

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 849**

51 Int. Cl.:

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021705**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164281**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14778076 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2969001**

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

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361780452 P**

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

**17.04.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MAY, BRUCE, CHANDLER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 709 849 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 anafilaxia

**5 Referencia a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud de patente provisional estadounidense N.º 61/780.452, registrada el 13 de marzo de 2013.

**10 Antecedentes**

Las piedras angulares del tratamiento de la anafilaxia son la epinefrina y el oxígeno. La epinefrina es el fármaco de preferencia, administrándose la dosis adecuada inmediatamente en cuanto aparecen los síntomas. Según la opinión consensuada de los expertos la administración de la atención debe seguir el siguiente orden de importancia: epinefrina, posición del paciente (acostado con las extremidades inferiores en alto para preservar el flujo de la circulación, prevenir el vaciamiento de la vena cava/síndrome de ventrículo vacío, mantener las vías respiratorias y reducir el riesgo de aspiración), oxígeno, líquidos intravenosos, terapia nebulizada, vasopresores, antihistamínicos y corticosteroides.

20 Hasta la fecha, no se han notificado datos que establezcan la eficacia de los moduladores de leucotrieno en el tratamiento de anafilaxia o en su prevención. Por otra parte, la única vía de administración disponible es la oral; de modo que el inicio de la acción de dichos agentes en la anafilaxia puede no ser el óptimo.

25 Los antihistamínicos, como la difenhidramina (Benadryl®) se consideran generalmente como una terapia de apoyo y no reemplazan a la epinefrina. Los antihistamínicos son fármacos de segunda línea que pueden administrarse después de la administración de epinefrina, ya que pueden ser útiles para controlar manifestaciones cutáneas y cardiovasculares.

30 En la bibliografía científica se debate si la combinación de un antihistamínico y un modulador de leucotrieno para el tratamiento, ofrece en general ventajas con respecto a cada uno de ellos en solitario. La bibliografía contemporánea es limitada en lo que respecta a esta área diferenciada de la medicina. En una patología inflamatoria crónica, urticaria idiopática crónica, montelukast no pareció ofrecer ninguna ventaja con respecto al antihistamínico de segunda generación desloratadina. Además, la FDA en abril de 2008 no aprobó la combinación de loratadina, un antihistamínico de segunda generación, con montelukast para el tratamiento de rinitis alérgica y asma.

35 La difenhidramina, el antihistamínico de primera generación prototipo, fue desarrollada por el científico suizo Daniel Bovet entre 1937 y 1944. La difenhidramina tiene un gran volumen de distribución, 262 l/kg en contraste con una molécula ideal (<0,6 l/kg) que se desplaza directamente al receptor para llevar a efecto su respuesta y es profundamente sedante. Una revisión de Cochrane concluía que no existen pruebas a partir de ensayos controlados aleatorizados en cuanto al uso de antagonistas de H-1 en el tratamiento de la anafilaxia. Por otra parte, se destacaban los antihistamínicos de primera generación (FGAH) por causar sedación y deterioro cognitivo y psicomotor; efectos secundarios que pueden contribuir a la disminución de la vigilancia de los síntomas de la anafilaxia.

45 Otra bibliografía publicada coincide con la Asociación Mundial de Alergias al afirmar que aunque los antagonistas de H-1, antihistamínicos tanto de primera generación como de segunda generación, pueden ser útiles para controlar las manifestaciones cutáneas de anafilaxia, no hay datos directos de resultados que demuestren la eficacia de los antihistamínicos en anafilaxia. Asimismo, existen bastantes más evidencias clínicas que corroboran el uso de epinefrina con respecto al uso de antihistamínicos H-1 en el tratamiento de la anafilaxia. Y si bien los antihistamínicos H-1 son útiles para aliviar el prurito y la urticaria, no alivian el estridor, la dificultad respiratoria, las sibilancias, los síntomas gastrointestinales o el shock.

50 Se ha probado el montelukast IV (7 y 14 mg) como terapia para el tratamiento de asmáticos en una situación de sala de urgencias, y estos estudios demostraron que el cambio en el FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) aumentó significativamente en comparación con el placebo a los 10 minutos de la administración. Sin embargo, el concepto de usar montelukast y levocetirizina combinados no se ha explorado de otra manera para la atención de casos agudos. PERONI et al. (Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 1 de marzo de 2010, vol. 104, pág. 272-273) divulgan que es posible utilizar una combinación de cetirizina y montelukast como tratamiento preventivo para anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.

**60 Sumario**

Se divulga combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en el tratamiento de anafilaxia en un paciente que lo necesita.

65 En otra variación, se divulga la combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en el

tratamiento de un síntoma de anafilaxia en un paciente que lo necesita.

En otra variación, se divulga la combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en la reducción de la duración de una anafilaxia en un paciente que lo necesita.

5 La combinación de levocetirizina y montelukast se administra al inicio de los síntomas para cualquiera de las combinaciones divulgadas para su uso.

10 La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar de una manera secuencial para cualquiera de las combinaciones divulgadas para su uso.

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar de una manera sustancialmente simultánea para cualquiera de las combinaciones para uso divulgadas.

15 En algunas realizaciones de las combinaciones divulgadas para su uso, se puede administrar un principio activo adicional. El principio activo adicional puede ser un antagonista del receptor de histamina H2. En una realización, el antagonista de histamina H2 es ranitidina. En algunas realizaciones, el antagonista de histamina H2 es cimetidina.

20 En algunas realizaciones de las combinaciones divulgadas para su uso, el principio activo adicional puede ser un agonista beta-2. En algunas realizaciones, el principio activo adicional puede ser un glucocorticoide. En algunas realizaciones, el principio activo adicional puede ser un antihistamínico H1. En una variación, el principio activo adicional puede ser oxígeno. En otra variación, el principio activo adicional puede ser solución salina.

25 En algunas realizaciones de las combinaciones divulgadas para su uso, se puede administrar un agente vasoactivo. El agente vasoactivo puede ser epinefrina. En algunas realizaciones, el agente vasoactivo es dopamina.

30 En algunas realizaciones de las combinaciones divulgadas para su uso, la combinación puede administrarse al paciente a través de una o más de las vías que consisten en entérica, intravenosa, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.

En algunas realizaciones, pueden administrarse levocetirizina y el montelukast a través de la misma vía.

En la presente divulgación se divulgan también métodos, formulaciones y kits para tratar la anafilaxia.

35 Los métodos y formulaciones incluyen, pero sin limitarse a ellos, métodos y formulaciones para suministrar concentraciones eficaces de levocetirizina y montelukast a un paciente que lo necesita. Los métodos y formulaciones pueden comprender elementos convencionales y/o de liberación modificada, que proporcionan el suministro del fármaco al paciente.

40 De acuerdo con la presente divulgación, se puede administrar como medicación de urgencia, una combinación de levocetirizina y montelukast, ya sea como una sola formulación o como formulaciones por separado. Por ejemplo, de acuerdo con la presente divulgación, se puede administrar una combinación de levocetirizina y montelukast, ya sea como una sola formulación o como formulaciones por separado inmediatamente al inicio de los síntomas. De acuerdo con la presente divulgación, puede administrarse una combinación de levocetirizina y montelukast, ya sea como una sola formulación o como formulaciones por separado, sustancialmente próxima al inicio de los síntomas.

45 De acuerdo con la presente divulgación, los métodos de tratamiento, las formulaciones y los kits pueden incluir, p. ej., un comprimido de dos capas, que comprende levocetirizina y montelukast en capas separadas, para administración diaria, por ejemplo, para prevenir síntomas recurrentes o tratar síntomas persistentes, p.ej., reacciones bifásicas o prolongadas (refractarias). Alternativamente, puede administrarse cada uno de los medicamentos por separado (un comprimido de levocetirizina y un comprimido de montelukast a día por la noche). De acuerdo con la presente divulgación, se puede administrar una combinación de levocetirizina y montelukast, ya sea como una sola formulación o como formulaciones por separado, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 días para el tratamiento de anafilaxia y afecciones asociadas dentro de la definición. Los comprimidos de dos capas o los comprimidos por separado se pueden envasar en un envase blíster suministrado para un curso de terapia de 7 a 15 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones. Los comprimidos dos capas o los comprimidos por separado se pueden envasar en un envase de blíster suministrado para un curso de terapia de hasta 30 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones.

60 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 presenta un diagrama del mecanismo de acción antiinflamatoria de levocetirizina y montelukast propuesto utilizando una ruta modelo con esteroides. Los corticosteroides desactivan la transcripción de genes activados que codifican proteínas pro-inflamatorias; bloquean o disminuyen la respuesta alérgica de fase tardía.

**Descripción detallada**

Las realizaciones de la presente invención se refieren a la combinación de levocetirizina y montelukast para su uso en el tratamiento de reacciones alérgicas agudas, como anafilaxia y reacciones de tipo anafiláctico. La administración de levocetirizina y montelukast en combinación presenta efectos sinérgicos y resultados inesperadamente superiores en el tratamiento de dichas reacciones alérgicas agudas. Por otra parte, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de manera segura junto con muchos otros protocolos de tratamiento existentes.

La levocetirizina es un antihistamínico y montelukast es un antagonista de receptor de leucotrieno. Tal como se describe en el presente documento, la sinergia entre levocetirizina y montelukast acorta el curso de los procesos patológicos, disminuyendo así la morbilidad y la mortalidad. Esta terapia combinada también puede mejorar la calidad de vida a partir de la mejoría de los síntomas/efectos secundarios/proceso patológico en sí, y puede reducir el coste de la atención sanitaria. Este efecto sinérgico puede observarse con el uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar la inflamación no mediada por IgE y la inflamación combinada no mediada por IgE y la mediada por IgE. Sin pretender vincularse a teoría alguna en particular, la respuesta no mediada por IgE puede estar relacionada, al menos en parte, con el hecho de que tanto levocetirizina como montelukast afectan al desplazamiento de eosinófilos, los leucocitos que se consideran como una evidencia de la inflamación.

La levocetirizina, un potente antihistamínico H1, actúa principalmente regulando a la baja el receptor de H1 en la superficie de los mastocitos y basófilos para bloquear la liberación de histamina mediada por IgE que causa los síntomas fundamentales de la rinitis alérgica: estornudos, rinorrea, congestión nasal, picor en el paladar y ojos congestionados y llorosos. Levocetirizina ofrece un breve período de tiempo para alcanzar el nivel máximo en plasma, 0,9 h, un breve período de tiempo hasta alcanzar el nivel de estado estacionario, 40 horas, un bajo volumen de distribución, 0,4 l/kg y una afinidad de receptor mejorada de 5x con respecto a la mepiramina de primera generación en un pH ácido (muchas patologías inflamatorias agudas se asocian con acidosis, un pH fisiológico bajo). Levocetirizina tiene una ocupación del receptor en 24 horas del 75 %, el máximo de los antihistamínicos disponibles en el mercado. La ocupación del receptor de los antihistamínicos de segunda generación parece estar correlacionada con la actividad farmacodinámica en los estudios de púpula y eritema y con la eficacia en los estudios de cámara de desafío a alérgenos. Levocetirizina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y la urticaria idiopática crónica hasta los seis meses de edad.

La levocetirizina se ha establecido objetivamente como el más potente de los cinco antihistamínicos de última generación a través de los datos de púpula y eritema inducidos por histamina. Por ejemplo, 5 mg al día de levocetirizina son más eficaces que la fexofenadina en su dosis comúnmente prescrita de 180 mg al día en Estados Unidos. En Europa la dosis para adultos es de 120 mg al día. Levocetirizina tiene un volumen de distribución más bajo, una mayor afinidad del receptor de histamina en un estado inflamado (pH bajo) y una mayor ocupación del receptor a las 24 horas, con dosis fisiológicas, que fexofenadina. Los valores correspondientes se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

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

Levocetirizina disminuye los títulos de rinovirus humano *in vitro* por log-2. Sin pretender vincularse a teoría alguna en 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 de membrana, contemplada como portal de entrada de rinovirus humano en la célula. El rinovirus se puede encontrar en aproximadamente el 50 % de los casos de asma aguda y es responsable del 30-50 % de los casos de "resfriado común". Se ha determinado independientemente que una reducción de 1 log en los títulos virales guarda una correlación con la mejora de los síntomas. Por otra parte, se ha demostrado que levocetirizina disminuye el desplazamiento 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 organismo a traumatismo y la fase aguda (inmediata) de la reacción alérgica.

Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrieno, actúa uniéndose con alta afinidad y selectividad al receptor CysLTI para inhibir las acciones fisiológicas del leucotrieno LTD4. Los leucotrienos son moléculas de señalización grasas cuyos efectos incluyen edema de las vías respiratorias, contracción del músculo liso y alteración de la actividad celular asociada al proceso inflamatorio. La sobreproducción de leucotrienos es una causa importante 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 varias células, incluyendo mastocitos y

eosinófilos. Se unen a los receptores en las vías respiratorias humanas y en otras células pro-inflamatorias, incluyendo los eosinófilos y ciertas células madre mieloides. Se ha correlacionado los cisteinil leucotrienos con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica.

5 El leucotrieno D4 es el más potente de los cisteinil leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Los receptores de leucotrienos, 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 pro-inflamatorias del cuerpo, en particular los eosinófilos y ciertas células madre mieloides. Los leucotrienos también funcionan para promover el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas y células T. Algunas autoridades consideran la infiltración de eosinófilos como una evidencia de inflamación.

Montelukast está aprobado por la FDA en EE.UU. para el tratamiento de 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 del resfriado causado por la infección experimental con 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 levocetirizina, no se observó ninguna disminución de la propagación viral en individuos infectados con rinovirus tratados con montelukast y no hubo una diferencia significativa en las puntuaciones de síntomas de resfriado registradas en comparación con los individuos tratados con placebo. El análisis de los resultados secundarios indica que montelukast puede proteger contra las reducciones en la función pulmonar y los aumentos de eosinófilos del esputo causados por infecciones de resfriado común. Durante la fase de recuperación, el porcentaje de eosinófilos en el esputo fue elevada en el grupo de placebo, mientras que el grupo de montelukast mantuvo niveles basales. Además, el flujo espiratorio máximo no disminuyó en los pacientes tratados con montelukast. Otros estudios han demostrado que el tratamiento con montelukast no tiene efecto sobre los síntomas respiratorios de los pacientes con bronquiolitis por virus sincitial respiratorio agudo. 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 reduce el número de días de empeoramiento de los síntomas de asma y las visitas médicas no programadas en niños con asma alérgica moderada y dio lugar a una reducción moderada de los síntomas en niños con sibilancias recurrentes cuando se administró con el primer signo de enfermedad del tracto respiratorio superior. Véase Sears, MR and Johnston, NW, Understanding the September asthma epidemic. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 526-29; Bacharier, LB, 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 estacionario, al igual que el antihistamínico de segunda generación, levocetirizina, en menos de dos días. A diferencia de otros moduladores de leucotrieno actualmente disponibles, zileuton y zafirlukast, no se requiere un control de rutina de pruebas de función hepática. No hay interacciones farmacológicas con warfarina, teofilina, digoxina, terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona.

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

TABLA II

DEFINICIONES DE CATEGORÍA DE EMBARAZO		
Categoría	Definición	Explicación
A	Aceptable generalmente	Los estudios controlados en mujeres embarazadas no presentan evidencia alguna de riesgo fetal
B	Puede ser aceptable	O bien los estudios animales no presentan ningún riesgo pero no se dispone de estudios en seres humanos o bien los animales presentaron riesgos mínimos y se realizaron estudios en seres humanos y no presentaron riesgo.
C	Uso con precaución si los beneficios compensan los riesgos	Los estudios con animales presentan riesgos y no se dispone de estudios con seres humanos o no se han realizado estudios ni con animales ni con seres humanos
D	Uso en casos de emergencia con riesgo de muerte cuando no se dispone de un fármaco más seguro	Evidencia positiva del riesgo para el feto humano
X	No se debe utilizar durante el embarazo	Los riesgos que implica superan los posibles beneficios. Existen alternativas más seguras

El tratamiento existente de la inflamación se centra en la afección subyacente y la naturaleza de la presentación. Comúnmente se emplean infinidad de agentes como: difenhidramina (Benadryl<sup>10</sup>), oxígeno, epinefrina,

esteroides, agonistas beta, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antipiréticos, antibióticos, antifúngicos y antivirales. Paradójicamente, los AINE comúnmente empleados aumentan en realidad la producción de leucotrienos.

5 Los esteroides, cuyo uso está muy extendido para el tratamiento de inflamación, tienen efectos secundarios significativos a corto y largo plazo (Tabla III). En lo que respecta al tratamiento de la inflamación asociada a rinosinusitis, los esteroides nasales tienen sus limitaciones, especialmente en las personas de edad y en los pacientes que consumen aspirina, clopidogrel o warfarina por prescripción para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco. Incluso en pacientes que no consumen estos "anticoagulantes" tradicionales, el riesgo de epistaxis espontánea de los aerosoles nasales de esteroides es de entre 4-22 %. El riesgo de epistaxis depende de la medicación. La epistaxis es una consideración importante en los pacientes mayores de 55 años.

TABLA III

EFECTOS SECUNDARIOS ESTEROIDES	
A corto plazo	A largo plazo
Mayor propensión a infecciones oportunistas	Glaucoma
Mayor presión arterial	Cataratas
Cambios del estado de ánimo	Presión arterial alta
Mayor azúcar en sangre	Enfermedad cardíaca
Mayor presión intraocular	Diabetes mellitus
Retención de agua	Obesidad
Ganancia de peso	Reflujo ácido /GERD
Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva	Osteoporosis
Dilatación	Miopatía
Mayor apetito	Mayor propensión a infecciones oportunistas
Insomnio	Síndrome de Cushing

15 La dosis diaria típica de levocetirizina es de 5 mg para adultos, y levocetirizina presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) Breve período de tiempo para alcanzar los niveles en plasma máximos: 0,9 horas; ii) Breve período de tiempo para llegar al nivel de estado estacionario - 40 horas; iii) Bajo volumen de distribución (va directamente al receptor diana); iv) Alta ocupación del receptor a las 24 horas 75 %; v) Mayor afinidad de receptor en tejido inflamado (pH ácido; hasta 5 veces más que las moléculas de primera generación); vi) Categoría de embarazo B; vii) Aprobado por la FDA hasta los seis meses para otras patologías, es decir, rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica; viii) propiedades antiinflamatorias; y ix) Propiedades antivirales. Los estudios en seres humanos han demostrado que pueden administrarse de manera segura dosis de levocetirizina de hasta 30 mg/día.

25 Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrieno, actúa simultáneamente para proteger el árbol respiratorio así como para bloquear mediadores en la cascada inflamatoria. La dosis diaria típica de montelukast es de 10 mg para adultos, y montelukast presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) Montelukast es un antagonista de receptor selectivo, que inhibe la acción fisiológica de LTD4 en el receptor CysLTi; ii) Montelukast se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLTi sin producir ninguna actividad agonista; iii) Montelukast se absorbe rápidamente; iv) Montelukast alcanza una concentración en plasma máxima en 3-4 horas; v) La biodisponibilidad oral y C<sub>máx</sub> de montelukast no se ven afectados por una comida normal; vi) Montelukast tiene una farmacocinética lineal de 50 mg; vii) Dosis de tan solo 5 mg en adultos causan un sustancial bloqueo de broncoconstricción inducida por LTD4; viii) En un estudio cruzado controlado con placebo, montelukast inhibió la broncoconstricción de fase inicial debido al desafío con antígeno en un 75 %; ix) Montelukast está aprobado por la FDA hasta los seis meses de edad; y x) montelukast no tiene interacciones farmacológicas con warfarina, teofilina, digoxina, terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona. Montelukast se ha administrado en 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.

40 Por consiguiente, tanto levocetirizina como montelukast son de categoría B para el embarazo en los Estados Unidos y están aprobadas por la FDA en Estados Unidos hasta los seis meses de edad para otros procesos de enfermedad. Por otra parte, ambos fármacos solo se administran una vez al día y no es necesario un control de rutina del funcionamiento de la sangre para la mayoría de las situaciones clínicas. Además, ambos fármacos presentan interacciones clínicamente relevantes mínimas con otros medicamentos. Tal como se describe en el presente documento, administrados por vía oral, tanto levocetirizina como montelukast alcanzan niveles de estado estacionario en dos días para producir rápidamente un efecto antiinflamatorio sinérgico y complementario.

45 La administración de montelukast y un antihistamínico de segunda generación, fexofenadina, tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de la rinitis alérgica. La rinitis alérgica, también conocida como polenosis o fiebre del heno, es una inflamación alérgica de las vías respiratorias nasales que se produce cuando un individuo con un sistema inmunitario genéticamente susceptible inhala un alérgeno, como pueda ser polen o polvo (según las estimaciones, más de un 20 por ciento de la población). El alérgeno desencadena la producción de anticuerpos, una inmunoglobulina E específica para el suero (IgE), que a su vez puede unirse a los mastocitos y basófilos que contienen histamina. Después de la re-exposición al antígeno ofensivo, se libera histamina causando prurito, hinchazón y producción de moco, síntomas perfectamente conocidos entre las personas que padecen alergias

estacionales. Una combinación de montelukast y fexofenadina redujo la congestión nasal tanto desde el punto de vista subjetivo, valiéndose de un diario del paciente y evaluaciones VAS, como desde el punto de vista objetivo, realizando un examen físico y rinomanometría, comparando la importancia estadística con fexofenadina en solitario o fexofenadina con placebo.

5 Sin embargo, la bibliografía científica no indica claramente si la combinación de un antihistamínico con un leucotrieno ofrece ventajas con respecto a cada uno en solitario 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 rinitis alérgica y asma, sin encontrar beneficios de una píldora combinada.

15 Los autores de la invención describen en el presente documento los efectos sinérgicos inesperados de la combinación de levocetirizina y montelukast. Sin pretender vincularse a teoría alguna en particular, un examen detallado de la farmacocinética de levocetirizina a nivel celular esclarece las propiedades inflamatorias únicas que se extienden más allá de la liberación de histamina mediada por IgE. Levocetirizina presenta un bajo volumen de distribución (0,4 l/kg), un tiempo de disolución prolongado del receptor de H1 en un pH ácido, una mejor afinidad del receptor como un isómero puro de cetirizina y la ocupación del receptor a las 24 horas más alta que la de cualquier antihistamínico disponible actualmente. Dichos parámetros imparten un efecto inflamatorio regulando a la baja IL-4, IL-6, IL-8, así como moléculas de adhesión celular. Éstas últimas constituyen un grupo homogéneo de inmunoglobulinas inducibles, integrinas y selectinas que participan en la adhesión célula a célula, reclutamiento celular, homing y curación. Asimismo, se ha demostrado que levocetirizina *in vivo* disminuye la expresión de ICAM-1, IL-6, IL-8, TLR3 y la activación de NF-kappa B, con el resultado de la disminución de los títulos de rinovirus humano en 2 log. Muchos serotipos de rinovirus comparten el mismo receptor celular que identifica ICAM-1 como el portal de entrada a la célula. Levocetirizina inhibe la expresión de ICAM-1 y de citoquinas inducida por rinovirus y la replicación viral en las células epiteliales de las vías respiratorias. Una reducción logarítmica en la eliminación viral tiene como resultado un beneficio clínico significativo en pacientes infectados con HRV (rinovirus humano).

20 En 2009 surgió una necesidad clínica que quedó sin satisfacer con la pandemia H1N1. El principal fármaco de preferencia para la gripe, oseltamivir, no pareció reducir las complicaciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la gripe. Para los inhibidores de neuraminidasa, hubo un acortamiento de la enfermedad de solo medio día a un día, lo cual indicó que los inhibidores de neuraminidasa no previenen la infección ni detienen la excreción viral nasal y, por lo tanto, pueden ser medios por debajo de lo que se considera como óptimo para interrumpir la propagación viral en una pandemia. Por otra parte, durante este período, California notificó datos alarmantes sobre la gravedad de la gripe H1N1 en mujeres embarazadas y en posparto, es decir, desde el 23 de abril hasta el 11 de agosto de 2009, el 22 % de las mujeres embarazadas o en posparto requirieron cuidados intensivos para el tratamiento del H1N1 y 8 % fallecieron. Clínicamente, se demostró que la combinación de levocetirizina y montelukast (añadiéndose ésta última para proteger las vías respiratorias inferiores; y siendo ambas de la categoría B de embarazo) pudo utilizarse de forma segura y eficaz para mejorar/acortar el curso de la gripe.

30 Sin pretender vincularse a teoría alguna en particular, el modelo de esteroides indica que levocetirizina actúa según una capacidad no mediada por IgE a nivel de NF-kB (ver la Figura 1) mientras que montelukast actúa en el receptor CysLTI para inhibir las acciones fisiológicas de LTD4. Se sabe que ambas moléculas reducen la cantidad de eosinófilos o su desplazamiento al sitio de la inflamación. Montelukast, además, también disminuye el reclutamiento de células dendríticas y linfocitos T.

35 Las acciones de levocetirizina más montelukast superan los mecanismos fisiológicos individuales de cada uno, mucho más allá del tratamiento de rinitis alérgica y asma. Al menos en parte, se trata de las propiedades antivirales 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/desplazamiento de eosinófilos, lo cual imparte sinergia. Dicha sinergia se refleja en los resultados clínicos significativamente mejorados en infinidad de patologías inflamatorias agudas y crónicas.

40 En el presente documento se divulgan métodos de tratamiento de la inflamación de todo el árbol respiratorio, incluyendo en parte, los senos nasales y paranasales, lo que se conoce como rinosinusitis, con montelukast y levocetirizina. La rinosinusitis considerada en lo que se refiere al tiempo puede ser aguda, con una duración inferior a seis semanas (generalmente 4-6 semanas), subaguda, con una duración de seis a doce semanas, o crónica, con una duración mayor o igual a doce semanas. La rinosinusitis aguda puede verse precipitada por múltiples factores, sin limitarse a irritación química, traumatismo, rinitis alérgica o una infección anterior del tracto respiratorio superior, que puede ser bacteriana, viral o, menos frecuentemente, de origen fúngico. Los agentes causantes más comunes de la sinusitis aguda de origen bacteriano son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, otras especies de estreptococos, bacterias anaeróbicas y, menos frecuentemente, bacterias gram negativas. La sinusitis bacteriana tiende a ser más persistente que la rinosinusitis viral, es decir, el resfriado común, que generalmente dura de 7 a 10 días.

En el presente documento se divulga el tratamiento de la rinosinusitis aguda causada por una infección viral o bacteriana con montelukast y levocetirizina. De acuerdo con la presente divulgación, montelukast y levocetirizina se consumen profilácticamente para prevenir que una infección viral del tracto respiratorio se convierta en una sinusitis bacteriana secundaria, aguda, a menudo oportunista, bronquitis y/o neumonía. De acuerdo con la presente divulgación, montelukast y levocetirizina se administran inmediatamente, 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.). La presente divulgación se refiere al tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas de gripe con montelukast y levocetirizina. De acuerdo con la presente divulgación el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración de la gripe. De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la gravedad de los síntomas de la gripe. Se divulga en el presente documento el tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas de resfriado común con montelukast y levocetirizina. De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración del resfriado. De acuerdo con la presente divulgación, 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 senos paranasales que dura doce semanas o más. Los síntomas incluyen, en parte, cualquier combinación de congestión nasal, dolor facial, cefalea, tos, aumento de los síntomas del asma, malestar, secreción, sensación de opresión facial, mareos y/o dolor de 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 noviembre; S20. La poliposis nasal es un subgrupo de rinosinusitis crónica en la que la inflamación de la nariz está asociada a dos o más de los siguientes signos y síntomas: obstrucción o congestión nasal, 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 u obstrucción de la mucosa del meato e imágenes de TC que presenta cambios en la mucosa del complejo osteomeatal o senos paranasales. Véase Fokkens W, et. 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 suele implicar cirugía sinusal endoscópica funcional, antibióticos, esteroides sistémicos y tópicos y, en mucho menor grado, un antihistamínico o modulador de leucotrieno. El uso de antihistamínicos en pacientes solo con pólipos no se ha estudiado exhaustivamente. Véase Casale M, et. al. Nasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment, an Update. Inflammation & Allergy – Drug Targets 2011, 10, 158-163. El monohidrato de furoato de mometasona, un aerosol nasal de esteroides 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.

En el presente documento se divulga el tratamiento de rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina. En el presente documento se divulga el tratamiento de poliposis nasal con montelukast y levocetirizina. De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce el tamaño y/o el número de pólipos. En el presente documento se divulga el tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina en ausencia de esteroides, antibióticos o tratamiento quirúrgico. De acuerdo con la presente divulgación, montelukast y levocetirizina se administran conjuntamente con antibióticos y/o esteroides y/o tratamiento quirúrgico, según se considere clínicamente aplicable. El protocolo de tratamiento de la rinosinusitis crónica con o sin otras modalidades de tratamiento es el siguiente:

TABLA IV  
 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA RINOSINUSITIS CRÓNICA

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

Es posible examinar a los pacientes, al menos trimestralmente, en la consulta por endoscopia de la nariz/senos paranasales cuando sea clínicamente apropiado. Se puede realizar un tratamiento previo y seguimiento por tomografía computarizada de los senos perinasales entre 6 meses y un año después del inicio de la terapia para proporcionar datos objetivos sobre los cuales se pueda ajustar la terapia médica existente.

En el presente documento se divulga un método para tratar rinitis con montelukast y levocetirizina. La rinitis, la inflamación de las fosas nasales, es causada generalmente por una infección viral o bacteriana, incluyendo el

resfriado común, estando causado éste último 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 clasifica como: (i) rinitis infecciosa; (ii) rinitis no alérgica; y (iii) rinitis alérgica. En el presente documento se divulga un método para tratar la rinitis infecciosa con montelukast y levocetirizina. En el presente documento se divulga un método para tratar la rinitis no alérgica con montelukast y levocetirizina. En el presente documento se divulga un método para tratar la rinitis alérgica con montelukast y levocetirizina.

En el presente documento se divulga el tratamiento de rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina. En el presente documento se divulga el tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina en ausencia de tratamiento con esteroides o antibióticos. De acuerdo con la presente divulgación, montelukast y levocetirizina se administran conjuntamente con antibióticos y/o esteroides.

En el presente documento se divulga un método para tratar la inflamación no basada en IgE con montelukast y levocetirizina.

En el presente documento se divulga un método para tratar la inflamación combinada mediada por IgE y no mediada por IgE con montelukast y levocetirizina.

La siguiente Tabla V presenta la guía que existe en el país en cuanto a la posología para el tratamiento de trastornos alérgicos.

TABLA -V  
GUÍA PARA LA POSOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS ALÉRGICOS

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

En el presente documento se divulga el uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar una infección bacteriana. Entre los ejemplos de infecciones bacterianas que pueden tratarse con una combinación de levocetirizina y montelukast se incluye, sin limitarse a ella, rinosinusitis bacteriana aguda (ABRS). De acuerdo con la presente divulgación levocetirizina y el montelukast se pueden administrar con un antibiótico según lo determine la presentación local.

En el presente documento se divulga el uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar la otitis media con derrame y trastornos del oído asociados, como mastoiditis crónica y disfunción de la trompa de Eustaquio (el conducto auditivo que va desde la parte posterior de la nariz hasta el oído medio). De acuerdo con la presente divulgación, levocetirizina y montelukast pueden administrarse con antibióticos para tratar, por ejemplo, otitis media aguda con derrame purulento en el oído medio. En algunas realizaciones, levocetirizina y montelukast pueden administrarse sin antibióticos para tratar el derrame crónico del oído medio, por ejemplo, otitis media crónica. De acuerdo con la presente divulgación, levocetirizina y montelukast pueden administrarse con otras modalidades de tratamiento como, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, esteroides y/o agentes antivirales.

En el presente documento se divulga el uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar rinosinusitis fúngica alérgica (AFRS). De acuerdo con la presente divulgación, levocetirizina y montelukast pueden administrarse con otras modalidades de tratamiento como, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, esteroides y/o un agente antifúngico.

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

En consecuencia, la dosificación para la inflamación aguda puede ser diaria, tal como se ha indicado individualmente en la misma situación, como comprimidos o comprimidos de dos capas, y/o como un envase blíster que contiene ambos medicamentos para un curso de tratamiento de 10 días. Para una presentación clínica de moderada a grave, el componente de levocetirizina se puede administrar en el momento cero (5 mg), 12 horas (5 mg) y 24 horas (5 mg), durante las primeras 24 horas del día, para alcanzar un nivel de estado estacionario de la molécula en menos de 40 horas. Se han realizado estudios de seguridad de la dosificación de levocetirizina en seres humanos de hasta 30 mg/día. La sedación es el principal efecto secundario que se experimenta con dosis más altas. Una investigación

independiente ha demostrado que es posible una posología de 20 mg/día levocetirizina en solitario para tratar casos graves de urticaria idiopática.

5 La solicitud para la combinación de levocetirizina y montelukast incluye, pero sin limitarse a ellos, el tratamiento, la mejora o la prevención de los siguientes síntomas. Para la gripe, la combinación puede ser útil para acortar el curso de la gripe estacional y prevenir o reducir al mínimo el desarrollo de infecciones/complicaciones del tracto respiratorio inferior, y/o para establecer un protocolo universal mejorado y seguro para la gripe antes de la próxima pandemia, p.ej., H5N1 con su tasa de mortalidad asociada del 50 %. Para infecciones del tracto respiratorio superior, sin limitarse a rinovirus, la combinación puede ser útil para limitar la infección en sí y/o para prevenir o reducir el posible desarrollo de sinusitis secundaria, bronquitis y neumonía. La combinación puede ser útil para el tratamiento del virus de Epstein-Barr, en particular, pero sin limitarse a los pacientes con implicación respiratoria.

15 Para el asma aguda conjuntamente con los protocolos existentes, sin limitarse a las exacerbaciones causadas por el rinovirus (-50 % de los casos), la combinación puede ser útil para acortar el curso 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, 4-10x sobre la población general, de desarrollar un ALE posterior (evento de tipo alérgico). Para los pacientes con enfermedad de moderada a mortal grave y que requieren antibióticos dobles/triples, la combinación puede ser útil para reducir la probabilidad de desarrollar efectos secundarios de los medicamentos de tratamiento primario. La combinación puede ser útil durante y después de la radioterapia para mejorar la respuesta inflamatoria. La combinación puede ser útil para los pacientes que requieren esteroides para el tratamiento de la inflamación que, de lo contrario, tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones inducidas por esteroides. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: i) un diabético grave dependiente de insulina con una infección como parálisis facial, y ii) un paciente con tuberculosis latente. Para los pacientes que siguen una medicación antiviral para enfermedades agudas, la combinación se puede utilizar para prevenir las complicaciones relacionadas con el (los) medicamento(s), así como las complicaciones asociadas al proceso de la enfermedad en sí. La combinación se puede utilizar para tratar la enfermedad del suero, con o sin esteroides. Para el tratamiento previo de pacientes con inmunoterapia, la combinación puede utilizarse para prevenir o mejorar el riesgo de una reacción sistémica. Los ejemplos de pacientes de alto riesgo con el potencial para desarrollar un evento sistémico mortal incluyen, sin limitarse a ellos, asmáticos graves, pacientes con una infección del tracto respiratorio concurrente y pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas. Para el tratamiento previo y el intra-tratamiento de los pacientes que reciben quimioterapia, la combinación se puede utilizar para mejorar los efectos secundarios asociados con la administración de fármacos quimioterapéuticos. Para los pacientes que presentan una reacción de transfusión, la combinación se puede utilizar para limitar los efectos secundarios/eventos mortales durante la reacción inicial y en preparación para cualquier transfusión posterior necesaria.

40 Tal como podrán apreciar las personas expertas en la materia, la dosificación de levocetirizina y montelukast *in vivo* útil que se administre y el modo particular de administración variará dependiendo de la edad, el peso, el estado médico del paciente, la gravedad de la afección que se vaya a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y la especie del mamífero tratado, los compuestos empleados en particular y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. Las personas expertas en la materia podrán determinar los niveles de dosificación eficaz, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, aplicando los métodos farmacológicos de rutina. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentando el nivel de dosificación hasta conseguir el efecto deseado. Ventajosamente, los compuestos de las realizaciones de la presente invención pueden administrarse por ejemplo en una única dosis diaria o puede administrarse la dosis diaria total en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

50 TABLA VI  
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA INFLAMACIÓN AGUDA SIN LIMITARSE A GRIPE Y RESFRIADO COMÚN

	Levocetirizina – EE.UU.	
	Adultos:	5 mg/día
	Niños: 6-11 años de edad:	2,5 mg/día
55	Niños: 6 meses a 5 años:	1,25 mg/día
	Montelukast – EE.UU.	
	Adultos:	10 mg oralmente/día
	Niños 6-14 años de edad:	5 mg oralmente/día
60	Niños 6 meses – 5 años de edad:	4 mg oralmente/día

65 Dependiendo de la gravedad del proceso agudo, las dosis en la Tabla VI pueden modificarse. Por ejemplo, se puede administrar la dosis adecuada para la edad de levocetirizina en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional apropiada para la edad a las 12 horas. Con el fin de proteger las vías respiratorias inferiores, particularmente en casos de bronquitis/neumonía, se puede administrar una dosis de montelukast en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional apropiada para la edad de montelukast a las 12 horas. De esta

manera, el nivel de estado estacionario de los dos fármacos se aproximaría a las 24 horas. Montelukast, al igual que levocetirizina, se considera una molécula muy segura. Montelukast se ha administrado en dosis de hasta 200 mg/día (20 x la dosis diaria normal para adultos) a pacientes adultos durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, hasta 900 mg/día (90 x la dosis diaria normal para adultos) para pacientes durante aproximadamente una semana sin eventos adversos clínicamente importantes. La duración de la dosificación puede ir aparejada a los protocolos generalmente aceptados para sus patologías correspondientes. Por ejemplo, la terapia convencional para un proceso de enfermedad infecciosa aguda se administra normalmente durante 5 a 14 días. Se puede administrar un curso de la combinación de levocetirizina una vez al día y montelukast una vez al día durante el mismo periodo. Para el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas, también se puede administrar una dosificación diaria apropiada de cada medicamento.

#### Anafilaxia

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

La anafilaxia se define como una reacción sistémica aguda y mortal con diferentes mecanismos, presentaciones clínicas y gravedad que tiene como resultado la liberación repentina de mediadores desde mastocitos y basófilos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "anafilaxia" incluye lo siguiente:

(1) Reacciones sistémicas agudas que implican mecanismos dependientes de IgE; (2) Reacciones sistémicas agudas que implican otros mecanismos inmunológicos (anteriormente llamadas reacciones anafilactoides); (3) Reacciones sistémicas agudas que tienen lugar independientemente de cualquier mecanismo inmunológico debido a la liberación directa de histamina y otros mediadores de los mastocitos y basófilos, p.ej., después del ejercicio o la exposición al frío o a ultravioleta o a la ingestión de opioides, etc. ; (4) Anafilaxia bifásica, que se define como una recurrencia de los síntomas que se desarrollan después de la resolución aparente del episodio anafiláctico inicial sin ninguna exposición adicional al desencadenante; y (5) Anafilaxia prolongada, que se define como una reacción anafiláctica que dura horas, días o incluso semanas, en casos extremos.

Las reacciones sistémicas agudas que implican otros mecanismos inmunológicos (anteriormente llamadas reacciones anafilactoides) y las reacciones sistémicas agudas que tienen lugar independientemente de cualquier mecanismo inmunológico pueden presentar patrones clínicos idénticos a la anafilaxia mediada por IgE. Siendo así, como eventos sistémicos, se tratan de la misma manera.

Se ha notificado que las reacciones bifásicas se desarrollan en hasta el 23 % de los episodios anafilácticos en adultos y hasta el 11 % de los episodios en los niños; normalmente, tienen lugar al cabo de 8 a 10 horas tras la resolución de los síntomas iniciales, si bien se han notificado también recurrencias al cabo de 72 horas.

En el presente documento se divulga la combinación de levocetirizina y montelukast para el tratamiento de inflamación mediada por IgE, no mediada por IgE (otros mecanismos inmunológicos o independientemente de cualquier mecanismo inmunológico debido a la liberación directa de histamina y otros mediadores desde los mastocitos), y/o combinada no mediada por IgE y mediada por IgE.

La comida es la causa ambulatoria más común y representa el 30 % de los casos fatales de anafilaxia. Los signos y síntomas cutáneos se producen en el 85-95 % de los casos, seguidos de los síntomas respiratorios, es decir, dificultad para respirar y sibilancias (45-50 %), angioedema de las vías respiratorias superiores (50-60 %) y rinitis (15-20 %). En la tabla VII se enumeran los signos y síntomas de la anafilaxia; los datos constituyen una compilación de 1865 pacientes y están adaptados de Philip Lieberman, MD, et. al., The Diagnosis and Management of Anaphylaxis Practice Parameter: 2010. Update J Allergy Clin Immunol; 126 (3): 480e1-42.

**TABLA VII**

**SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ANAFILAXIA**

	Porcentajes aproximados
Cutáneos	
Urticaria y angioedema	85-90
Sofocos	45-55
Prurito sin irritación	2-5
Respiratorios	
Disnea, sibilancias	45-50
Angioedema vías respiratorias superiores	50-60
Rinitis	15-20
Somnolencia, síncope, hipotensión	30-35
Abdominal	
Náusea, vómitos, diarrea, calambres dolorosos	25-30
Varios	

Cefaleas	5-8
Dolor subesternal	4-6
Convulsión	1-2

El diagnóstico de anafilaxia es muy probable cuando se cumple cualquiera de los siguientes tres criterios:

- 5 1. La aparición de una enfermedad aguda (minutos a horas) afectando a la piel, el tejido mucoso o ambos (p. ej., urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, inflamación de labios-lengua-úvula) y al menos uno de los siguientes: respiración comprometida (p.ej., disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, reducción del flujo espiratorio máximo en niños mayores e hipoxemia en adultos); y presión arterial reducida o síntomas asociados de disfunción de órgano terminal (p. ej., hipotonía, colapso, síncope, incontinencia);
- 10 2. Se producen dos o más de los siguientes rápidamente después de la exposición a un alérgeno probable para ese paciente (minutos a horas): (1) afecta al tejido cutáneo-mucoso (p. ej., urticaria generalizada, picor, inflamación de labios-lengua-úvula); (2) respiración comprometida (p. ej., disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, reducción de la PEF en niños mayores y adultos, hipoxemia); (3) reducción de la presión arterial o síntomas asociados (p. ej., hipotonía, colapso, síncope, incontinencia); y (4) síntomas gastrointestinales de persistencia (p. ej., calambres abdominales, vómitos); y
- 15 3. Reducción de la presión arterial después de una exposición conocida a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos a varias horas). Los lactantes y los niños tendrán una presión arterial sistólica baja (específica a la edad) o una disminución de más del 30 % en la presión arterial sistólica. La presión arterial sistólica baja para los niños se define como: menos de 70 mm Hg de un mes a un año; menos de 70 mmHg + (2X edad) de uno a 10 años y menos de 90 mm Hg de 11-17 años de edad. Los adultos tendrán una presión arterial sistólica de menos de 90 mm Hg o una disminución de más del 30 % partiendo del valor basal de esa persona.

25 Se considera que la epinefrina es un medicamento de primera línea para el tratamiento de la anafilaxia (Véase Tabla VIII, adaptada de Simons, FE et al. World Allergy Organization (2010), "World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings," Annals of Allergy, Asthma & Immunology: oficial publication of the American College of Allergy, Asthma & Immunology 104 (5): 405-12, que se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad). Sin embargo, el fármaco también puede causar palidez, temblor, ansiedad, palpitaciones, mareos y cefalea cuando se administra en una dosis recomendada; por otra parte, tras una sobredosis de epinefrina, pueden producirse también efectos adversos graves, como arritmias ventriculares, crisis hipertensiva, edema pulmonar.

**TABLA VIII**  
**EPINEFRINA: MEDICAMENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA TRATAMIENTO DE ANAFILAXIA**

<b>Fuerza de las recomendaciones*</b>	<b>b-c (Tal como se define a pie de página)<sup>a</sup></b>
Efectos farmacológicos cuando se administra por inyección <sup>b</sup>	En el receptor alfa-1-adrenérgico Aumenta la vasoconstricción y aumenta la resistencia vascular (en la mayor parte de los sistemas del organismo) <sup>c</sup> Aumenta la presión arterial Disminuye el edema de la mucosa en las vías respiratorias En el receptor beta-1-adrenérgico Aumenta la fuerza de contracción cardíaca Aumenta el ritmo cardíaco En el receptor beta-2-adrenérgico Disminuye la liberación de mediador
Relevancia clínica	Aumenta la broncodilatación Aumenta la presión arterial y evita y alivia la hipotensión y shock Disminuye la obstrucción de las vías respiratorias superiores, p.ej., en la laringe Disminuye urticaria y angioedema
Posibles efectos adversos tras la dosis de epinefrina habitual de 0,01 mg/kg de una solución 1:1.000 (1 mg/kg) por vía intramuscular <sup>d</sup> (a un máximo de 0,5 mg [adulto] o 0,3 mg [niños])	Disminuye silbidos Palidez, temblores, ansiedad, palpitaciones, ansiedad, cefalea; estos síntomas indican que se ha inyectado la dosis farmacológica.
Posibles efectos adversos tras la sobredosis de epinefrina (p.ej., infusión intravenosa abiertamente rápida, dosis por bolo intravenoso, o error de dosificación, p.ej., administración intravenosa de una solución diluida 1:1.000 (1 mg/ml). <sup>e</sup>	Arritmias ventriculares: hipertensión, edema pulmonar, adviértase que el propio corazón es un posible órgano diana en la anafilaxia; por lo tanto, también pueden producirse síndromes coronarios (angina, infarto de miocardio, arritmias) en anafilaxia sin tratar en pacientes con una enfermedad arterial coronaria conocida, en los que está enmascarada la enfermedad arterial e incluso en pacientes (incluyendo niños) sin enfermedad arterial coronaria en los que los síntomas se deben a vasoespasmo transitorio.
Razones por las que es preferente la vía intramuscular con respecto a la vía subcutánea para el tratamiento inicial de	Epinefrina tiene un efecto vasodilatador en el músculo esquelético <sup>c</sup> ; el músculo esquelético está muy vascularizado;

anafilaxia	tras la inyección intramuscular en el vastus lateralis (muslo medio-antrolateral), la absorción es rápida y epinefrina alcanza la circulación central rápidamente; la rápida absorción es importante en anafilaxia, en la que se ha registrado una mediana de los periodos de tiempo para un paro cardio-respiratorio de 5 minutos (iatrogenia, p.ej., medicación inyectada), 15 minutos (veneno de insecto con aguijón), 30 minutos (alimento).
Razones de la aparente ausencia de respuesta a epinefrina	Error en el diagnóstico, el paciente se levanta o se sienta repentinamente (o se coloca en posición vertical) tras la inyección de epinefrina; progresión de anafilaxia rápida; el paciente que consume bloqueador beta-adrenérgico u otra medicación que interfiere con el efecto de epinefrina; epinefrina inyectada demasiado tarde; dosis demasiado baja en mg/kg; dosis demasiado baja porque epinefrina está caducada; no suficiente fuerza de inyección utilizada; vía no óptima; sitio de inyección no óptimo; otros

<sup>a</sup> Los niveles de evidencia se definen como A: basada directamente en meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados o evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado; B: basada directamente en al menos un estudio controlado sin aleatorización u otro tipo de estudio casi-experimental, o extrapolada de otros estudios; C: basada directamente en la evidencia de estudios descriptivos no experimentales como por ejemplo estudios descriptivos no experimentales como estudios comparativos, o extrapolada de ensayos controlados aleatorizados o estudios casi-experimentales.

<sup>b</sup> Inyección de epinefrina intramuscular es preferente en el tratamiento inicial de la anafilaxia por las razones enumeradas. La inyección de epinefrina subcutánea causa vasoconstricción local que conlleva posiblemente un retraso de la absorción. Si se administra epinefrina con un inhalador con dosificador, es difícil de inhalar los 20-30 chorros necesarios para conseguir concentraciones de epinefrina en tejido del plasma altas y efectos sistémicos. Ocasionalmente, se administra epinefrina a través de un tubo endotraqueal, o por mascarilla facial y compresor, o por vía tópica para edema de la mucosa y obstrucción en la orofaringe y la laringe. La epinefrina administrada oralmente es infecciosa por su rápido metabolismo en el tracto gastrointestinal.

<sup>c</sup> Epinefrina como efecto vasodilatador en el músculo esquelético. También potencia el flujo de la sangre en arterias coronarias debido al aumento de la contractilidad del miocardio y el aumento de la duración diastólica. Estas acciones son efectos perfectamente reconocidos de la epinefrina endógena en la respuesta de "lucha o huida".

<sup>d</sup> La dosis intramuscular inicial máxima de epinefrina en anafilaxia (0,3-0,5 mg) de una solución 1:1.000 (1 mg/ml) es inferior a la dosis recomendada de 1 mg para el uso inicial en resucitación cardiopulmonar. La dosis intramuscular probablemente no sea eficaz si la anafilaxia ha avanzado hasta shock o parada cardíaca.

<sup>e</sup> Idealmente, solamente un facultativo entrenado, con experiencia y equipado debería administrar por vía intravenosa epinefrina para administrar vasopresores por bomba de infusión y titulación.

Epinefrina en solución se puede degradar posiblemente de forma rápida si se expone a calor y luz.

5 Un examen detallado fármaco-cinético de levocetirizina a nivel celular esclarecerá las propiedades anti-inflamatorias únicas que se extienden más allá la liberación de histamina mediada por IgE. Lo más importante es su bajo volumen de distribución (0,4 l/kg; fármaco ideal (0,6 l/kg), el tiempo de disolución prolongado del receptor de H1 en un pH ácido, la mejor afinidad del receptor como el isómero puro de cetirizina, el más rápido en iniciarse: 0,9 horas, el más rápido en llegar al estado estacionario, aproximadamente 40 horas y el que tiene la máxima ocupación del receptor a las 24 horas (75 %) que cualquier antihistamínico actualmente disponible. Estos parámetros imparten un efecto antiinflamatorio regulando a la baja IL-4, IL-6, IL-8, así como moléculas de adhesión celular. Estas últimas son un grupo homogéneo de inmunoglobulinas inducibles, integrinas y selectinas que participan en la adhesión de célula a célula, el reclutamiento celular, homing y la curación. La IL-6 es particularmente importante como la proteína señal para la fiebre y la respuesta de fase aguda.

10

15 Los cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4, LDE4) son productos del metabolismo del ácido araquidónico. Promueven la acumulación y la función de prácticamente todos los subgrupos de leucocitos en el sitio de la inflamación. Los leucotrienos se liberan de varias células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Se unen a los receptores en las vías respiratorias humanas y en otras células pro-inflamatorias, incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides. Los cisteinil leucotrienos se han correlacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica.

20 El leucotrieno D4 (LTD4), un metabolito del leucotrieno C4, 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 antígenos) y linfocitos T, es decir, aumenta el reclutamiento y la activación de las células y aumenta la respuesta inflamatoria Th2. Montelukast actúa específicamente uniéndose con alta afinidad y selectividad al receptor CysLTI para inhibir las acciones fisiológicas de LTD4.

25 Sin vincularse a teoría alguna en particular, levocetirizina y montelukast trabajan para bloquear los receptores de H1 y leucotrienos, respectivamente. Por lo tanto, levocetirizina y montelukast bloquean rápidamente la liberación de histamina para reducir la inflamación sistémica y mejorar la función pulmonar al inhibir la liberación de leucotrienos. Por otra parte, levocetirizina y montelukast, aproximadamente 60 años más nuevos que el prototipo antihistamínico, difenhidramina, combinados, son científicamente más eficaces que su predecesor para estabilizar las vías respiratorias y prevenir el colapso cardiovascular. Asimismo, la combinación de levocetirizina y montelukast disminuye de forma sinérgica el desplazamiento y la cantidad de eosinófilos (los glóbulos blancos se consideran evidencia de la inflamación). Se sabe que la levocetirizina en solitario bloquea IL-6, la proteína de señalización

30

responsable en parte de la respuesta de fase aguda y la fiebre. Sin embargo, la combinación de levocetirizina y montelukast parece funcionar en sitios separados de la ruta de los esteroides (tal como se muestra en la Figura 1) para aumentar y mejorar el efecto de los esteroides disminuyendo y/o bloqueando las respuestas de fase aguda y fase tardía a los tipos de anafilaxia descritos anteriormente (p. ej., reacciones sistémicas debidas a IgE, otros mecanismos inmunológicos, o liberación directa de histamina y otros mediadores de la inflamación). La combinación de levocetirizina más montelukast también serviría para tratar o aumentar eficazmente el tratamiento de la anafilaxia bifásica y refractaria (prolongada).

La utilización de la combinación del modulador de leucotrienos montelukast más el antihistamínico de tercera generación levocetirizina (hidroxizina - cetirizina - levocetirizina) en la anafilaxia ofrece ventajas sobre los paradigmas de tratamiento actuales. Ambos son de Categoría B para el embarazo, es decir, son los más seguros para su uso en el embarazo y ambos están aprobados por la FDA para otros usos bajando la edad hasta los 6 meses de edad. A diferencia de otros antihistamínicos, la administración de levocetirizina y montelukast en combinación presenta efectos sinérgicos y resultados inesperadamente superiores en el tratamiento de la anafilaxia.

Por otra parte, se pueden utilizar las combinaciones de levocetirizina y montelukast de forma segura conjuntamente con muchos protocolos de tratamiento existentes. Por ejemplo, se pueden administrar vasoconstrictores, como epinefrina o dopamina, a un paciente en combinación con levocetirizina y montelukast. Por ejemplo, pueden administrarse también antagonistas de histamina H2, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, ranitidina y cimetidina, a un paciente en combinación con levocetirizina y montelukast. Se pueden administrar otros principios activos, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, agonistas beta-2 (un ejemplo no exhaustivo incluye albuterol), glucocorticoides (ejemplos no exhaustivos incluyen hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona o prednisolona) y H1 - antihistamínicos (los ejemplos no exhaustivos incluyen clorfeniramina, difenhidramina y cetirizina), a un paciente en combinación con levocetirizina y montelukast (Tabla IX, adaptada de Simons).

Por otra parte, un ejemplo no exhaustivo sobre cómo se puede refinar el protocolo de tratamiento de anafilaxia de la presente invención incluye: epinefrina, posición del paciente (acostado con las extremidades inferiores en alto para preservar el flujo de la circulación, prevenir el síndrome de vaciamiento de la vena cava/ventrículo vacío, mantener las vías respiratorias y reducir el riesgo de aspiración), oxígeno, solución salina intravenosa, levocetirizina más montelukast, un antagonista del receptor de H2 y glucocorticoides. La combinación de levocetirizina y montelukast puede administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa como terapia adjunta. En algunas realizaciones, la combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar por vía intravenosa (IV), por ejemplo, para administrar rápidamente la combinación como una combinación de emergencia, eliminando así el hinchamiento y edema en minutos para complementar epinefrina y oxígeno con mucha más eficacia que difenhidramina en solitario, que tiene una antigüedad hoy en día de 70 años.

**TABLA IX**

**EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS DE SEGUNDA LÍNEA PARA TRATAMIENTO DE ANAFILAXIA**

<b>Medicación</b>	<b>H1-antihistamínicos<sup>a</sup> (p.ej. clorfeniramina o difenhidramina intravenosa, cetirizina oral)</b>	<b>Agonistas<sup>a</sup> adrenérgicos<sup>a</sup> (p.ej. Salbutamol[abuterol por inhalación]</b>	<b>beta-2 (p.ej. por</b>	<b>Glucocorticoides<sup>a</sup> (p.ej. hidrocortisona o metilprednisolona intravenosa; prednisona o prednisolona oral)</b>
Fuerza de recomendación para uso en anafilaxia	C	C	C	C
Efectos farmacológicos	En receptor H1, efecto agonista inverso; estabiliza receptores en conformación inactiva; disminuye los síntomas en la piel y la mucosa	En receptor beta-2, aumento de broncodilatación		Desconexión de transcripción de genes activados que codifican proteínas pro-inflamatorias; disminuye la respuesta alérgica en última fase.
Relevancia clínica	Disminución de picor, sofoco, urticaria, silbidos y rinorrea; pero no salvaguardan la vida porque no previenen ni alivian la obstrucción de las vías respiratorias o hipotensión/shock	Disminución de silbidos, tos y dificultad para respirar pero no salvaguardan la vida porque no previenen ni alivian la obstrucción de las vías respiratorias superiores ni la hipotensión/shock		El inicio de la acción tarda varias horas; por lo tanto, no salvaguarda la vida en las primeras horas de un episodio anafiláctico; se utiliza para prevenir y aliviar anafilaxia prolongada o bifásica; sin embargo, estos efectos no se han demostrado. Improbable durante un breve curso
Posibles efectos adversos (dosis habitual)	Fármacos de primera generación causan sueño, somnolencia y alteración de la función cognitiva <sup>c</sup>	Temblor, taquicardia, somnolencia y agitación		Improbable durante un breve curso
Posibles efectos adversos (sobredosis)	Somnolencia extrema; confusión, coma, depresión respiratoria y estimulación del sistema nervioso central paradójica, p.ej., convulsiones en lactantes y niños	Cefalea, hipocalemia, vasodilatación		Improbable
		Se extrapola su uso en		

Comentario	De 0 a 14 antihistamínicos H1 diferentes <sup>c</sup> y diferentes regímenes de dosis se enumeran como medicamentos adjuntos en la guía para la anafilaxia; no está demostrado su papel	anafilaxia en asma aguda; si se administra como tratamiento adjunto para broncoespasmo que no se alivia con epinefrina, se debería administrar óptimamente por mascarilla facial o nebulización	Se enumeran de 0 a 3 glucocorticoides <sup>d</sup> diferentes y diferentes regímenes de dosis <sup>d</sup> como medicamentos adjuntos en la guía para anafilaxia; no se demuestra su papel.
------------	---	---	---

<sup>a</sup> Antihistamínicos H1, agonistas beta-2-adrenérgicos y glucocorticoides se consideran como medicamentos de segunda generación (adjuntos y auxiliares) en relación con epinefrina, el medicamento de primera generación. No existen ensayos controlados con placebo aleatorizados de ninguno de estos medicamentos en el tratamiento de episodios anafilácticos agudos.

<sup>b</sup> Los niveles de evidencia se definen como A: basada directamente en el meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados o evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado; B: basada directamente en al menos un estudio controlado sin aleatorización o uno u otro tipo de estudio casi experimental, o extrapolada de dichos estudios; C: basada directamente en la evidencia de estudios descriptivos no experimentales como estudios comparativos, o extrapolada de ensayos controlados aleatorizados o estudios casi experimentales.

Tal como podrán deducir las personas expertas en la materia, la dosificación de levocetirizina y montelukast *in vivo* útil que se administre y el modo de administración en particular variarán dependiendo de la edad, el peso, el estado médico del paciente, la gravedad de la afección que se vaya a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y la especie del mamífero tratado, los compuestos empleados en particular y el uso concreto para el que se emplean estos compuestos. Las personas expertas en la materia podrán determinar los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, aplicando métodos farmacológicos de rutina. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de los productos se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentando el nivel de dosificación hasta conseguir el efecto deseado. Ventajosamente, los compuestos de las realizaciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Definiciones

El término "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado deseado, p.ej., suficiente para tratar la anafilaxia y las reacciones anafilácticas en un paciente o sujeto. Una cantidad eficaz de levocetirizina y montelukast puede variar de acuerdo con factores como la patología, la edad y el peso del paciente y la capacidad de la levocetirizina y montelukast para provocar una respuesta deseada en el paciente. La posología puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan cualquier efecto tóxico o perjudicial (p. ej., efectos secundarios) de levocetirizina y montelukast.

"Mejorar", "mejoramiento", "mejora" o similar se refiere, por ejemplo, a una mejora detectable o un cambio detectable en consonancia con la mejora que se tiene lugar en un paciente o en al menos una minoría de pacientes, por ejemplo, en al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 % o en un intervalo entre dos cualquiera de estos valores. Dicha mejora o cambio puede observarse en pacientes tratados en comparación con los pacientes sin tratar con levocetirizina y montelukast, donde los pacientes sin tratar tienen o están sujetos a desarrollar la misma enfermedad, afección, síntoma o similares. La mejora de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse desde el punto de vista subjetivo y objetivo, por ejemplo, la autoevaluación del (los) paciente(s), la evaluación por parte del profesional clínico o llevando a cabo los análisis o las mediciones apropiadas, que incluyen, p. ej., una evaluación de la calidad de vida, la ralentización de la(s) enfermedad(es) o afección (afecciones), la menor gravedad de la(s) enfermedad(es) o afección (afecciones) o ensayo(s) adecuado(s) en cuanto al nivel o la(s) actividad(es) de una(s) biomolécula(s), célula(s), mediante la detección de trastornos respiratorios o inflamatorios en un paciente, y/o mediante modalidades como, por ejemplo, pero sin limitarse a ellas, fotografías, vídeo, imagen digital y pruebas de la función pulmonar. La mejora puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos pertinentes durante o después de la administración de levocetirizina y montelukast a un paciente o se utiliza en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o en una referencia citada, p.ej., dentro de los periodos de tiempo descritos a continuación, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina o montelukast a aproximadamente 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que el (los) paciente(s) haya recibido el tratamiento.

La "modulación", por ejemplo, de un síntoma, el nivel o la actividad biológica de una molécula, o similar, se refiere, por ejemplo, a que aumenta o disminuye de forma detectable el síntoma o actividad, o similar. Dicho aumento o disminución puede observarse en pacientes tratados en comparación con pacientes sin tratar con levocetirizina y montelukast, donde los pacientes sin tratar tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma enfermedad, afección, síntoma o similar en desarrollo. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser de al menos aproximadamente 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 dos cualquiera de estos valores. La modulación puede determinarse desde el punto de vista subjetivo y objetivo, p.ej., la autoevaluación del

(los) paciente(s), la evaluación por parte del profesional clínico o llevando a cabo los análisis o las mediciones apropiadas, que incluyen, p. ej., una evaluación de la calidad de vida, la ralentización de la(s) enfermedad(es), la menor gravedad de la(s) enfermedad(es) o ensayo(s) adecuado(s) en cuanto al nivel o la(s) actividad(es) de una(s) biomolécula(s), célula(s), mediante la detección de trastornos respiratorios o inflamatorios en un paciente, y/o mediante modalidades como, por ejemplo, pero sin limitarse a ellas, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de la función pulmonar. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos pertinentes durante o después de la administración de levocetirizina y montelukast a un paciente o se utiliza en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o en una referencia citada, p.ej., dentro de los periodos de tiempo descritos a continuación, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina o montelukast a aproximadamente 3, 6, 9 meses o más después de que el (los) paciente(s) hayan recibido levocetirizina y montelukast.

Tal como se emplean en el presente documento, los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia, el inicio o el desarrollo de anafilaxia y reacciones anafilácticas. La prevención incluye la protección contra la aparición y la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio superior y/o inferior.

Tal como se emplea en el presente documento, el término "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 aparición de anafilaxia y reacciones anafilácticas; o para potenciar o mejorar el (los) efecto(s) profiláctico(s) de otra terapia.

Tal como se emplea en el presente documento, "paciente" incluye organismos que pueden padecer anafilaxia y reacciones anafilácticas; u otro trastorno que se pueda tratar mediante una combinación de montelukast y levocetirizina o que podría beneficiarse de otro modo de la administración de montelukast y levocetirizina tal como se describe en el presente documento, como por ejemplo seres humanos y animales no humanos. El animal humano preferente es un paciente humano. El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, p. ej., mamíferos, p.ej., roedores, p.ej., ratones y no mamíferos, como primates no humanos, p.ej., ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc.

Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones.

**Ejemplos**

Ejemplo 1

Estudio de caso profético: mujer de 23 años de edad en su tercer mes de embarazo con una reacción alérgica grave mortal a Augmentin® (amoxicilina/ácido clavulánico).

Cronología:

El médico examina y evalúa a su paciente. La presentación incluye dolor facial, presión, fiebre leve de 37,5 °C (99,5 °F), timpánica y secreción nasal purulenta. Tras de un diagnóstico de sinusitis bacteriana aguda, se receta Augmentin® (amoxicilina/ácido clavulánico) 875 mg, por vía oral, dos veces al día durante 10 días para aliviar a la paciente. Posteriormente, la paciente abandona la consulta y, a continuación, va en coche hasta la farmacia. Una vez recibido el medicamento, se toma la primera píldora con agua después de que el farmacéutico le asegura que el medicamento no dañará a su bebé. La paciente había tomado anteriormente Augmentin® (amoxicilina/ácido clavulánico) en el pasado sin ningún efecto secundario.

Aproximadamente 20 minutos más tarde, la paciente experimenta dificultad respiratoria y tos seca. La paciente también percibe una sutil hinchazón en los párpados y la cara. Se desarrolla una leve erupción urticaria en el antebrazo derecho. Inmediatamente, busca atención médica en una sala de urgencias. Los profesionales médicos perciben de inmediato la palidez y la dificultad respiratoria de la paciente y le ponen rápidamente flujo de oxígeno por gafas nasales a 10 litros/minuto y VI, seguida de un bolo de NaCl.

Signos vitales en la admisión:

B/P: 88/60 RR 24
Ritmo cardíaco 115 y Temperatura regular: 37,5 °C (99,5 °F)
Saturación O2 en aire ambiente: 92 %
Peso: 165/75 kg
Altura 1,70 m (67")

Los medicamentos en la sala de urgencias incluyen los siguientes:

Epinefrina (solución 1:10.000): 0,25 mg administrados iv x dos, con una diferencia de quince minutos
--

Levocetirizina 4 mg + montelukast 7 mg; iv para bloquear los receptores de H1 y leucotrieno, respectivamente
Ranitidina: 50 mg iv para bloquear los receptores de H2 – disminución de secreciones gástricas

La paciente sobrevive al episodio de anafilaxia sin complicaciones. Da a luz a un bebé varón sano seis meses después.

## 5 Ejemplo 2

Estudio de caso profético: varón de 5 años que padece anafilaxia por baklava que contiene nueces [basado en un caso real].

10 Un niño de cinco años que pesa 20 kg (44 libras) come un pedazo de baklava que le han traído los amigos el día de Navidad. En el pasado, había comido baklava y otros postres con nueces sin incidentes. Unos minutos más tarde, el niño comienza a desarrollar una leve erupción en el abdomen y el estómago. A los veinte minutos, experimenta hinchazón de los labios, distensión abdominal, una erupción difusa de evolución maculopapular y tos seca. Llevan inmediatamente al niño al centro de urgencias local y lo trasladan enseguida a una camilla. Mientras tanto, la erupción ha progresado rápidamente y afecta a las cuatro extremidades, la espalda, el pecho y el abdomen.

15 El médico de la sala de urgencias abre inmediatamente una vía intravenosa en la fosa antecubital izquierda y comienza la administración de un bolo de solución salina normal mientras la enfermera asegura las gafas nasales que suministran flujo de oxígeno alto, 8 litros/minuto. Los signos vitales de admisión son: Temperatura 36,6 °C (98 °F) timpánico en el oído derecho, presión arterial: 68/40, frecuencia respiratoria 24, pulso 110, saturación de O<sub>2</sub> 20 88 % en el aire ambiente. Ya se ha administrado epinefrina IM en el muslo medio-anterolateral derecho. La dosis es de 0,01 mg/kg o 0,2 mg para el peso. Inmediatamente después, se administra al niño levocetirizina 2 mg IV más montelukast 4 mg IV. Se administra una dosis adicional de epinefrina 15 minutos después para proporcionar soporte cardiovascular, seguido de 4 mg de dexametasona IV para bloquear/reducir la respuesta de la fase tardía a la reacción alérgica sistémica. El efecto sinérgico de levocetirizina más montelukast no solo bloqueará la respuesta de 25 la fase aguda, sino que además complementará el efecto de la dexametasona; sin embargo, han de transcurrir al menos cuatro horas para observar una respuesta clínica a la dexametasona.

30 Se estabiliza y se observa al paciente en la sala de urgencias durante cinco horas y después se le da de alta con receta de un blíster de levocetirizina 2,5 mg/montelukast 5 mg para que lo tome por la noche durante siete días para evitar cualquier reacción bifásica que pudiera producirse de anafilaxia asociada a alimento. Su saturación de oxígeno, que había caído a un 88 % en la presentación, se eleva al 98 % en el aire ambiente. En el momento del alta la irritación que presentaba había mejorado.

35 La posterior prueba RAST (prueba radioalergoabsorbente, absorbente de sangre, un análisis de sangre para detectar alergias) un mes más tarde, documenta un RAST Clase V/V a anacardo, Clase I/V a nuez y Clase I/V a nuez pecana. El RAST tiene una escala I-V en la que V es la puntuación más alta. Con un RAST Clase V hay una correlación del 99 % entre causa y efecto.

40 La Baklava se prepara tradicionalmente en varios países con uno o más tipos de nueces y en este caso contenían anacardos, almendras y nueces pecanas. La prueba RAST confirmó el diagnóstico de la reacción sistémica grave mortal a los anacardos.

45 Se trató con éxito la anafilaxia asociada con alimentos con un protocolo refinado que contenía levocetirizina más montelukast que bloqueó la respuesta tanto de fase aguda como tardía de la reacción alérgica sistémica.

Dada la grave naturaleza del problema, guarda Epi-Pens® (epinefrina inyectable) y comprimidos de bicapa que contienen levocetirizina 2,5 mg/montelukast 5 mg, en la escuela, casa y en las guanteras de ambos vehículos familiares para su uso inmediato.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en el tratamiento de anafilaxia o de un síntoma de anafilaxia, o para su uso en la reducción de la duración de anafilaxia en un paciente que lo necesita; en donde la combinación se administra al inicio de los síntomas.
2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra de manera secuencial.
- 10 3. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra de manera sustancialmente simultánea.
4. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la administración de un principio activo adicional.
- 15 5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el principio activo adicional se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de receptor H2 de histamina, un agonista beta-2, oxígeno, solución salina, un glucocorticoide y un antihistamínico H1.
- 20 6. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el antagonista de H2 de histamina es ranitidina.
7. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el antagonista de H2 de histamina es cimetidina.
- 25 8. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la administración de un agente vasoactivo.
9. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente vasoactivo es epinefrina.
- 30 10. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente vasoactivo es dopamina.
11. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra al paciente a través de una o más vías que consisten en entérica, intravenosa, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.
- 35 12. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la levocetirizina y el montelukast se administran a través de la misma vía.

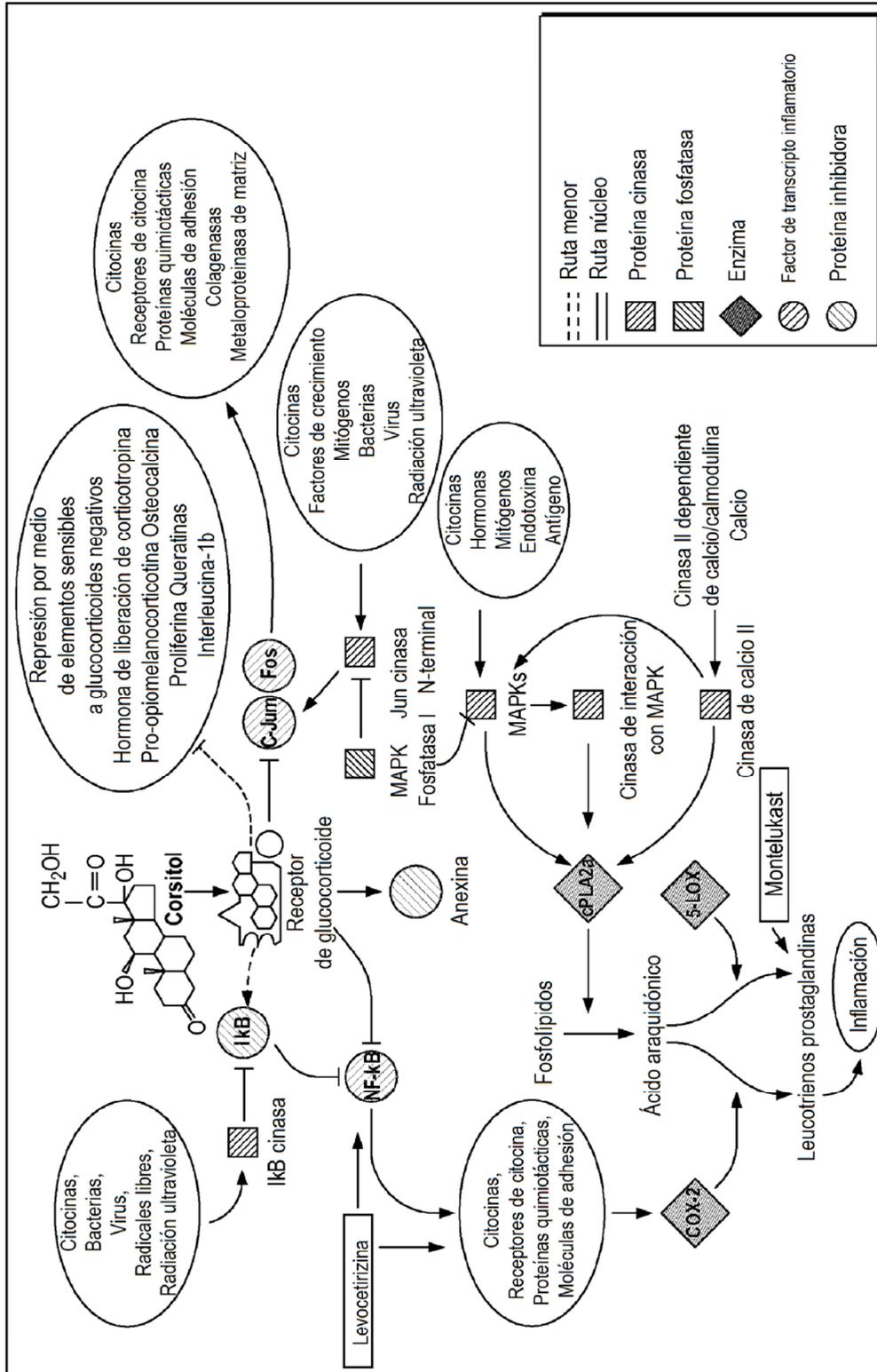


FIG. 1