina más montelukast (tiempo de eliminación significativamente más corto en varios días en comparación con la terapia convencional, es decir, una eliminación casi completa entre el día n.º 4, el día de la eliminación del cuerpo extraño y el día n.º 8) usando imágenes como marcador objetivo. No se requirió intervención pulmonar adicional durante la hospitalización.

#### Trayectoria clínica (cerebro):

El paciente fue retirado de la sedación el 22/2/2012, día n.º 4 posterior a la lesión. Una exploración por TC del cerebro del paciente, tomada a las 02:43 horas, 22/02/2012 (como se muestra en la **figura 2B**) demostró lo siguiente: (1) ligera mejora del intervalo de las múltiples densidades nodulares a lo largo de los lóbulos frontales, bilateralmente compatible con contusiones parenquimatosas; edema cerebral estable dentro de los lóbulos frontales inferiores bilateralmente; (2) punta del catéter de ventriculostomía de abordaje frontal derecho estable en el ventrículo lateral derecho y monitorización de la presión dentro del lóbulo frontal derecho; (3) fracturas faciales múltiples como se observó mejor en la exploración por TC anterior de la cara; y (3) senos paranasales estables.

Los hallazgos reflejan una respuesta clínica potenciada (tiempo de curación acortado) en menos de 2,5 días después de la adición de levocetirizina + montelukast (19/02/2012 PM, día de hospitalización n.º 2) al protocolo de traumatismo cerebral. Se conseguiría respuesta aún más fuerte con la combinación de levocetirizina IV + montelukast (actualmente no disponible) administrada en la sala de emergencias (momento cero).

El paciente fue extubado a las 09:30 horas, 23/02/2012 día n.º 5 después las lesiones a pesar de la aspiración y dos broncoscopias. Salió del coma, se estabilizó y fue transferido el 03/02/2012, día de hospitalización n.º 14 al Cottage Rehabilitation Hospital esencialmente en un nivel 4 de función cognitiva de Rancho. Las fracturas maxilofaciales se corrigieron el 01/03/2012 antes de la transferencia. Fue dado de alta el 14/03/2012 y viajó con sus padres a su casa en la costa este.

Al ingresar en el Cottage Rehabilitation Hospital, el estado funcional de CR mostró que había tenido una alimentación supervisada. El aseo fue mínimamente asistido. El baño fue mínimamente asistido. Se supervisaron los apósitos superiores e inferiores del cuerpo. Pudo controlar su intestino y su vejiga, pero requirió supervisión debido a su impulsividad. Fue supervisado para las transferencias. Era bastante impulsivo y tenía un fuerte impulso para seguir caminando. Fue muy difícil para él sentarse y relajarse. Se quejó de diplopía al momento de la admisión, pero esto mejoró a lo largo de la hospitalización. Su memoria estaba moderadamente deteriorada, al igual que la toma de decisiones y la resolución de problemas. Inicialmente, tuvo muy poca memoria y poca retentiva de sesión en sesión y día a día.

En el alta, requirió una cantidad mínima de memoria y una dirección mínima para la resolución de problemas. Las interacciones sociales fueron modificadas de manera independiente.

Una conversación telefónica con ambos padres el 08/05/2012 confirmó que su hijo estaba bien y que volvería tanto a la escuela como a practicar deporte en otoño de 2012.

#### 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 lesiones pulmonares y cerebrales agudas. No hubo complicaciones por la dosificación dos veces al día y diaria administrada durante el período inicial de quince días de

su estancia en el hospital/rehabilitación.

Ejemplo 2

5 **Caso práctico:** Varón de 19 años con neumonía por aspiración/contusión pulmonar/lesión en la cabeza cerrada

Paciente	EL
Fecha de nacimiento	14/08/1993
Edad	19

10 El paciente es un varón de 19 años de edad, estado después de una caída de 20 pies de un edificio en Isla Vista, California, a la 01:00 horas, el domingo, 28/10/2012, con fracturas faciales medias significativas, contusión pulmonar, aspiración y lesión cerrada en la cabeza. La escala de coma de Glasgow como índice de conciencia en el lugar era 3/15 (normal 15/15). No tuvo movimiento espontáneo y parecía tener un trauma facial severo. Posteriormente, EL fue transportado en ambulancia a la sala de emergencias del Santa Barbara Cottage Hospital para su evaluación y admisión. En el momento de la evaluación inicial de Otorrinolaringología, fue intubado con un respirador en la UCIQ (Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos). Los ajustes del respirador fueron los siguientes: FIO2 al 60% (oxígeno  
15 inspirado), PEEP cinco cm H2O, volumen corriente 500 ml, SMIV, soporte de presión 10 cm H2O

Signos vitales: Temperatura 100,5 °F/38,1 °C Frecuencia cardiaca 114 latidos/min

20 Frecuencia respiratoria 29 - 32 respiraciones/minuto B/P 117/50 mmHg

Peso 58 kg Altura 167 cm IMC 24,2

HEENT:

Oídos	AS (izquierda): membrana timpánica gris, AD (derecha): hemotímpano escaso
Nariz	Oclusión de la vía aérea anterior izquierda debido a la hinchazón del cornete inferior izquierdo y del tabique nasal desviado.
Garganta	Tubo endotraqueal y tubo orogástrico en su lugar
Cuello	sin adenopatía
Pulmones	Roncus bilateral
Corazón	Taquicardia/ritmo regular
Abdomen	plano
Neuro	Intubado/Sedado

25 Medicación previa a la admisión: ninguna

Historial quirúrgico anterior: ninguno

30 Problemas médicos importantes: ninguno

Historia social: estudiante en Cal Lutheran

35 Alergias a medicamentos: ninguna

Datos de laboratorio: a las 04:56 horas, 28/10/2012: recuento de glóbulos blancos 5000 células/μl,

40 hemoglobina 15,1 g/dl, hematocrito 45,3 %, recuento de plaquetas 171.000/μl, troponina menor de 0,03 μg/l, sodio 137 mEq/l, potasio 3,3 mEq/l, cloruro 106 mEq/l, bicarbonato 22 mEq/l, BUN 11 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, glucosa 138 mg/dl. BAC (contenido de alcohol en sangre) 0,225 g/dl

Gasometría arterial al mediodía, domingo, 28/10/2012: FIO2 0,50, pH 7,28,

45 PaCO2 30 mm Hg, PaO2 68 mm Hg, bicarbonato 14 mEq/l. (Definición de Berlín de ARDS moderado - Periodo de intubación promedio anticipado de 7 días)

Imágenes: revisado con radiología la mañana del 28/10/2012:

50 Exploración por TC del cerebro y los huesos faciales a las 01:52 horas, 28/10/2012:

No se identificó patología intracraneal aguda.

Hinchazón del tejido blando de la mejilla derecha.

Fractura septal anterior: derecha.

Nueva fractura nasoseptal conminuta.

5 Fractura de la lámina papirácea derecha.

Fractura de la pared lateral del maxilar izquierdo.

Aire en la órbita derecha.

10

Sangre en la vía aérea nasal, senos etmoidales, seno frontal izquierdo y seno maxilar izquierdo.

Columna cervical 01:52 horas, 28/10/2012: sin fractura.

15 Radiografía de tórax 02:50 horas, 28/10/2012: infiltrados bilaterales. En la **figura 5A** se muestra una segunda radiografía de tórax tomada a las 05:03 horas, 28/10/2012, antes del inicio de la terapia.

Exploración por TC del tórax: 01:59 horas, 28/10/2012: demostró contusiones/aspiración pulmonar bilateral (como se muestra en la **figura 4**).

20

Radiografía de la pelvis 01:33 horas, 28/10/2012: negativo para fractura.

Antibióticos: Vancomicina 1 gramo IV cada 8 horas, Zosyn® (piperacilina/tazobactam) 3,375 mg IV cada 6 horas que representa la terapia estándar para las lesiones enumeradas (trauma facial abierto + neumonía por aspiración)

25

Plan:

CRP basal (proteína C reactiva) y velocidad de SED. (sedimentación)

30 Levocetirizina 5 mg por tubo orogástrico cada 12 horas x 2 dosis, seguido de 5 mg cada 24 horas x 10 días.

Montelukast 10 mg por tubo orogástrico cada 12 horas x 2 dosis, seguido de 10 mg cada 24 horas

35 La combinación de levocetirizina y montelukast se administró para alcanzar niveles estacionarios a ~24 horas (en oposición a ~40 horas); bloquear sinérgicamente la respuesta inflamatoria aguda sin usar esteroides.

Estancia hospitalaria:

40 El paciente experimentó una notable recuperación en el protocolo mencionado anteriormente. Fue extubado el día de hospitalización n.º 2, 29/10/2012, transferido al piso el día de hospitalización n.º 3, 30/10/2012, y fue dado de alta el día n.º 4, 31/10/2012. Los antibióticos Augmentin® (amoxicilina/ácido beta-clavulánico) y Levaquin® (levofloxacina) se continuaron de forma ambulatoria, así como la levocetirizina y el montelukast. Su fractura nasoseptal se ajustó en cirugía ambulatoria el 07/11/2012. Una radiografía de tórax el 5/11/2012, día n.º 8 posterior a la lesión (**figura 5B**) muestra objetivamente que los pulmones del paciente se han despejado, lo que demuestra la resolución de la contusión pulmonar/infiltrados pulmonares bilaterales.

45

Visión general:

50 Este caso es un ejemplo de la notable sinergia antiinflamatoria entre dos moléculas extremadamente seguras: levocetirizina más montelukast en el tratamiento de lesión pulmonar aguda. No se necesitó broncoscopia de intervalo, y no hubo complicaciones por el trauma mayor. Además de un tiempo de recuperación del pulmón acortado (8 días) en lugar de dos o tres semanas, los pulmones se despejaron sin intervención broncoscópica para el cultivo/desbridamiento y no hubo complicaciones en este paciente críticamente enfermo.

55 El paciente fue extubado el día de hospitalización n.º 2 y el día de hospitalización n.º 4 fue dado de alta. El tiempo medio de intubación solo para el ARDS moderado como se define en la definición de Berlín es de 7 días con un riesgo asociado de mortalidad del 32 %.

Ejemplo 3

60

**Estudio profético:** Pacientes con síndrome de dificultad respiratoria adulta leve, moderada y grave.

65 En este estudio, la combinación de levocetirizina y montelukast se administra a pacientes que padecen síndrome de dificultad respiratoria adulta leve (ARDS), pacientes que padecen ARDS moderado y pacientes que padecen ARDS grave. Se monitorizan los siguientes parámetros particulares: duración de la hospitalización, cantidad de días con respirador (intubado), mortalidad e infección secundaria. Todos los pacientes reciben la combinación de

levocetirizina y montelukast tras la presentación. Dada la seguridad intrínseca de las moléculas y la manera sinérgica en la que se bloquean múltiples vías durante la respuesta aguda o innata a la fase traumática, se compara un grupo inicial de 20 pacientes con datos retrospectivos recabados de pacientes tratados con protocolos existentes.

5 Los resultados anticipados incluyen lo siguiente:

Tiempo de intubación reducido en comparación con pacientes que presentan grados de lesión iguales o similares y la misma clasificación de Berlín;

10 Reducción de la duración de la estancia en el hospital;

Mortalidad disminuida; y

Disminución del número de infecciones nosocomiales.

15 La combinación de levocetirizina y montelukast

20 Sin desear quedar ligado a una teoría particular, se cree que montelukast en solitario podría mejorar la función pulmonar y potencialmente disminuir los tiempos de intubación totales mientras que la levocetirizina no sería lo suficientemente potente por sí misma para despejar los pulmones de un paciente. Sin embargo, la combinación de levocetirizina y montelukast presenta sinergia para tratar eficazmente el ARDS y sus síntomas relacionados en las tres clases de pacientes identificadas anteriormente (leve, moderado, grave).

25 El efecto se puede extrapolar razonablemente de la ciencia celular. La levocetirizina bloquea la respuesta de la fase aguda o innata a la lesión no solo como antihistamínico, sino a través de sus propiedades antiinflamatorias que incluyen, en parte, la modulación de los receptores tipo toll, interleucina 6 (IL-6) e 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.

30 Además, los especímenes de autopsia extraídos de los pulmones de pacientes que han muerto por ARDS, tanto primaria como secundariamente por su trauma, destacaron por la presencia de neutrófilos. La levocetirizina bloquea la IL-8, la proteína de señalización responsable de la quimiotaxis en las células diana, principalmente neutrófilos, lo que hace que migren al sitio de la lesión. Además de los neutrófilos, hay 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, células dendríticas (células presentadoras de antígeno) y linfocitos T, lo que a su vez aumenta el reclutamiento y la activación celular. Clínicamente, se ha demostrado que el montelukast aumenta el FEV1 (volumen espiratorio forzado en la primera o segunda espiración) en un 15 % en minutos u horas después de la administración.

40 Tanto la levocetirizina como el montelukast afectan a la cantidad/migración de eosinófilos. Un infiltrado eosinófilo se considera un sello distintivo de inflamación.

45 Por tanto, dados los múltiples sitios de acción dentro de la ruta inflamatoria destacados por la seguridad de las moléculas, la combinación de levocetirizina y montelukast mejorará los resultados con respecto a los protocolos existentes, y disminuirá la morbilidad y la mortalidad en esta población de pacientes.

Ejemplo 4

**Estudio profético:** Pacientes con lesión cerebral aguda/lesión cerebral traumática

50 En este estudio, la combinación de levocetirizina y montelukast se administra a pacientes que padecen una lesión cerebral aguda o pacientes que padecen una lesión cerebral traumática.

55 Se monitorizan los siguientes parámetros particulares: LICOX (datos de O2 y temperatura del tejido cerebral), una evaluación neurológica inicial y los datos correspondientes tomados después de que los pacientes hayan sido tratados con la combinación de levocetirizina y montelukast durante 30 días, la escala de coma de Glasgow (estadísticamente significativa para la mortalidad en las primeras dos semanas de hospitalización), puntuaciones APACHE III (estadísticamente significativa para la mortalidad después de dos semanas de hospitalización), duración de la estancia hospitalaria, cantidad de días con respirador (intubado), mortalidad e infección secundaria. Todos los pacientes reciben la combinación de levocetirizina y montelukast tras la presentación. Dada la seguridad intrínseca de las moléculas y la manera sinérgica en la que se bloquean múltiples vías durante la respuesta aguda o innata a la fase traumática, se compara un grupo inicial de 20 pacientes con datos retrospectivos recabados de pacientes tratados con protocolos existentes.

65

Los resultados anticipados incluyen lo siguiente:

Función neurológica mejorada usando medidas estándar de la función cognitiva

- 5 Tiempo de intubación reducido en comparación con pacientes que presentan grados de lesión iguales o similares y la misma clasificación de Berlín.

Reducción de la duración de la estancia en el hospital

- 10 Mortalidad disminuida

Disminución del número de infecciones nosocomiales

La combinación de levocetirizina y montelukast

- 15 Sin desear quedar ligado a una teoría particular, se cree que montelukast en solitario tendría un efecto mínimo mientras que la levocetirizina disminuiría la hinchazón y limitaría la hipoxia/isquemia tisular. En comparación, la combinación de levocetirizina y montelukast muestra con seguridad una notable sinergia para tratar con eficacia la lesión cerebral aguda o la lesión cerebral traumática y sus síntomas relacionados.

- 20 El efecto se puede extrapolar razonablemente de la ciencia celular. La levocetirizina bloquea la respuesta de fase aguda o innata a la lesión no solo como antihistamínico, sino también a través de sus propiedades antiinflamatorias que incluyen, en parte, la modulación de los receptores tipo toll, IL-6 e IL-8. La IL-6 es uno de los mediadores más importantes de la reacción de fase aguda a la lesión y la fiebre. Es importante destacar que la IL-6 es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, lo que la convierte en una citocina significativa incluso en presencia de una lesión en la cabeza cerrada y menos grave.

- 25 Las muestras de autopsia extraídas de los pulmones de pacientes que han muerto por ARDS, tanto primaria como secundariamente por su trauma, destacaron por la presencia de neutrófilos. La levocetirizina además bloquea la IL-8 (Interleucina 8), la proteína de señalización responsable de la quimiotaxis en las células diana, principalmente neutrófilos, lo que hace que migren al sitio de la lesión. Además de los neutrófilos, hay una amplia gama de otras células, por ejemplo, células endoteliales, mastocitos, macrófagos y queratinocitos que también responden a la IL-8.

- 30 Montelukast bloquea las acciones del leucotrieno D4 (LTD4) en el receptor. El LTD4 es el más potente de los cisteinil leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Promueve el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas (células presentadoras de 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.

- 35 Tanto la levocetirizina como el montelukast afectan a la cantidad/migración de eosinófilos. Un infiltrado eosinófilo se considera un sello distintivo de inflamación.

- 40 En conclusión, dados los múltiples sitios de acción dentro de la ruta inflamatoria destacados por la seguridad de las moléculas, la combinación de levocetirizina y montelukast mejorará los resultados con respecto a los protocolos existentes, y disminuirá la morbilidad y la mortalidad en esta población de pacientes.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en el tratamiento de una lesión cerebral traumática o un síntoma de lesión cerebral traumática en un paciente que lo necesita.
2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra al inicio de los síntomas.
- 10 3. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra en el momento del diagnóstico.
4. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra de una manera secuencial.
- 15 5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra de una manera sustancialmente simultánea.
- 20 6. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un principio activo adicional.
- 25 7. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el principio activo adicional se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, antiviral, antiparasitario, antifúngico, vasopresor, diurético, anticoagulante, medicamento anticonvulsivo, inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H2, agente antipirético, fármaco antiinflamatorio, fármaco antineoplásico y combinaciones de los mismos.
- 30 8. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el antibiótico comprende vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta clauvulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina o combinaciones de los mismos.
- 30 9. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra al paciente mediante una o más de las rutas que consisten en enteral, intravenosa, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.
- 35 10. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la levocetirizina y el montelukast se administran por la misma ruta.



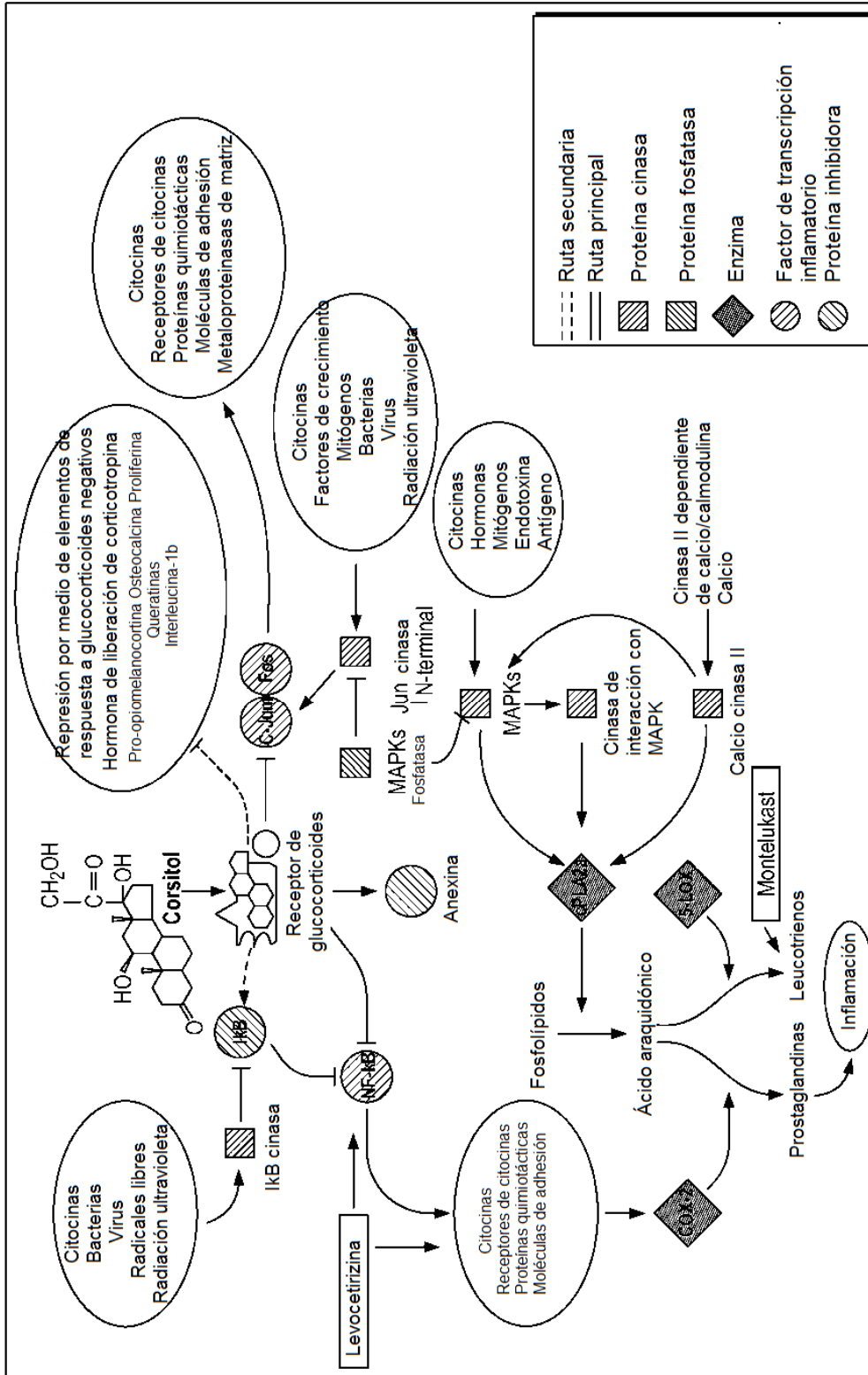
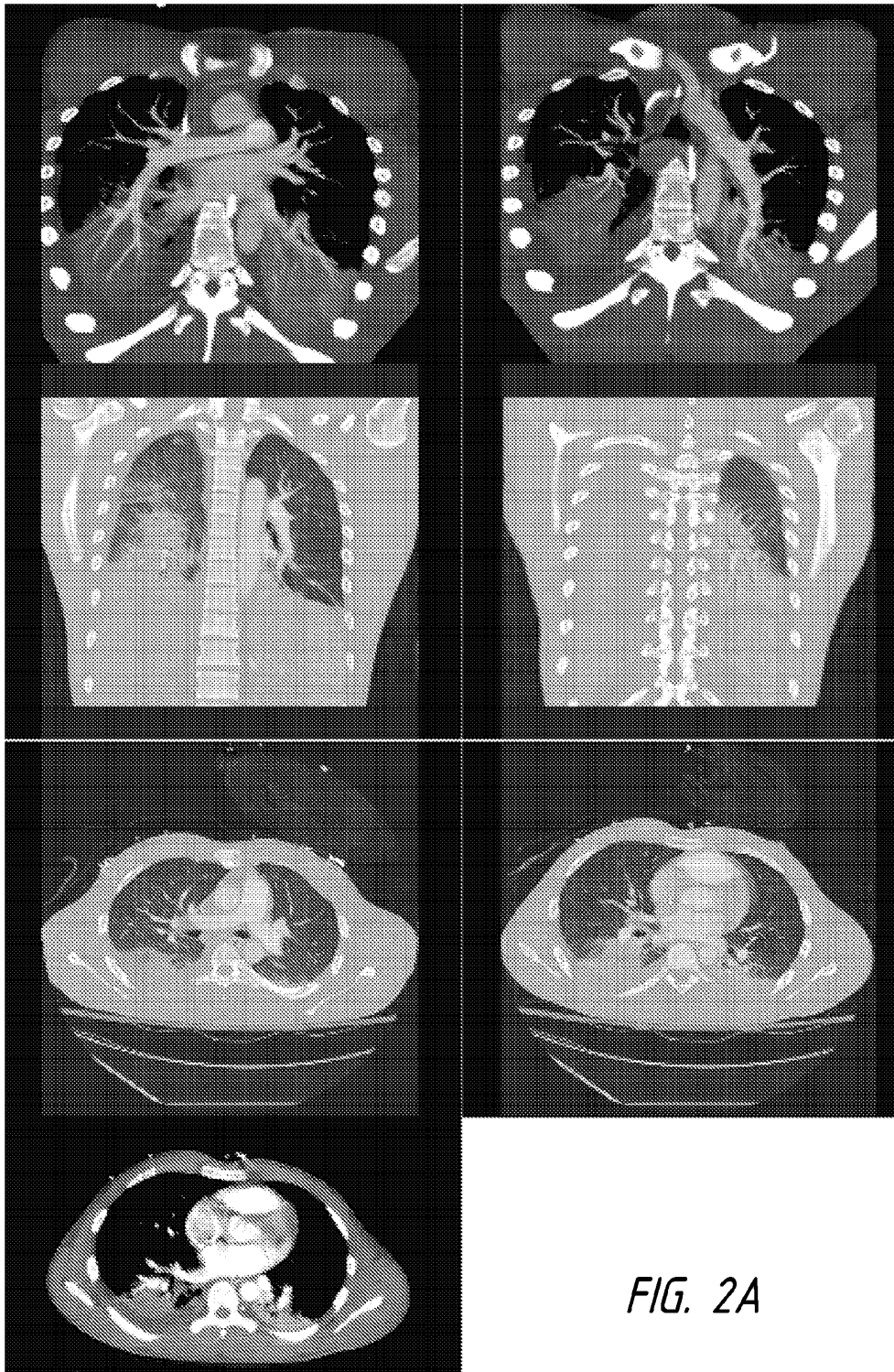
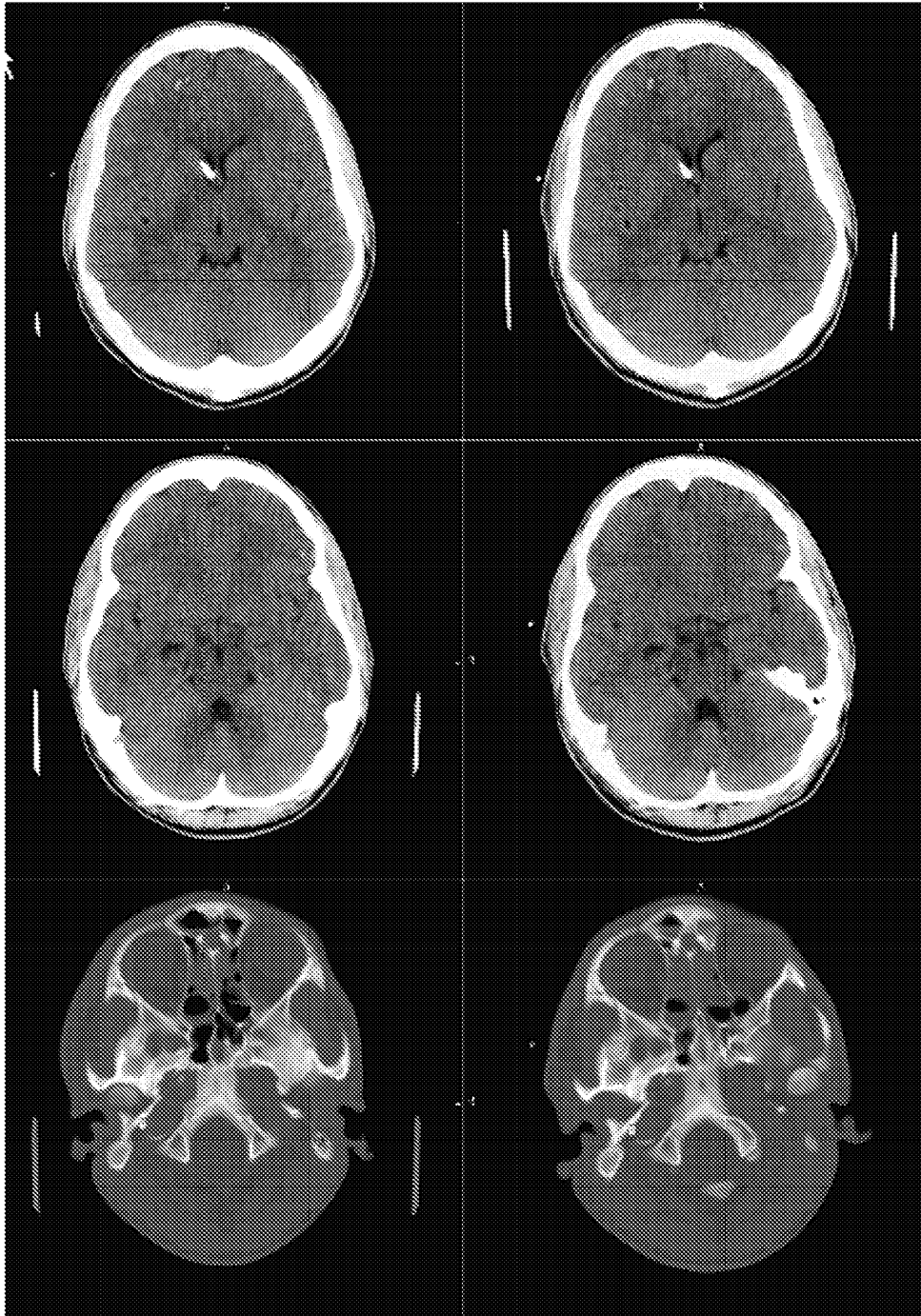


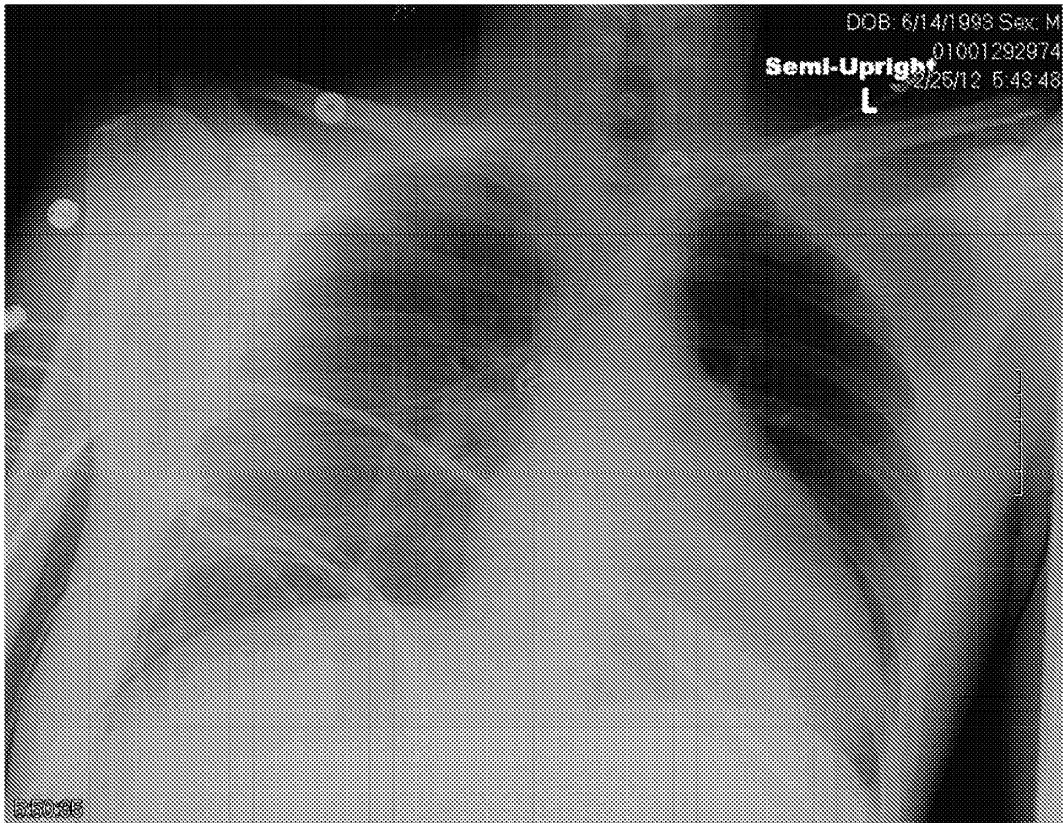
FIG. 1



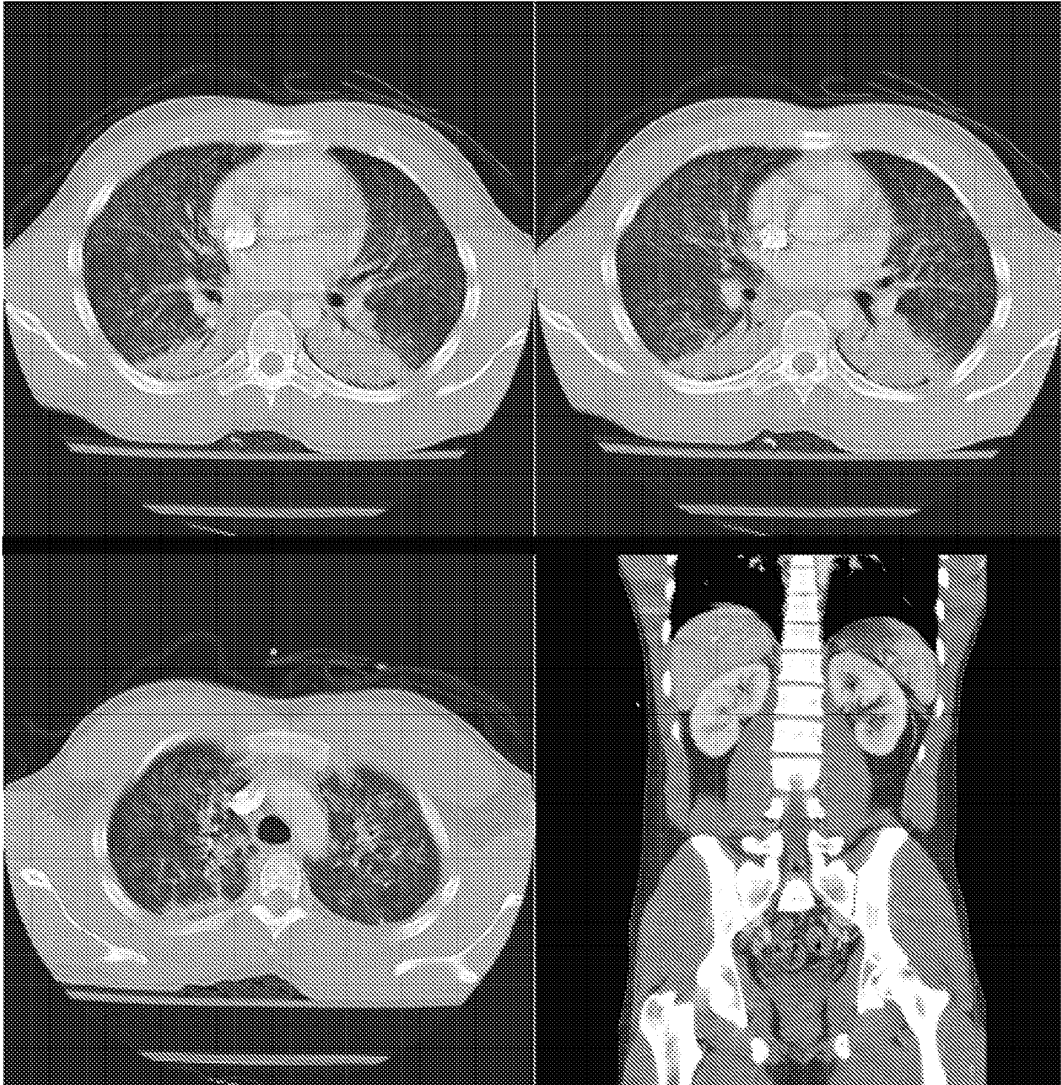
*FIG. 2A*



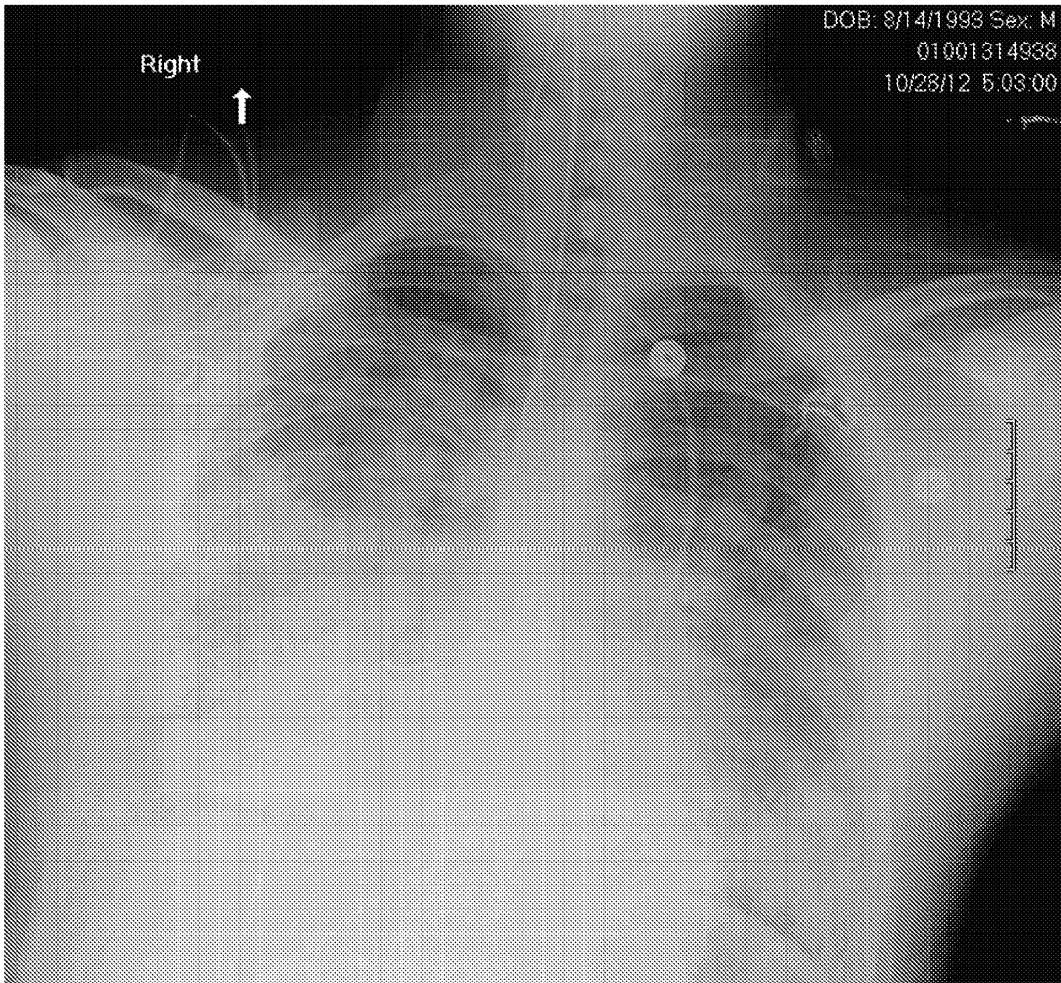
*FIG. 2B*



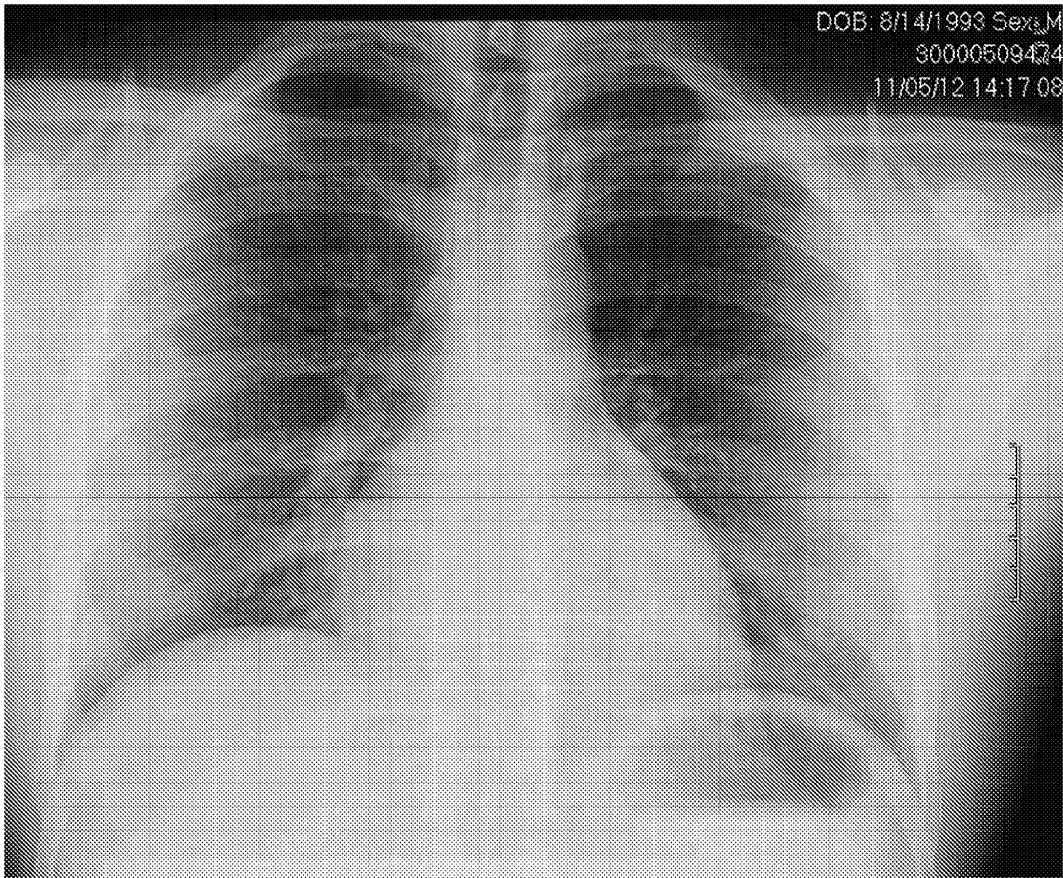
*FIG. 3*



*FIG. 4*



*FIG. 5A*



*FIG. 5B*

Apertura del ojo	<b>E</b>
espontánea	4
al hablar	3
al dolor	2
sin respuesta	1
Mejor respuesta motora	<b>M</b>
A una orden verbal:	
obedece	6
A estímulos dolorosos:	
localiza el dolor	5
retirada al dolor	4
anormal a la flexión	3
extensión	2
sin respuesta	1
Mejor respuesta verbal	<b>V</b>
orientado y conversa	5
desorientado y conversa	4
palabras inapropiadas	3
sonidos incomprensibles	2
sin respuesta	1

*FIG. 6*



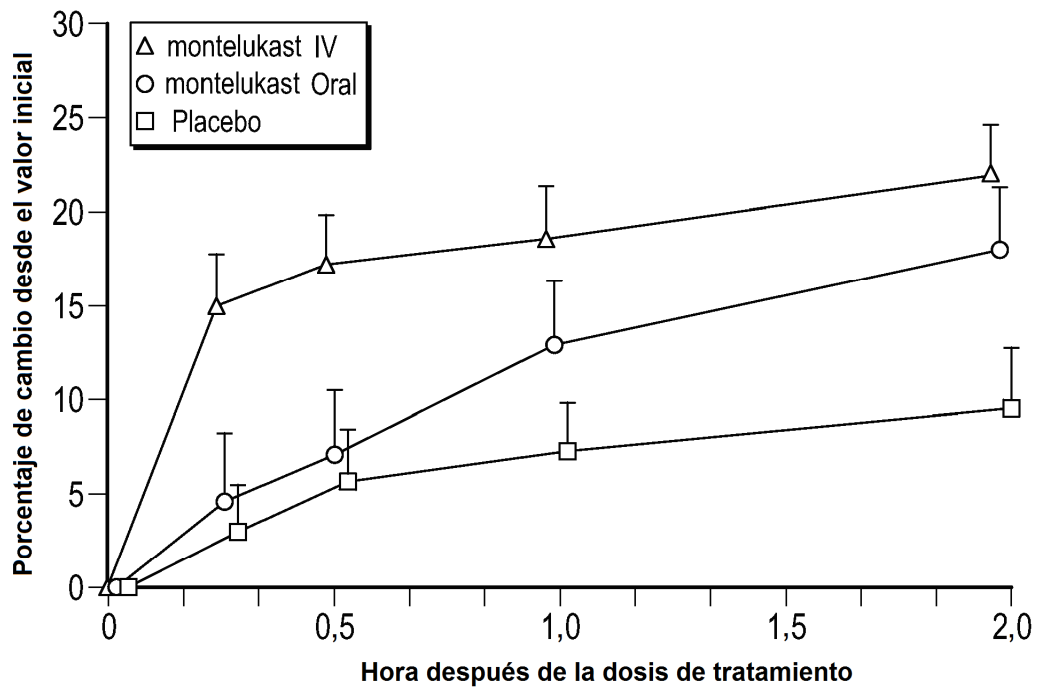


FIG. 7