

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 041**

51 Int. Cl.:

A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014** **E 17195345 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019** **EP 3300734**

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

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361780420 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
27.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MAY, BRUCE, CHANDLER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 745 041 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de levocetirizina y montelukast en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud de patente reclama el beneficio de prioridad para la Solicitud de Patente Provisional N.º 61/780.420, presentada el 13 de marzo de 2013.

10 Antecedentes

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

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

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

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

Sumario

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

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

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

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

En algunas realizaciones, la combinación puede administrarse al paciente por una o más de las vías de administración que consisten en entérica, intravenosa, intraperitoneal, por inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.

20

En algunas realizaciones, la levocetirizina y el montelukast se administran por la misma vía.

Una realización está dirigida a métodos, formulaciones y kits para tratar trastornos autoinmunitarios. Los métodos y formulaciones incluyen, pero sin limitación, métodos y formulaciones para liberar concentraciones eficaces de levocetirizina y montelukast en un paciente que lo necesite. Los métodos y formulaciones pueden comprender elementos de liberación convencional y/o modificada, que proporcionan la administración del fármaco al paciente.

25

En algunas realizaciones, los métodos de 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 medicación 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, tanto como una única formulación o como formulaciones separadas, puede administrarse durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 días para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En varias realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria puede ser púrpura trombocitopénica idiopática o neutropenia autoinmunitaria. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un blíster suministrado para un ciclo de tratamiento de 7 a 10 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones. En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una única formulación, tal como un comprimido bicapa, o como formulaciones separadas, puede administrarse durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más para el tratamiento de la inflamación crónica. En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una única formulación, tal como un comprimido bicapa, o como formulaciones separadas, puede administrarse durante aproximadamente 1 año, 2 años, 3 años o más, para el tratamiento de la inflamación crónica. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un blíster suministrado para un ciclo de tratamiento de 30 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones.

45

Breve descripción de los dibujos

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

50

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

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

Descripción detallada

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

60

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

enfermedad, disminuyendo de este modo la morbilidad y la mortalidad. Esta terapia combinada también puede mejorar la calidad de vida por 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 teoría concreta alguna, la respuesta no mediada por IgE puede estar relacionada, al menos en parte, con el hecho de que tanto la levocetirizina como el montelukast afectan a la migración de eosinófilos, el leucocito que se considera un sello distintivo de la inflamación.

La levocetirizina, un potente antihistamínico H1, actúa principalmente regulando negativamente el receptor H1 en la superficie de mastocitos y basófilos para bloquear la liberación de histamina mediada por IgE que produce 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 los antihistamínicos disponibles en el mercado. La ocupación de los receptores de los antihistamínicos de segunda generación parece correlacionarse con la actividad farmacodinámica en los estudios cutáneos de ronchas y erupciones y con eficacia en los estudios de cámara de exposición a alérgenos. La levocetirizina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y la urticaria idiopática crónica hasta los seis meses de edad.

La levocetirizina se ha establecido objetivamente como el más potente de los cinco antihistamínicos de generación moderna a través de datos de ronchas y erupciones inducidas 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 por el receptor de histamina en un estado inflamado (pH bajo) y una mayor ocupación del receptor a las 24 horas a dosis fisiológicas que la fexofenadina. Los valores correspondientes se muestran en la Tabla I.

TABLA I

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

La levocetirizina disminuye los títulos del rinovirus humano *in vitro* en 2 unidades logarítmicas. Sin quedar ligado a teoría concreta alguna, el mecanismo de acción celular es una reducción propuesta de la activación del complejo de proteína intracelular NF- κ B (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 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 una unidad logarítmica 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 a traumatismos y la fase aguda (inmediata) de la reacción alérgica.

El 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 grasas 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 desde diversas células, entre las que se incluyen mastocitos y eosinófilos. Se unen a los receptores en las vías respiratorias humanas y en otras células proinflamatorias, incluyendo eosinófilos y determinados mielocitoblastos. Los cisteinil leucotrienos se han correlacionado con la fisiopatología del asma y de la rinitis alérgica.

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, tales como CysLT1, 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 eosinófilos y determinados mielocitoblastos. Los leucotrienos también actúan promoviendo el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas y linfocitos T. La

infiltración de eosinófilos es considerada por algunas autoridades una característica distintiva de la inflamación.

Montelukast está aprobado por la FDA en Estados Unidos 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 las puntuaciones del control del asma o de los síntomas del resfriado producidos por la infección experimental por rinovirus. Véase Kloepper KM, et al., Effects of montelukast in patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. *Annals Allergy Asthma Immunology*. 2011; 106: 252-257. A diferencia de la levocetirizina, no se observó disminución en la diseminación vírica en individuos infectados con rinovirus tratados con montelukast y no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas de resfriado notificados 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 producidos por infecciones por resfriado común. Durante la fase de recuperación, el porcentaje de eosinófilos en el esputo estaba elevado en el grupo del 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 las 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 administraba al primer signo de enfermedad del tracto respiratorio superior. 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 estacionario, como el antihistamínico 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 rutinario de pruebas de la 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, que incluyen, pero sin limitación, gripe, asma aguda y el resfriado común. Ambos medicamentos son de la categoría B en el embarazo (Tabla II).

TABLA II

DEFINICIONES DE LA CATEGORÍA EN EL EMBARAZO		
Categoría	Definición	Explicación
A	Generalmente aceptable	Los estudios controlados en mujeres embarazadas no muestran evidencia de riesgo fetal.
B	Puede ser aceptable	Los estudios en animales no muestran riesgo, pero no se dispone de estudios en seres humanos o los estudios en animales mostraron riesgos menores y se realizaron estudios en seres humanos y no mostraron riesgo.
C	Usar con precaución si los beneficios superan a los riesgos	Los estudios en animales muestran riesgo y no se dispone de estudios en seres humanos 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 de riesgo para el feto humano.
X	No usar durante el embarazo	Los riesgos implicados superan a 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.

5

TABLA III

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ESTEROIDES	
Corto plazo	Largo plazo
Mayor propensión a infecciones oportunistas	Glaucoma
Aumento de la tensión arterial	Cataratas
Cambios en el estado de ánimo	Tensión arterial alta
Aumento de glucosa 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
Corto plazo	Largo plazo
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 h; ii) Tiempo corto hasta el nivel estacionario - 40 h; iii) Bajo volumen de distribución (va directamente al receptor diana); iv) Alta ocupación del receptor a las 24 horas ~75 %; v) Mayor afinidad del receptor en el tejido inflamado (pH ácido; hasta 5 veces la de las moléculas de primera generación); vi) Categoría B en 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 antivirales. Los estudios en seres humanos han demostrado que se pueden administrar con seguridad dosis de levocetirizina de hasta 30 mg/día.

El 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 LTD₄ en el receptor CysLT₁; ii) montelukast se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT₁ 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_{máx} 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 LTD₄; viii) en un estudio cruzado controlado con placebo, montelukast inhibió la broncoconstricción en fase temprana debida 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 de la categoría B en 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 otras medicaciones. Como se describe en el presente documento, tanto la levocetirizina como el montelukast administrados por vía oral alcanzan niveles de estado estacionario en dos días para producir rápidamente un efecto antiinflamatorio sinérgico y complementario.

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 polinosis o fiebre del heno, es una inflamación alérgica de las vías respiratorias nasales que se produce cuando un alérgeno tal como el polen o el polvo es inhalado por un individuo con un sistema inmunitario genéticamente susceptible (estimado en >20 por ciento de la población). El alérgeno desencadena la producción de anticuerpos, una inmunoglobulina E (IgE) específica del suero, que a su vez puede unirse a los mastocitos y los basófilos que contienen histamina. Tras la reexposición al antígeno responsable, se libera histamina y produce la picazón, hinchazón y producción de moco que se conocen bien por los

que padecen alergia estacional. Una combinación de montelukast y fexofenadina redujo la congestión nasal tanto de forma subjetiva, utilizando el diario del paciente y las evaluaciones de VAS, como de forma objetiva, usando rinomanometría y examen físico, con significado estadístico en comparación con fexofenadina sola 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 solo para el tratamiento en general. Por ejemplo, en una patología inflamatoria crónica, 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 teoría concreta alguna, un examen detallado de la farmacocinética de la levocetirizina a nivel celular aclara 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. Estas últimas son un grupo homogéneo de inmunoglobulinas, integrinas y selectinas inducibles implicadas en la adhesión de una célula a otra, 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, ocasionando una disminución de los títulos de rinovirus humano en 2 unidades logarítmicas. 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 diseminación vírica da como resultado un beneficio clínico significativo en pacientes infectados con RVH (rinovirus humano).

En 2009 surgió una necesidad clínica no satisfecha con la pandemia de H1N1. El principal fármaco de elección para la gripe, oseltamivir, no parecía reducir las complicaciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la gripe. En relación con los inhibidores de la neuraminidasa, hubo un acortamiento de la enfermedad tan solo de medio a un día, lo que indicó que los inhibidores de neuraminidasa no evitan la infección ni detienen la excreción vírica nasal y, por lo tanto, pueden ser un medio subóptimo para interrumpir la propagación vírica en una pandemia. Además, durante este período, California notificó datos alarmantes sobre la gravedad de la gripe H1N1 en mujeres embarazadas y después del parto, es decir, del 23 de abril al 11 de agosto de 2009, el 22 % de mujeres embarazadas o después del parto necesitaron cuidados intensivos para el tratamiento de H1N1 y el 8 % murió. Clínicamente se demostró que la combinación de levocetirizina más montelukast (éste último añadido para proteger las vías respiratorias inferiores; ambos de la Categoría B en el Embarazo), podría utilizarse de forma segura y eficaz para mejorar/acortar el curso de la gripe.

Sin desear quedar ligado a teoría concreta alguna, 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 el 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. El 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 antivíricas 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 la levocetirizina como del montelukast para inhibir la cantidad/migración de eosinófilos, las que imparten sinergia. Esta sinergia se refleja en resultados clínicos significativamente mejorados en varias patologías inflamatorias agudas y crónicas.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a métodos de tratamiento de la inflamación de todo el árbol respiratorio que incluye, en parte, la nariz y los senos paranasales, conocida 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, menos comúnmente, 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, menos comúnmente, 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, el montelukast y la levocetirizina se toman profilácticamente para evitar que una infección vírica del tracto respiratorio se intensifique hasta una sinusitis bacteriana secundaria aguda, a menudo oportunista, bronquitis y/o neumonía. En algunas realizaciones, el montelukast y la 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.). Algunas 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. Algunas 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 dolencia/enfermedad inflamatoria de la nariz y los senos paranasales que dura doce semanas o más. 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 noviembre de 2006; S20. La poliposis nasal es un subgrupo de rinosinusitis crónica en el que la inflamación de la nariz está asociada con 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 en el meato medio con o sin edema u obstrucción mucosa del meato e imágenes de TC que muestran cambios en la mucosa del complejo osteomeatal 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 antihistamínico o modulador de leucotrienos. El uso de antihistamínicos en pacientes solo con pólipos no se ha estudiado extensamente. Véase Casale M, et. al. Nasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment, an Update. Inflammation & Allergy - Drug Targets 2011, 10, 158-163. El furoato de mometasona monohidrato, un aerosol de esteroides nasal tópico, es el único medicamento aprobado por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de la poliposis nasal. La dosis recomendada es de dos chorros en cada orificio nasal dos veces al día.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina. Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la poliposis nasal con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce el tamaño y/o número de pólipos. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina en ausencia de esteroides, antibióticos o tratamiento quirúrgico. En otras realizaciones, montelukast y levocetirizina se administran junto con antibióticos y/o esteroides y/o tratamiento quirúrgico cuando se considera 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 LA RINOSINUSITIS CRÓNICA
Levocetirizina - Estados Unidos

Adultos:	5 mg/día
Niños: 6-11 años:	2,5 mg/día
Niños: de 6 meses a 5 años	1,25 mg/día
Montelukast - Estados Unidos	
Adultos:	10 mg por vía oral/día
Niños de 6-14 años:	5 mg por vía oral/día
Niños: 6 meses-5 años:	4 mg por vía oral/día

Los pacientes pueden verse al menos trimestralmente en la consulta con revisión endoscópica de la nariz/senos paranasales cuando sea clínicamente adecuado. Se puede realizar una TC antes del tratamiento y de seguimiento de los senos perinasales de 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.

Varias realizaciones se refieren a un método para tratar la rinitis con montelukast y levocetirizina. La rinitis, inflamación

de los conductos nasales, comúnmente está causada por una infección vírica o bacteriana, incluyendo el resfriado común, el último de los cuales está 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 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.

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, el montelukast y la levocetirizina se administran junto con antibióticos y/o esteroides.

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

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

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

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

Levocetirizina - Estados Unidos

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

Montelukast - Estados Unidos

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

Varias realizaciones se refieren al uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar una infección bacteriana. Los ejemplos de infecciones bacterianas que pueden tratarse con una combinación de levocetirizina y montelukast incluyen, pero sin limitación, rinosinusitis bacteriana aguda (ABRS). En algunas realizaciones, la levocetirizina y el montelukast se pueden administrar con un antibiótico como se determina mediante presentación 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 el montelukast se pueden administrar con antibióticos para tratar, por ejemplo, la otitis media aguda con derrame purulento del oído medio. En algunas realizaciones, la levocetirizina y el montelukast se pueden administrar sin antibióticos para tratar el derrame crónico del oído medio, por ejemplo, otitis media crónica. En algunas realizaciones, la levocetirizina y el montelukast pueden administrarse con otras modalidades de tratamiento tales como, pero sin limitación, esteroides y/o agentes antivíricos.

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 el 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, éste último actualmente en investigación en Estados Unidos, mejoraría la respuesta clínica individual y combinada actualmente observada con la administración de medicación oral. El área de concentración plasmática de montelukast IV bajo el perfil de la curva, 7 mg, es comparable a la del comprimido oral aprobado de 10 mg de montelukast. Se ha demostrado que el primero en asmáticos agudos mejora significativamente el VEF1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) a los 10 minutos en comparación con el placebo.

Por consiguiente, la dosificación para la inflamación aguda podría ser diaria como se describió anteriormente de forma individual en la misma configuración, como uno o más comprimidos de doble capa y/o como un blíster que contiene ambas medicaciones para un ciclo de 10 días de terapia. Para una presentación clínica de moderada a grave, el componente de levocetirizina puede administrarse en tiempo cero (5 mg), 12 horas (5 mg) y 24 horas (5 mg), durante

las primeras 24 horas del día, para lograr un nivel de estado estacionario de la molécula en menos de 40 horas. Se han realizado estudios de seguridad de dosificación en seres humanos de levocetirizina de hasta 30 mg/día. La sedación es el principal efecto secundario experimentado a dosis más altas. La investigación independiente ha demostrado que la levocetirizina en solitario se puede dosificar a 20 mg/día para tratar casos graves de urticaria idiopática.

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

Para el asma aguda junto 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 acontecimiento, 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, de 4-10 veces mayor que la población general, de desarrollar un ALE (acontecimiento de tipo alérgico) posterior. Para los pacientes con una enfermedad que pone en riesgo la vida de moderada a grave que requieren antibióticos duales/triples, la combinación puede ser útil para reducir la probabilidad de desarrollar uno o más efectos secundarios de las medicaciones de tratamiento primarias. 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, tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones inducidas por esteroides. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: i) Un diabético grave insulino dependiente con una infección tal como parálisis facial y ii) Paciente con tuberculosis latente. Para los pacientes que toman medicación antiviral para una enfermedad aguda, la combinación se puede utilizar para prevenir complicaciones relacionadas con la medicación o medicaciones, así como las complicaciones asociadas con el propio proceso de la enfermedad. La combinación se puede usar para tratar la enfermedad del suero, con o sin esteroides. Para el pretratamiento de pacientes en inmunoterapia, la combinación puede usarse para prevenir o mejorar el riesgo de una reacción sistémica. Los ejemplos de pacientes de alto riesgo con potencial de desarrollar un acontecimiento sistémico con riesgo para la vida incluyen, pero sin limitación, asmáticos severos, los pacientes con una infección concurrente del tracto respiratorio y los pacientes con antecedentes de una reacción sistémica. Para el tratamiento previo e intratratamiento de los pacientes que reciben quimioterapia, la combinación se puede usar para mejorar los efectos secundarios asociados con la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos. Para pacientes que presentan una reacción transfusional, la combinación se puede usar para limitar los efectos secundarios/acontecimientos potencialmente mortales durante la reacción inicial y en la preparación para cualquier transfusión posterior necesaria.

Como resultará inmediatamente evidente para el experto en la materia, la dosificación útil *in vivo* de levocetirizina y montelukast a administrar y el modo de administración particular variarán dependiendo de la edad, el peso, la afección médica del paciente, la gravedad de la dolencia a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y la especie de mamífero tratada, 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 conseguir el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la materia usando métodos farmacológicos rutinarios. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación menores, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. De manera ventajosa, 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 en 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 - Estados Unidos

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

Montelukast - Estados Unidos

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

Dependiendo de la gravedad del proceso agudo, pueden modificarse las dosis en la Tabla VI. Por ejemplo, la dosis adecuada para la edad para la levocetirizina puede administrarse en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional adecuada 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 estacionario de los dos fármacos se acercará a las 24 horas. El montelukast, como la levocetirizina, se considera una molécula muy segura. El 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, en dosis de hasta 900 mg/día (90 veces la dosis diaria estándar para adultos) a pacientes durante aproximadamente una semana sin acontecimientos 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 patologías inflamatorias crónicas, también se puede administrar una dosis adecuada para la edad de cada medicamento una vez al día.

Trastornos autoinmunitarios

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

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

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

La evidencia directa normalmente implica la transferencia de un anticuerpo de un paciente a un receptor sano. Los ejemplos son la reproducción de la enfermedad pénfigo por inyección de suero de un paciente en la boca de un recién nacido o transferencia de humano a humano de un autoanticuerpo de la migración transplacentaria de la enfermedad, por ejemplo, enfermedad de Graves, miastenia grave y lupus neonatal.

Se puede encontrar evidencia indirecta en patologías tales como: (a) la reproducción de enfermedades en animales a través de inmunización con un antígeno seleccionado, (b) enfermedad de origen natural en animales que se asemeja a su homólogo en humanos y (c) enfermedad creada por la manipulación del sistema inmunitario.

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

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

TABLA VII
LISTA PARCIAL DE ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

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

(continuación)

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

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

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

TABLA VIII
COMPARACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Y AUTOINFLAMATORIAS

Característica distintiva	Enfermedades autoinmunitarias	Enfermedades autoinflamatorias
Rama de inmunidad afectada	Inmunidad adaptativa	Inmunidad innata
Base genética	Trastornos monogénicos y poligénicos de la función inmunitaria adaptativa	Trastornos monogénicos y poligénicos de la función inmunitaria innata
Componente desregulado específico	Desregulación primaria de las respuestas clásicas de linfocitos T dependientes de antígeno, basadas en MHC	Desregulación primaria del procesamiento del sistema inmunitario innato y secreción de citocinas proinflamatorias, IL-1 β , IL-18 y otras
Mecanismos efectores implicados	Contribución secundaria resultante de respuestas inflamatorias	Contribución primaria resultante de respuestas inflamatorias
	Lesión mediada por la activación de subpoblaciones de CD4 (Th1, Th2, Th17 y Treg) junto con otras células efectoras innatas (macrófagos, células mediadoras, células NK a través de la producción de citocinas)	La anomalía patológica en enfermedades autoinflamatorias es un fallo al controlar el procesamiento y secreción de IL-1 β y otras citocinas proinflamatorias en pacientes con estas enfermedades
	Destrucción tisular, mediada directamente por linfocitos T CD8 citotóxicos	
	Producción de autoanticuerpos de linfocitos B dependientes de linfocitos T	
Ejemplos de enfermedades	Enfermedades autoinmunitarias específicas de órganos	Fiebre mediterránea familiar
	(Enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, diabetes tipo 1, enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmunitaria)	Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal
	Enfermedades autoinmunitarias sistémicas	Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (JIA)
Síntomas predominantes	(SLE, RA)	
	Fiebre	Fiebre
	Erupción maculopapular	Erupción por urticaria
	Implicación articular (artritis o artralgiás)	Artritis piógena
	Implicación específica de órgano	Pioderma gangrenoso

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

TABLA IX
CLASIFICACIÓN MOLECULAR/FUNCIONAL PROVISIONAL DE ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Enfermedad	Ejemplo de enfermedad	Gen/(cromosoma)/producto
Tipo 1: Trastornos de activación de IL-1β (inflamasomopatías)		
Intrínseco	Síndrome autoinmunitario familiar inducido por frío (FCAS)	NLRP3/CIAS1 (1q44)
	NOMID/CINCA	
	Muckle Wells	
Extrínseco	FMF	MEFV (16p13.3)/pirina (marenostrina)
	PAPA	PSTPIP1 (15q24-25.1)
	DIRA	ILRN/IL1Ra
	CRMO/SAPHO,	Complejo
	HIDS	MVK (12q24)/mevalonato quinasa
Adquirido o complejo	Gota	Complejo/ácido úrico
	Diabetes mellitus tipo 2	Complejo/hiperglucemia
	Trastornos fibrosantes (silicosis, asbestosis)	Complejo/amianto y sílice
Tipo 2: Trastornos de activación de NF-κB	enfermedad de Crohn	NOD2 (16p12)/NOD2 (CARD15)
	Síndrome Blau	NOD2 (16p12)/NOD2 (CARD15)
	Síndrome autoinmunitario familiar inducido por frío (FCAS2)	NLRP12 (19q13.4)/NLRP12 (NALP12)
Tipo 3: Trastornos de plegamiento de proteínas del sistema inmunitario innato	Síndrome periódico asociado al receptor del TNF	TNFRSF1A (12p13)/TNFR1
	síndrome (TRAPS)	Complejo
	Espondiloartropatías	HLA-B (6p21.3)/HLA-B27
Tipo 4: Trastornos del complemento		ERAP1 (5q15)/ERAP1
	Síndrome urémico hemolítico adquirido (aHUS)	CFH (1q32)/Factor H
		MCP (1q32)/MCP (CD46)
		CFI (4q25)/Factor I
		CFB (6p21.3)/Factor B
	Degeneración macular relacionada con la edad	CFH (1q32)/Factor H
Tipo 5: Trastornos de señalización de citocinas	Querubismo	Proteína 2 de unión a SH3/Proteína 2 de unión a SH3

(continuación)

Enfermedad	Ejemplo de enfermedad	Gen/(cromosoma)/producto
Tipo 6: Activación de macrófagos	Linfocitosis hemofagocítica familiar (HLH)	UNC13D (17q21.1)/Munc13-4
		PRF1 (10q22)/Perforina 1
		STX11 (6q24.2)/Syntaxina 11
		Complejo/virus
	Síndrome de Chediak-Higashi	LYST (1q42.3)/LYST (CHS1)
	Síndrome de Griscelli	RAB27A (15q21.3)/RAB27A
	Síndrome linfoproliferativo ligado a X	SH2D1A (Xq25)/SAP
	Síndrome de Hermansky-Pudlak	HPS1-8/HPS1-8
	HLH secundario	Complejo
	Aterosclerosis	Complejo/colesterol

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

TABLA X

ENFOQUES TERAPEUTICOS PARA LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS	
Alteración de umbrales de inmunomodulación	• Bloqueo de factores coestimuladores • Antagonismo de citocinas inflamatorias o citocinas protectoras • Inhibición de cascadas de señalización por moléculas pequeñas
Modulación de células específicas de antígeno	• Inducción de células reguladoras (liberación intravenosa, subcutánea u oral) • de antígeno) • Alteración en ligandos peptídicos • Formación de complejos de péptidos y complejo principal de histocompatibilidad • moléculas • Desarrollo de vacunas de receptor de linfocitos T • Inducción de tolerancia de linfocitos B • Desviación inmunológica de los linfocitos T auxiliares de tipo 1 a tipo 2
Reconstitución del sistema inmunitario	• Ablación de médula ósea con células madre autólogas • Ablación de médula ósea con células madre de donante • Ablación de médula ósea sin células madre
Ahorro de órganos diana	• Antagonismo del complemento • Antagonismo de quimiocinas • Uso de agentes antiinflamatorios • Inhibición de metaloproteasas de matriz • Inhibición de la óxido nítrico sintasa

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

subyacente.

Neutropenia Autoinmunitaria

5 La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de menos de 1500/ μ l. El recuento absoluto es igual al producto del recuento de glóbulos blancos (GB) x la fracción de células polimorfonucleares combinadas más las formas de banda observadas en el análisis diferencial. Cuanto más bajo es el RAN, mayor es la probabilidad de infección significativa, particularmente por debajo de 1000/ μ l.

10 Existe una coincidencia considerable de los síndromes de neutropenia autoinmunitaria, neutropenia idiopática crónica, neutropenia benigna crónica y neutropenia de la infancia, ya que difieren predominantemente en la edad de presentación y la duración de la neutropenia. La neutropenia asociada con la inmunodeficiencia y la neutropenia neonatal isoimmune se diferencian en que se conoce la fuente del anticuerpo. En esta última enfermedad hay un paso transplacentario de anticuerpos IgG contra antígenos específicos de neutrófilos heredados del padre.

15 La dificultad se basa adicionalmente en el hecho de que la prueba de anticuerpos antineutrófilos no está fácilmente disponible y, si está disponible, tiene una tasa de falsos negativos significativa. Además, las decisiones de tratamiento no se basan en la prueba de anticuerpos antineutrófilos.

20 La terapia se dirige a estabilizar los niveles de neutrófilos a un nivel razonable por encima del intervalo de 1000 RAN, normalmente mediante el uso de esteroides o, en presencia de una infección real o prevista que pone en peligro la vida, mediante la administración de Neupogen® (filgrastim). Neupogen® actúa estimulando la proliferación y diferenciación de granulocitos y macrófagos; sin embargo, se asocia con reacciones graves, tales como ruptura esplénica, SDRA, trombocitopenia, vasculitis cutánea y hemorragia.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria (púrpura trombocitopénica idiopática)

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

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

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

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

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

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

La administración de levocetirizina y montelukast en combinación muestra resultados inesperadamente superiores en
 65 el tratamiento de trastornos autoinmunitarios. El uso combinado de levocetirizina más montelukast ofrece una alternativa novedosa, segura y eficaz incluso para la prednisona de primera línea. La combinación de levocetirizina y

montelukast actúa sinérgicamente dentro de la ruta de los esteroides y sin los efectos secundarios esteroideos asociados. Además, la administración de la combinación de levocetirizina y montelukast también puede tener un efecto sostenido en un paciente; por ejemplo, el recuento de glóbulos blancos de un paciente se puede estabilizar y mantener durante al menos varios meses y posiblemente varios años.

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

En algunas realizaciones, la combinación de levocetirizina y montelukast se puede usar con dosis más bajas de terapias existentes. Por ejemplo, la levocetirizina y el montelukast pueden usarse en pacientes que de otra manera son refractarios a la terapia tradicional para mantener parámetros clínicos seguros, por ejemplo, recuentos de glóbulos blancos, recuentos de plaquetas, aunque con dosis más bajas de esteroides. También se pueden usar para facilitar la disminución gradual de esteroides si así lo exige un acontecimiento clínico significativo tal como la septicemia.

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

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

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

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

Además, la levocetirizina bloquea la IL-8, la proteína de señalización responsable de la quimiotaxis en células diana, principalmente neutrófilos, lo que hace que migren al sitio de la lesión/inflamación. Además de los neutrófilos, hay una amplia gama de otras células, por ejemplo, las 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 que presentan antígenos) y linfocitos T, lo que a su vez aumenta el reclutamiento y la activación celular. Clínicamente, se ha demostrado que montelukast aumenta el VEF1 en un 15 % en un periodo de minutos a horas después de la administración.

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

Como resultará inmediatamente evidente para el experto en la materia, la dosificación útil *in vivo* de levocetirizina y montelukast a administrar y el modo de administración particular variarán dependiendo de la edad, el peso, la afección médica del paciente, la gravedad de la dolencia a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y la especie de mamífero tratada, 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 conseguir el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la materia usando métodos farmacológicos rutinarios. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación menores, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. De manera ventajosa, 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 en dos, tres o cuatro veces al día. No se han observado complicaciones de la dosificación diaria única de la combinación de levocetirizina y montelukast.

Definiciones

La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado, por ejemplo, suficiente para tratar el trastorno autoinmunitario. 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 la levocetirizina y el montelukast para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos contrarrestan cualquier efecto tóxico o perjudicial (por ejemplo, los efectos secundarios) de levocetirizina y montelukast.

"Mejora", "mejoría", "alivio" o similar se refiere, por ejemplo, a una mejora detectable o un cambio detectable consistente con la mejora que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente el 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, o en un intervalo 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 son susceptibles de desarrollar, una enfermedad, afección o síntoma igual o similar, o similares. La mejora de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, por la autoevaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición adecuada, incluyendo, por ejemplo, una evaluación de la calidad de vida, una progresión lenta de una o más enfermedades o afecciones, una gravedad reducida de una o más enfermedades o afecciones, o uno o más ensayos adecuados para el nivel o actividad o actividades de una o más biomoléculas, células, mediante la detección de trastornos respiratorios o inflamatorios en un sujeto, y/o mediante modalidades tales como, aunque no de forma limitativa, 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 más adelante, o de aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después que uno o varios sujetos recibieran 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 aumenta o disminuye de forma detectable. Dicho aumento o disminución se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con levocetirizina y montelukast, donde los sujetos no tratados tienen, o son susceptibles de desarrollar, una enfermedad, afección o síntoma igual o similar, o similares. 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 dos cualesquiera de estos valores. La modulación puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, mediante la autoevaluación del sujeto, mediante la evaluación de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición 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, aunque no de forma limitativa, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de función pulmonar. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar levocetirizina y montelukast a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, en los momentos descritos más adelante, o de aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 3, 6 o 9 meses o más después de que uno o varios sujetos recibieran levocetirizina y montelukast.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia, el inicio o el desarrollo de un trastorno autoinmunitario. La prevención incluye la protección frente a la aparición y la gravedad de infecciones del tracto respiratorio superior y/o inferior.

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

Tal como se usa en el presente documento, "sujeto" incluye organismos que pueden padecer trastornos autoinmunitarios u otro trastorno tratable 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, tales 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.

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

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Caso práctico: Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

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

HEA:

Mujer de 44 años de edad, vista originalmente y tratada en nuestro consultorio en 2011 por epistaxis recurrente secundaria a PTI (púrpura trombocitopénica idiopática) duradera. La epistaxis se trató con el microscopio y cauterización con nitrato de plata.

La historia médica pasada es significativa para la PTI diagnosticada en 2000 tratada con prednisona y el uso periódico de gammaglobulina IV. Su curso clínico se complicó por septicemia y neumonía por estreptococos que requirió hospitalización del 30/06/2004 - 03/07/2004. Este acontecimiento fue subrayado por el desarrollo de insuficiencia aórtica severa. Posteriormente, YS se sometió a una esplenectomía el 07/09/2005 en un intento de estabilizar el recuento bajo de plaquetas de su PTI y prepararla para la cirugía cardíaca. Posteriormente recibió una válvula aórtica mecánica el 18/10/2005. La propia válvula exige la administración diaria de Coumadin® (warfarina), un anticoagulante que requiere un control constante.

Historia social: casada, viviendo en Santa Bárbara.

Religión: Testigo de Jehová

Hábitos:

Alcohol - no

Tabaco - no

Café: una taza/día

Refrescos - no

Café: una taza/día

Té - no

5

Problemas médicos principales:

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

Cirugía:

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

10

Medicaciones en el momento de la visita inicial:

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

Examen físico pertinente:

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

15

Otorrinolaringología:

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

Intervalo de problemas médicos principales: Septicemia neumocócica por estreptococos que requirió hospitalización del 20/02/2012 - 03/03/2012

20

Signos vitales de alta:

T 35,9 ° C / 96,7 ° F Pulso 67 latidos/min TA 105/75 RR 20/minuto

25

Saturación de O2 en aire ambiente 100%

En el momento del alta, tomaba los siguientes medicamentos:

Atovaquona líquida 1500 mg por vía oral, diariamente, #30, para la profilaxis de Pneumocystis carinii
Ambien® (zolpidem) 10 mg por vía oral por la noche, #30, para el insomnio

(continuación)

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

Trayectoria clínica:

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

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

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

- 15 Posteriormente, YS fue vista en nuestro consultorio el 20/03/2012 con un globo nasal en su lugar. El hematólogo/oncólogo ha mantenido dosis altas de esteroides, 60 mg/día de prednisona para estabilizar la médula ósea y el proceso subyacente de la enfermedad después de la septicemia y la hospitalización.

Datos de laboratorio:

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

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

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

- 35 Visión general:

Este caso es un ejemplo clínico de la notable sinergia antiinflamatoria entre dos moléculas extremadamente seguras de Categoría B en el Embarazo: levocetirizina más montelukast para el tratamiento de PTI (púrpura trombocitopénica

idiopática).

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

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

Ejemplo 2

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

Paciente	PB
FDN	13/02/1944
Edad	69

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

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

Historia ocupacional: Informática retirada

Problemas médicos principales:

neutropenia autoinmunitaria

Artritis reumatoide grave

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

Ictus 03/03/2011 que afecta a la pierna derecha

Sinusitis esfenoidal crónica

Diabetes mellitus (inducida por esteroides)

Vasculitis severa Esplenomegalia

Hipotiroidismo en reemplazo Uso de prednisona crónica

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

Hipertensión arterial pulmonar

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

Medicamentos en la presentación 17/01/2011:

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

Complementos:

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

5 Según sea necesario:

Lovenox® (enoxaparina) 200 mg inyectados según sea necesario para aumentar el efecto anticoagulante del Coumadin®

- 10 Neupogen® (filgrastim) para aumentar el recuento de glóbulos blancos cuando el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de mil. Neupogen® estimula la proliferación y diferenciación de granulocitos y macrófagos.

Alergias/Sensibilidad a la medicación:

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

15

Cirugía:

Paratiroidectomía - 1998
Colocación de un filtro de paraguas venoso (VCI - vena cava inferior) 2010

]

Hábitos:

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

Examen físico pertinente:

5 Signos vitales: T 96,5 °F 35,8 °C TA 151/81 Pulso 84 latidos/minuto Frecuencia respiratoria 14/minuto

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

Otorrinolaringología:

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

10

Datos de laboratorio:

26/08/2010	
GB (recuento de glóbulos blancos):	0,5 k/μl <u>bajo</u> (rango normal 4,5-10,5 k/μl)
Recuento absoluto de glóbulos blancos:	140/μl
Evaluación de registros externos:	neutropenia prolongada, actualmente con levofloxacina (antibiótico de quinolona) y nistatina (antifúngico). Neupogen® (filgrastim) iniciado para aumentar el recuento de glóbulos blancos.
31/12/2010	
GB (recuento de glóbulos blancos):	2,7 k/μl <u>bajo</u> (rango normal 4,5-10,5 k/μl)
27/06/2011	
GB (recuento de glóbulos blancos):	2,8 k/μl <u>bajo</u> (rango normal 4,5-10,5 k/μl)
Recuento absoluto de glóbulos blancos:	1,89 k/μl con 35 mg de prednisona
Hg (hemoglobina):	11,6 gm/dl <u>bajo</u> (normal 12,0-16,0)
Hct (hematocrito):	35,9 % <u>bajo</u> (36,0-46,0)
Recuento plaquetario:	230.000/μl
Función renal: Creatinina	0,7 mg/dl (normal 0,5-1,6 mg/dl)
Enzimas hepáticas: ALT (SGPT) AST (SGOT)	48 UI/l elevado (normal 2-45) 24 UI/l (normal 2-50)
Índice de inflamación/infección: PCR (proteína C-reactiva) Tasa de sedimentación (velocidad de sedimentación)	7,88 mg/l <u>elevada</u> (normal 0,07-4,94) 9 mm/hora (normal 0-20)

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

15

Curso clínico/régimen de tratamiento: 28/06/2011: Inicio de levocetirizina y montelukast

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

Debido a la naturaleza de alto riesgo de la cirugía del seno esfenoidal potencial, se discutió una opción médica que consistía en un estudio de seis meses de levocetirizina + montelukast. Los productos, seguridad, la ruta y la ciencia se revisaron en detalle. Posteriormente, comenzó el tratamiento con levocetirizina 5 mg al día más montelukast 10 mg al día el 28/06/2011.

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

Efecto del tratamiento sostenido con levocetirizina más montelukast

La paciente se ha mantenido con levocetirizina más montelukast desde el 28/06/2011. Su recuento de glóbulos blancos se ha estabilizado a los niveles promediados más altos en 10 años. Su recuento total de glóbulos blancos no ha estado por debajo de 2,6 k/μl en ningún momento en los últimos diecinueve meses. Los recuentos recientes fueron 5,5 K/μl, 05/11/2012, 4,5 K/μl, 04/12/2012 y 4,1 K/μl, 22/01/2013. Tanto la prednisona como el metotrexato se redujeron a 20 mg/día y 20 mg/semana, respectivamente, el 23/08/2011, aproximadamente dos meses después del inicio del nuevo protocolo de tratamiento. El 15/12/2011 la prednisona se redujo a 15 mg/día, eliminando así su diabetes mellitus y los medicamentos asociados.

Visión general:

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

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en el tratamiento de un trastorno autoinmunitario, o un síntoma de un trastorno autoinmunitario en un paciente que lo necesita, en donde el trastorno autoinmunitario es artritis reumatoide.
2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se administra al comienzo de los síntomas.
3. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la levocetirizina y el montelukast se administran de una manera secuencial.
4. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la levocetirizina y el montelukast se administran de una manera sustancialmente simultánea.
5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la administración de un principio activo adicional.
6. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el principio activo adicional se selecciona del grupo que consiste en un esteroide, un glucocorticoide, un inmunosupresor, un complemento, un antibacteriano, dapsona, una proteína y un inmunomodulador.
7. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en prednisona o metil-prednisolona.
8. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inmunosupresor es metotrexato.
9. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el complemento se selecciona del grupo que consiste en gluconato ferroso y vitamina C.
10. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la proteína es filgrastim.
11. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inmunomodulador es lenalidomida.
12. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la combinación se administra al paciente mediante una o más de las vías que consisten en entérica, intravenosa, intraperitoneal, por inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.

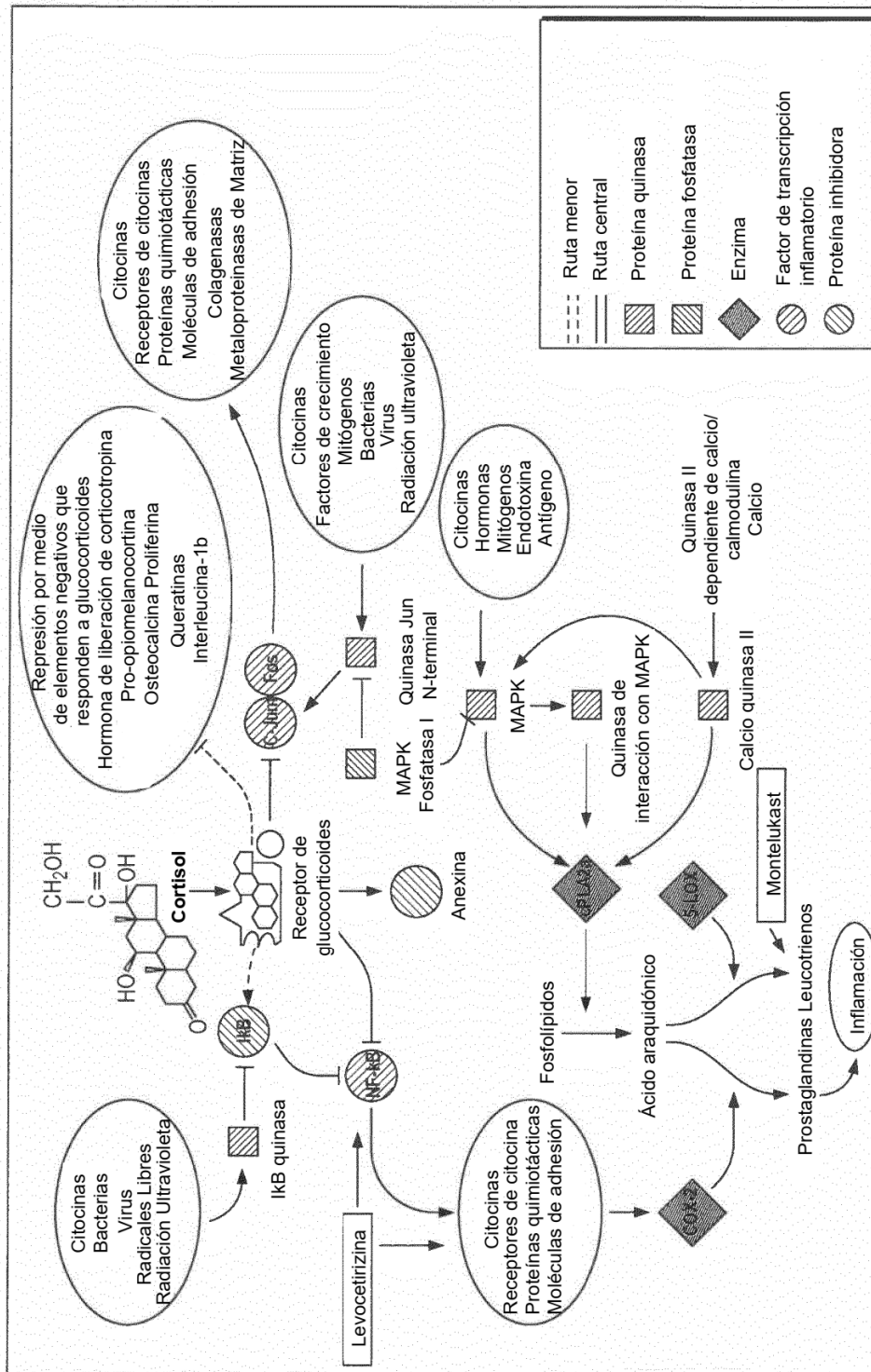


FIG. 1

	13Abr12	06Abr12	06Abr12	03Abr12	30Mar12	28Mar12	26Mar12	26Mar12	24Mar12	23Mar12	22Mar12	22Mar12	22Mar12	20Mar12	19Mar12	18Mar12	16Mar12	09Mar12	207Mar12
	12:45	13:30	13:30	14:30	13:15	13:49	13:28	13:18	15:50	12:00	14:58	14:42	16:00	17:08	20:51	16:20	13:20	14:30	
EKG																			
EKG																			
Resultados de EKG:																			
Componente de Rutina de EKG																			
Hematología																			
Hemograma																			
Recuento de GB	4,4	5,3		*0 3,8	6,6	NOTA: -		8,4	5,2	6,7	5,8		4,9		4,9	5,2	0 3,4	0 3,0	
Hemoglobina	0 9,5	0 9,9		*0 9,8	9,3	NOTA: -		0 9,0	0 8,7	0 8,3	0 8,3		0 9,6		0 9,2	0 9,3	0 8,1	0 7,6	
Hematocrito	0 29,7	0 31,5		0 29,7	28,1	NOTA: -		0 28,0	0 25,9	0 25,0	0 25,3		0 29,1		0 27,9	0 28,2	0 24,9	0 24,2	
Recuento de plaquetas	157	0 133		166	186	NOTA: -		183	0 114	*0 109	*0 72		*0 53		*0 68	0 92	*0 93	0 91	

FIG. 2A

	207Jun12	04Jun12	02Jun12	01Jun12	29May12	25May12	25May12	21May12	18May12	14May12	14May12	11May12	07May12	04May12	30Abr12	27Abr12	23Abr12	20Abr12	17Abr12
	11:07	11:42	07:00	15:00	10:31	15:49	15:41	11:58	14:00	14:25	15:40	15:40	14:02	15:00	11:07	15:50	13:55	12:40	10:18
EKG																			
EKG																			
Resultados de EKG:																			
Componente de Rutina de EKG																			
Hematología																			
Hemograma																			
Recuento de GB				5,3		8,4			0 3,7		0 3,4			4,9	7,0	5,5		6,9	
Hemoglobina				11,4		11,7			11,3		0 10,9			0 10,6	0 10,9	0 10,8		0 10,5	
Hematocrito				33,6		35,2			34,1		0 32,9			0 32,5	33,2	33,5		0 31,2	
Recuento de plaquetas				188		157			0 129		167			0 139	0 121	0 114		0 128	

FIG. 2B

[illegible]

FIG. 2C

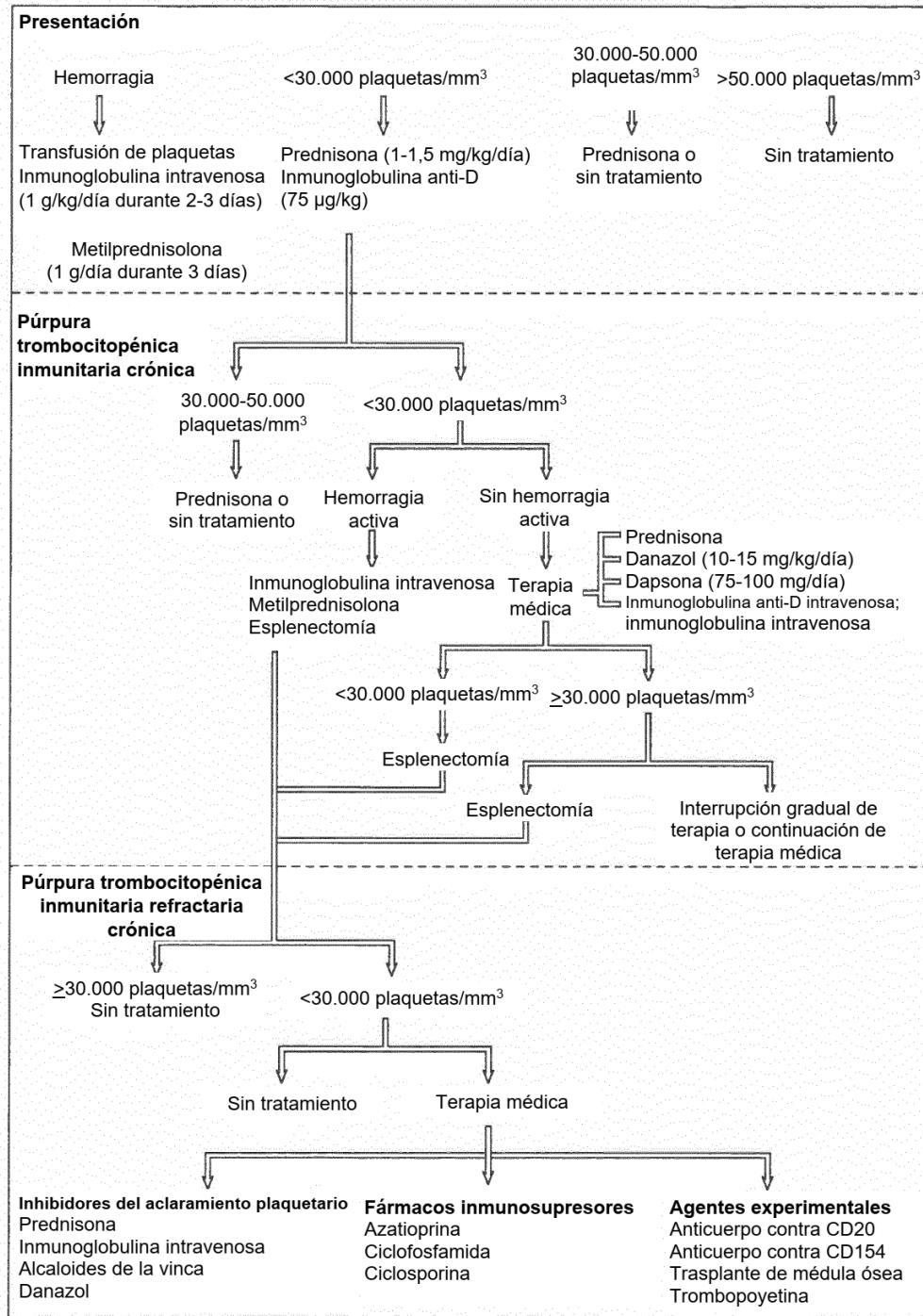


FIG. 3