(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 770 760**

(51) Int. CI.:

A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 17205910 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3308835**

(54) Título: **Uso de levocetirizina y montelukast en el tratamiento de lesiones traumáticas**

(30) Prioridad:

13.03.2013 US 201361780336 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2020

(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

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 lesiones traumáticas

Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. Nº 61/780.336, presentada el 13 de marzo de 2013.

Antecedentes

La lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome disneico agudo (ARDS) se definieron por un panel de expertos en 2011 (una iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos avalada por la Sociedad Torácica Estadounidense y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos) como la Definición de Berlín. Actualmente existen tres etapas: leve, moderada y grave con una mortalidad aumentada asociada y mediana de la duración aumentada de la ventilación mecánica en los supervivientes. Como se muestra por la Definición de Berlín del síndrome disneico agudo (Tabla VII), las categorías de ARDS se basan en parte en el grado de hipoxemia determinado por la relación de PaO2/FiO2, donde PaO2 es la presión parcial del oxígeno en la sangre arterial y FiO2 es la fracción de oxígeno inspirado. El manejo de ARDS incluye el tratamiento de la afección subyacente, ventilación mecánica o no invasiva, terapia de fluido y hemodinámica, tratamiento de la infección oportunista, nutrición y terapia farmacológica. Actualmente, no existe una terapia farmacológica específica para ALI/ARDS. Los agentes que han fracasado en los estudios grandes incluyen, en parte, glucocorticoides, alprostadil, tensioactivo, ketoconazol, N-acetilcisteína, procisteína, lisofilina, y el factor VIIa recombinante de sitio inactivado. Dada la preocupación por el aumento del riesgo de infección nosocomial o polineuropatía por enfermedad crítica, así como por la falta de mejora en la mortalidad, no se recomienda el uso rutinario de glucocorticoides en el ARDS.

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

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

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

Sumario

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones proporcionan métodos de tratamiento de lesión traumática o un síntoma de la lesión traumática en un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast al paciente.

En algunas realizaciones, se desvela un método de tratamiento de lesiones pulmonares y lesiones cerebrales en un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

En una variación, se desvela un método de tratamiento de una lesión pulmonar en un paciente en necesidad. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

En otra variación, se desvela un método de tratamiento de un síntoma de una lesión pulmonar en un paciente que lo necesita. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

En una variación, se desvela un método de tratamiento de una lesión cerebral en un paciente en necesidad. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

En otra variación, se desvela un método de tratamiento de un síntoma de una lesión cerebral en un paciente que lo necesita. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast.

Cualquiera de los métodos descritos anteriormente, o descritos en cualquier parte en el presente documento, puede incluir una o más de las siguientes características.

La combinación de levocetirizina y montelukast se pueden administrar al inicio de los síntomas para cualquiera de los métodos desvelados. En algunos casos, los síntomas podrían preceder a la presentación clínica abierta dependiendo de la naturaleza y el grado del proceso de enfermedad, por días, semanas, meses o incluso años, por ejemplo, cefalea que precede a un accidente cerebrovascular mayor.

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar en el momento del diagnóstico para cualquiera de los métodos desvelados.

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

La combinación de levocetirizina y montelukast se puede administrar en un modo sustancialmente simultáneo para cualquiera de los métodos desvelados.

En algunas realizaciones de los métodos desvelados, se puede administrar un agente activo adicional. Los agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, el amplio espectro de antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antifúngicos, vasopresores, diuréticos, anticoagulantes, medicamentos anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, glucocorticoides, antagonistas del receptor H2, fármacos antiinflamatorios y antineoplásicos, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el antibiótico puede ser vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta-clavulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina, o combinaciones de los mismos.

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

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

Una realización se refiere a formulaciones y kits para tratar lesiones pulmonares o cerebrales agudas. Los métodos y las formulaciones incluyen, pero no se limitan a, métodos y formulaciones para administrar concentraciones eficaces de levocetirizina y montelukast a un paciente en necesidad. Los métodos y las formulaciones pueden comprender elementos de liberación convencional y/o modificada, que proporcionan la administración de fármaco al paciente.

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

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 administración diaria. Alternativamente, cada medicamento se puede administrar por separado (un comprimido de levocetirizina y un comprimido de montelukast por día en la noche). En algunas realizaciones, se puede administrar una combinación de levocetirizina y montelukast, como una sola formulación o como formulaciones separadas, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 días para el tratamiento de lesión pulmonar o cerebral. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un envase alveolado suministrado para un ciclo de terapia de 7 a 10 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones. En algunas realizaciones, se puede administrar una combinación de levocetirizina y montelukast, como una formulación única, tal como un comprimido bicapa, o como formulaciones separadas, durante aproximadamente 15, 20, 30, 60, 90 o más días o más para el tratamiento de una lesión pulmonar o cerebral. Dependiendo de la naturaleza y el alcance de las lesiones, se puede requerir un periodo de tratamiento prolongado para limpiar la sangre de los senos perinasales y/o acortar los tiempos de cicatrización, particularmente en aquellos pacientes sometidos a procedimientos múltiples durante su hospitalización. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un envase alveolado suministrado para un ciclo de terapia de 30 días, con instrucciones que incluyen indicaciones,

instrucciones de administración y precauciones. En algunas realizaciones, la levocetirizina y el montelukast se pueden administrar independientemente por un tubo nasogástrico 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día.

Breve descripción de los dibujos

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

Las **Figuras 2A-B** muestran imágenes radiográficas digitales de TAC de un paciente. La Fig. 2A muestra imágenes de TAC tomadas del tórax de un paciente varón de dieciocho años de edad con traumatismo que presenta lesiones cerebrales, pulmonares, faciales y hepáticas (véase el Ejemplo 1). La Figura 2A muestra una imagen de TAC del tórax del paciente con contraste, día de hospital número 4; treinta y seis horas después de la institución de levocetirizina más montelukast. La imposibilidad de progresar rápidamente en las moléculas antiinflamatorias de acción sinérgica conduce a una broncoscopia para la retirada de un cuerpo extraño retenido (alimento). Posteriormente, el paciente fue extubado con éxito aproximadamente 1,5 días después. La Fig. 2B muestra una imagen de montaje del cerebro del paciente sin contraste, 72 horas después de la lesión y aproximadamente 30 horas después del inicio de levocetirizina más montelukast. El edema cerebral se ha estabilizado. Simultáneamente, ha habido una ligera mejora en el intervalo de las contusiones bilaterales del lóbulo frontal del paciente.

La **Figura 3** muestra una imagen de radiografía del tórax tomada del paciente, día de hospital Nº 8 y 5,5 días con terapia combinada. Las opacidades bibasilares se han resuelto casi por completo (véase el Ejemplo 1).

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

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

La **Figura 6** muestra un diagrama de la escala de coma de Glasgow (GCS). El GCS varía desde 3-15 y es una herramienta de evaluación usada por el personal médico de emergencia para proporcionar objetivamente un grado de conciencia.

La **Figura 7** muestra un diagrama que compara los efectos del montelukast intravenoso y oral en la función de las vías respiratorias.

Descripción detallada

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las presentes realizaciones se refieren a la combinación de levocetirizina y montelukast para su uso en el tratamiento de una lesión traumática o un síntoma de lesión traumática. Además, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura conjuntamente con muchos protocolos de tratamiento existentes.

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

La levocetirizina, un potente antihistamínico H1, actúa principalmente regulando por disminución el receptor de H1 en la superficie de mastocitos y basófilos para bloquear la liberación de histamina mediada por IgE que causa los síntomas cardinales de la rinitis alérgica: estornudos, rinorrea, congestión nasal, comezón en el paladar, y ojos rojos con picazón y llorosos. La levocetirizina ofrece un tiempo corto hasta el nivel plasmático máximo, 0,9 horas, un tiempo corto hasta el nivel de estado estacionario, 40 horas, un bajo volumen de distribución, 0,4 l/kg, y una afinidad mejorada del receptor de 5x sobre la mepiramina de primera generación en un pH ácido (muchos estados de enfermedad inflamatoria aguda 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 comercialmente disponibles. La ocupación de los receptores de los antihistamínicos de segunda generación parece correlacionarse con la actividad farmacodinámica en los estudios cutáneos de ronchas y brotes y con eficacia en los estudios de cámara de exposición a alérgenos. La levocetirizina está autorizada en los Estados Unidos para el tratamiento de rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica hasta los seis meses de edad.

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

TABLA I

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

La levocetirizina disminuye los títulos de rinovirus humano *in vitro* en log 2. Sin quedar ligado a una teoría particular, el mecanismo de acción celular es una reducción propuesta de la activación del complejo de proteína intracelular NF-kB (factor nuclear kappa B) que a su vez es responsable de la reducción de I-CAM-1. I-CAM-1, una proteína transmembranaria, 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 de 30-50 % de los casos de 'resfriado común'. Se ha determinado independientemente que una reducción de un logaritmo en títulos virales se correlaciona con síntomas mejorados. Además, se ha mostrado que la levocetirizina disminuye la migración de eosinófilos y disminuye los mediadores inflamatorios, IL-4, IL-6, e IL-8. IL-6, una proteína de señalización, regula en parte: la fiebre, la respuesta del cuerpo al traumatismo, y la fase aguda (inmediata) de la reacción alérgica.

Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, actúa uniéndose con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT1 para inhibir las acciones fisiológicas del leucotrieno LTD4. Los leucotrienos son moléculas de señalización de grasa cuyos efectos incluyen edema de las vías respiratorias, contracción del músculo liso y alteración de la actividad celular asociada con el proceso inflamatorio. La producción en exceso de leucotrienos es una causa importante de inflamación en el asma y la rinitis alérgica. Los cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4, LDE4) son productos del metabolismo del ácido araquidónico. Estos leucotrienos se liberan de diversas células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Se unen a los receptores en las vías respiratorias humanas y en otras células proinflamatorias, incluyendo los eosinófilos y ciertas células madre mieloides. Los cisteinil leucotrienos se han correlacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica.

El leucotrieno 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 $CysLT_1$, 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 en el cuerpo, particularmente los eosinófilos y ciertas células madre mieloides. Los leucotrienos también funcionan para promover el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas y linfocitos T. La infiltración de eosinófilos es considerada por algunas autoridades como un sello distintivo de la inflamación.

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

120:526-29; Bacharier, L.B., et al., Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 122:1127-35.

Montelukast alcanza un nivel de estado 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 una monitorización rutinaria de las pruebas de función hepática. No existen interacciones medicamentosas con warfarina, teofilina, digoxina, terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona.

Las dos moléculas son seguras, es decir, están autorizadas por la FDA en los Estados Unidos para trastornos alérgicos hasta la edad de seis meses. Se pueden administrar principalmente o conjuntamente con muchos de los protocolos terapéuticos existentes para el tratamiento de la inflamación, incluyendo, pero no se limitan a, gripe, asma aguda y resfriado común. Ambos medicamentos son de la categoría B para el embarazo (Tabla II).

TABLA II

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

El tratamiento existente de la inflamación se centra en la afección subyacente y la naturaleza de la presentación. Comúnmente se 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 en realidad 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 recetados para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Incluso en pacientes que no toman estos "anticoagulantes" tradicionales, el riesgo de epistaxis espontánea de aerosoles de esteroides nasales es 4-22 %. El riesgo de epistaxis depende del medicamento. La epistaxis es una consideración significativa en muchos pacientes de 55 años o más.

TABLA III

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ESTEROIDES	
Corto plazo	Largo plazo
Elevada tendencia a infección oportunista	Glaucoma
Aumento de la presión arterial	Cataratas
Cambios en el estado de ánimo	Presión arterial alta
Aumento de azúcar en la sangre	Enfermedad cardíaca
Aumento de la presión intraocular	Diabetes mellitus
Retención de líquidos	Obesidad
Aumento de peso	Reflujo ácido/GERD
Riesgo elevado de insuficiencia cardíaca congestiva	Osteoporosis
Enrojecimiento	Miopatía
Aumento del apetito	Elevada tendencia a infección oportunista
Insomnio	Síndrome de Cushing

La dosificación diaria típica para levocetirizina es 5 mg para adultos, y la levocetirizina presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) Tiempo corto para alcanzar los niveles plasmáticos máximos - 0,9 horas; ii) tiempo corto para el nivel de estado estacionario - 40 horas; iii) bajo volumen de distribución (va directamente al receptor diana); iv) alta ocupación del receptor a las 24 horas ~ 75 %; v) aumento de la afinidad del receptor en el tejido inflamado (pH ácido, hasta 5x el de las moléculas de primera generación); vi) categoría B para el embarazo; vii) autorizado por la FDA hasta seis meses para otros estados de enfermedad, es decir, rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática

crónica; viii) propiedades antiinflamatorias; y ix) propiedades antivíricas. Los estudios en seres humanos han mostrado que se pueden administrar con seguridad dosis de levocetirizina de hasta 30 mg/día.

Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, actúa simultáneamente para proteger el árbol respiratorio, así como para bloquear mediadores en la cascada inflamatoria. La dosificación diaria típica de montelukast es de 10 mg para adultos, y montelukast presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) montelukast es un antagonista selectivo del receptor, que inhibe la acción fisiológica de LTD_4 en el receptor $CysLT_1$; ii) montelukast se une con alta afinidad y selectividad al receptor $CysLT_1$ 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 de tan solo 5 mg en adultos provocan un bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD_4; viii) en un estudio cruzado controlado con placebo, montelukast inhibió la broncoconstricción en fase temprana debido a la exposición al antígeno en 75 %; ix) montelukast está autorizado por la FDA hasta los seis meses de edad; y x) montelukast no tiene interacciones medicamentosas con warfarina, teofilina, digoxina, terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona. Montelukast se ha administrado a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, y hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana sin experiencias adversas clínicamente importantes.

Por consiguiente, tanto la levocetirizina como el montelukast son categoría B para el embarazo en Estados Unidos y están autorizados por la FDA en los Estados Unidos hasta los seis meses de edad para otros procesos de enfermedad. Además, ambos fármacos solamente tienen una dosis diaria, y no es necesaria la monitorización rutinaria de la sangre para la mayoría de las situaciones clínicas. Además, ambos fármacos presentan interacciones mínimas clínicamente relevantes con otros medicamentos. Como se describe en el presente documento, tanto la levocetirizina como el montelukast [administrados por vía oral] alcanzan niveles de estado 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 ocurre cuando un alérgeno tal como el polen o el polvo es inhalado por un individuo con un sistema inmunitario genéticamente susceptible (estimado en más de 20 por ciento de la población). El alérgeno desencadena la producción de anticuerpos, una inmunoglobulina E (IgE) específica del suero, que a su vez se puede unir a los mastocitos y los basófilos que contienen histamina. Tras la reexposición al antígeno responsable, se libera histamina causando picor, hinchazón y producción de moco que son bien conocidos por los enfermos de alergia estacional. Una combinación de montelukast y fexofenadina redujo la congestión nasal tanto subjetivamente, usando diario del paciente y las evaluaciones de VAS, como objetivamente, usando rinomanometría y examen físico, con significación estadística 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 solamente para el tratamiento en general. Por ejemplo, en un estado de enfermedad inflamatoria crónica, la urticaria idiopática crónica, montelukast no pareció ofrecer una ventaja sobre el antihistamínico de segunda generación desloratadina. Véase DiLorenzo G, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004;114-:619-25. Además, la FDA autorizó en abril de 2008 la combinación de loratadina, también un antihistamínico de segunda generación, y montelukast para el tratamiento de rinitis alérgica y asma, y no halló ningún beneficio de una píldora combinada.

En este caso, los presentes inventores describen los efectos sinérgicos inesperados de combinar levocetirizina y montelukast. Sin desear quedar ligado a una teoría particular, un examen detallado de la farmacocinética de levocetirizina a nivel celular ilumina las propiedades inflamatorias únicas que se extienden más allá de la liberación de histamina mediada por IgE. La levocetirizina presenta un bajo volumen de distribución (0,4 l/kg), tiempo de disolución prolongado del receptor de H1 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 confieren un efecto inflamatorio regulando por disminución IL-4, IL-6, IL-8, así como las moléculas de adhesión celular. Éstas últimas son un grupo homogéneo de inmunoglobulinas, integrinas y selectinas inducibles implicadas en la adhesión de célula a célula, el reclutamiento celular, la localización y la cicatrización. Además, se ha mostrado que la levocetirizina *in vivo* disminuye la expresión de ICAM-1, IL-6, IL-8, TLR3 y la activación de NF-kappa B, dando como resultado una disminución de los títulos de rinovirus humano en log-2. Muchos serotipos de rinovirus comparten el mismo receptor celular que identifica ICAM-1 como el portal de entrada a la célula. La levocetirizina inhibe la expresión de ICAM-1 inducida por rinovirus y de citocinas y la replicación viral en las células epiteliales en las vías respiratorias. Una reducción logarítmica en la eliminación viral da como resultado un beneficio clínico significativo en pacientes infectados con HRV (rinovirus humano).

Una necesidad clínica no satisfecha surgió en 2009 con la pandemia de H1N1. El principal fármaco de elección para la gripe, oseltamivir, no pareció reducir las complicaciones de las vías respiratorias inferiores relacionadas con la gripe. Para los inhibidores de la neuraminidasa, hubo un acortamiento de la enfermedad en solo entre medio y un

día, que indicó que los inhibidores de neuraminidasa no previenen la infección ni detienen la excreción viral nasal, y por lo tanto, pueden ser un medio subóptimo de interrumpir la diseminación viral en una pandemia. Además, durante este periodo, California notificó datos alarmantes sobre la gravedad de la gripe H1N1 en mujeres embarazadas y posparto, es decir, del 23 de abril al 11 de agosto de 2009, el 22 % de las mujeres embarazadas o en posparto necesitaron cuidados intensivos para el tratamiento de H1N1 y el 8 % murió. Clínicamente se demostró que la combinación de levocetirizina más montelukast (este último añadido para proteger las vías respiratorias inferiores, ambos de la categoría B para el embarazo) se podría usar de forma segura y eficaz para mejorar/acortar el transcurso de la gripe.

Sin desear quedar ligado a una teoría particular, el modelo de esteroides sugiere que la levocetirizina actúa en una capacidad no mediada por IgE a nivel de NF-kB (véase la Figura 1), mientras que montelukast actúa en el receptor CysLT1 para inhibir las acciones fisiológicas de LTD4. Se sabe que ambas moléculas reducen la cantidad de eosinófilos o su migración al sitio de la inflamación. Montelukast, además, también disminuye el reclutamiento de células dendríticas y linfocitos T.

Las acciones de levocetirizina más montelukast superan los mecanismos fisiológicos individuales de cada uno, mucho más allá del tratamiento de rinitis alérgica y asma. Al menos en parte, son las propiedades antivirales y antiinflamatorias de la levocetirizina frente al factor nuclear kB; la inhibición de las acciones de LTD4 por montelukast, subrayada por la capacidad tanto de la levocetirizina como de montelukast de inhibir la cantidad/migración de eosinófilos, que confieren sinergia. Esta sinergia se refleja en resultados clínicos significativamente mejorados en varios estados de enfermedad inflamatoria aguda y crónica.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a métodos de tratamiento de la inflamación de todo el árbol respiratorio, incluyendo en parte, la nariz y los senos paranasales conocidos como rinosinusitis con montelukast y levocetirizina. La rinosinusitis considerada en una línea de tiempo puede ser aguda, con una duración de menos de seis semanas (generalmente 4-6 semanas), subaguda, que tiene una duración de seis a doce semanas, o crónica, que tiene una duración de más de o igual a doce semanas. La rinosinusitis aguda puede precipitarse por múltiples factores, que no se limita a irritación química, traumatismo, rinitis alérgica o una infección anterior de las vías respiratorias superiores, que pueden ser de origen bacteriano, viral, o con menos frecuencia, de origen fúngico. Los agentes causales más comunes de la sinusitis aguda de origen bacteriano son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus,* otras especies de estreptococos, bacterias anaerobias y, con menos frecuencia, bacterias Gram-negativas. La sinusitis bacteriana tiende a ser más persistente que la rinosinusitis viral, 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 viral o bacteriana con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, montelukast y levocetirizina se toman profilácticamente para prevenir que una infección viral de las vías respiratorias se intensifique a una sinusitis bacteriana secundaria aguda, frecuentemente oportunista, bronquitis y/o neumonía. En algunas realizaciones, montelukast y levocetirizina se administran inmediatamente, una hora, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días y/o 30 días después de la exposición a los patógenos (virus, bacterias, hongos, etc.). Varias realizaciones se refieren al tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas de la gripe con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración de la gripe. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la gravedad de los síntomas de la gripe. Varias realizaciones se refieren al tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas del resfriado común con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración del resfriado. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la gravedad de los síntomas del resfriado.

La rinosinusitis crónica es una afección/enfermedad inflamatoria de la nariz y los senos paranasales que dura más de o doce semanas. Los síntomas incluyen, en parte, cualquier combinación de congestión nasal, dolor facial, dolor de cabeza, tos, un aumento en los síntomas de asma, malestar, secreción, sensación de opresión facial, mareos y/o dolor en los dientes. La rinosinusitis se puede clasificar en general en cuatro categorías: (1) rinosinusitis bacteriana aguda (ABRS), (2) rinosinusitis crónica sin poliposis nasal (CRSsNP), (3) sinusitis crónica con poliposis nasal (CRSwNP) y (4) rinosinusitis fúngica alérgica (AFRS). Véase Meltzer, EO. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2006 November; S20. La poliposis nasal es un subgrupo de rinosinusitis crónica en la que la inflamación de la nariz se asocia con dos o más de los siguientes signos y síntomas: obstrucción o congestión nasal, secreción nasal, hiposmia o anosmia, dolor facial o sensación de presión, evidencia endoscópica de pólipos o secreción mucopurulenta del meato medio con o sin edema u obstrucción de la mucosa del meato e imágenes de TAC que muestran cambios en la mucosa del complejo osteomatal o de los senos paranasales. Véanse 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 implica frecuentemente cirugía endoscópica sinusal funcional, antibióticos, esteroides

tópicos y sistémicos y, en mucha menor medida, un modulador de antihistamínicos o leucotrienos. El uso de antihistamínicos en pacientes con solo pólipos no ha sido ampliamente estudiado. Véase Casale M, et al. Nasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment, an Update. Inflammation & Allergy - Drug Targets 2011, 10, 158-163. El furoato de mometasona monohidratado, un aerosol de esteroides nasal tópico, es el único medicamento autorizado por la FDA en los Estados Unidos para el tratamiento de poliposis nasal. La dosis recomendada es de dos chorros en cada orificio nasal dos veces al día.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina. Varias realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la poliposis nasal con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce el tamaño y/o el 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 conjuntamente con antibióticos y/o esteroides y/o tratamiento quirúrgico según se considere clínicamente aplicable. El protocolo de tratamiento de la rinosinusitis crónica con o sin otras modalidades de tratamiento es como se muestra en la Tabla IV:

TABLA IV
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA RINOSINUSITIS CRÓNICA

Levocetirizina – EE. UU.	
Adultos:	5 mg / día
Niños: 6-11 años de edad:	2,5 mg /día
Niños: 6 meses a 5 años	1,25 mg / día
Montelukast - EE. UU.	
Adultos:	10 mg por vía oral /día
Niños: 6-14 años de edad:	5 mg por vía oral/día
Niños: 6 meses - 5 años de edad:	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 apropiado. Se puede realizar un TAC de pretratamiento y seguimiento de los senos perinasales a los 6 meses a un año después del inicio de la terapia para proporcionar datos objetivos a los que se pueda adaptar la terapia médica existente.

Varias realizaciones se refieren a un método de tratamiento de rinitis con montelukast y levocetirizina. La rinitis, inflamación de las fosas nasales, es comúnmente causada por una infección viral o bacteriana, incluyendo el resfriado común, el último de los cuales es causado principalmente por rinovirus y coronavirus. Véase Eccles R. Understanding the Symptoms of the Common Cold and Influenza. Lancet Infectious Diseases 2005; 5(11): 718-725. La rinitis se clasifica como: (i) rinitis infecciosa; (ii) rinitis no alérgica; y (iii) rinitis alérgica. Varias realizaciones se refieren a un método de tratamiento de la rinitis infecciosa con montelukast y levocetirizina. Algunas realizaciones se refieren a un método de tratamiento de la rinitis no alérgica con montelukast y levocetirizina. Algunas realizaciones se refieren a un método de tratamiento de 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, montelukast y levocetirizina se administran conjuntamente con antibióticos y/o esteroides.

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

Varias realizaciones se refieren a un método de tratamiento de inflamación combinada mediada por IgE y no mediada por IgE con montelukast y levocetirizina.

La Tabla V muestra las directrices nacionales de EE. UU. existentes para dosificaciones en el tratamiento de trastornos alérgicos.

TABLA V
DIRECTRICES PARA DOSIFICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS ALÉRGICOS

Levocetirizina - EE. UU.	
Adultos:	5 mg / día
Niños: 6-11 años de edad:	2,5 mg /día
Niños: 6 meses A 5 años	1,25 mg / día
Montelukast - EE. UU.	
Adultos:	10 mg por vía oral /día
Niños: 6-14 años de edad	5 mg por vía oral/día
Niños: 6 meses - 5 años de edad:	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 se pueden tratar con una combinación de levocetirizina y montelukast incluyen, pero no se limitan a, rinosinusitis bacteriana aguda (ABRS). En algunas realizaciones, la levocetirizina y montelukast se pueden administrar con un antibiótico como se determina por presentación local.

Varias realizaciones se refieren al uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar 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, se pueden administrar levocetirizina y montelukast con antibióticos para tratar, por ejemplo, otitis media aguda con derrame purulento del oído medio. En algunas realizaciones, se pueden administrar levocetirizina y montelukast sin antibióticos para tratar el derrame crónico del oído medio, por ejemplo, otitis media crónica. En algunas realizaciones, se pueden administrar levocetirizina y montelukast con otras modalidades de tratamiento tales como, pero no se limitan a, esteroides y/o agentes antivirales.

Varias realizaciones se refieren al uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar rinosinusitis fúngica alérgica (AFRS). En algunas realizaciones, se pueden administrar levocetirizina y montelukast con otras modalidades de tratamiento tales como, pero no se limitan a, esteroides y/o un agente antifúngico.

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

Por consiguiente, la dosificación para inflamación aguda podría ser diaria como se describió anteriormente de forma individual en la misma configuración, como un comprimido o comprimidos de doble capa, y/o como un envase alveolado que contiene ambos medicamentos para un ciclo de terapia de 10 días. Para una presentación clínica de moderada a grave, el componente de levocetirizina se puede administrar en un tiempo cero (5 mg), 12 horas (5 mg) y 24 horas (5 mg), durante las primeras 24 horas del día, para lograr un nivel de estado estacionario de la molécula en menos de 40 horas. Se han realizado estudios de seguridad de dosificación en seres humanos de levocetirizina a hasta 30 mg/día. La sedación es el principal efecto secundario experimentado a dosis más altas. La investigación independiente ha demostrado que la levocetirizina sola 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 no se limitan a, 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 de las vías respiratorias inferiores, 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 de las vías respiratorias superiores, no limitadas a rinovirus, la combinación puede ser útil para limitar la propia infección, y/o para prevenir o reducir el posible desarrollo de sinusitis secundaria, bronquitis y neumonía. La combinación puede ser útil para el tratamiento del virus de Epstein-Barr, particularmente, pero no se limita a los pacientes con afectación respiratoria.

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

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

TABLA VI
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA INFLAMACIÓN AGUDA NO LIMITADO A GRIPE Y EL RESFRIADO COMÚN

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

Dependiendo de la gravedad del proceso agudo, se pueden modificar las dosis en la Tabla VI. Por ejemplo, la dosis apropiada para la edad para la levocetirizina se puede administrar en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional apropiada para la edad a las 12 horas. Para proteger las vías respiratorias inferiores, particularmente frente a la bronquitis/neumonía, se puede administrar una dosis de montelukast en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional apropiada de montelukast a las 12 horas. De esta manera, el nivel de estado estacionario de los dos fármacos se acercará a las 24 horas. Montelukast, como la levocetirizina, se considera una molécula muy segura. Montelukast se ha administrado en dosis de hasta 200 mg/día (20x la dosis diaria estándar para adultos) a pacientes adultos durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, hasta 900 mg/día (90x 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 respectivos estados de enfermedad. 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 estados de enfermedad inflamatoria crónica, también se puede administrar una dosis apropiada para la edad una vez al día de cada medicamento.

Lesiones cerebrales

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

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

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

a 8 a las 6 horas muere, y el 90 % de los pacientes con una puntuación GCS menor de o igual a 8 están en coma.

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

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

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

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

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

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

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

Ventajosamente, se puede evitar el uso de esteroides. Como se analiza adicionalmente en el Ejemplo 1, la

combinación de levocetirizina y montelukast también puede potenciar la respuesta clínica del paciente (tiempo de curación acortado) después de la adición de la combinación de levocetirizina y montelukast a un protocolo de traumatismo cerebral agudo. Por lo tanto, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura junto con muchos protocolos de tratamiento existentes (por ejemplo, lesión cerebral aguda, lesión pulmonar aguda, accidente cerebrovascular agudo, meningitis, neumonía, septicemia). Por ejemplo, se pueden administrar antibióticos típicos a un paciente junto con levocetirizina y montelukast; dichos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta-clavulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina, o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales también incluyen, pero no se limitan a, el amplio espectro de antibióticos, antivirales, antiparasitarios y antifúngicos. Además, dados los excelentes perfiles de seguridad tanto de la levocetirizina como del montelukast, la combinación se puede administrar con muchas clases comunes de medicamentos usados en un entorno de cuidados intensivos, hospitalario o ambulatorio, incluyendo, pero no se limitan a, vasopresores, diuréticos, anticoagulantes, medicamentos anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, glucocorticoides (si es necesario), antagonistas del receptor H2, agentes antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos antineoplásicos. Existen muy pocos medicamentos para cuidados intensivos/críticos que plantearían un problema de tratamiento importante (por ejemplo, una interacción farmacológica significativa) diferentes de un ajuste de la dosis para permitir la insuficiencia hepática o renal subyacente.

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

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

Lesiones pulmonares

Se definieron la lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome disneico agudo (ARDS) por un panel de expertos en 2011 (una iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos avalada por la Sociedad Torácica Estadounidense y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos) como la Definición de Berlín. Actualmente hay tres etapas: leve, moderada y grave con un aumento asociado de la mortalidad (27 %, IC al 95 %, 24 %-30%, 32 %, IC al 95 %, 29 %-34 % y 45 %; IC al 95 %, 42 %-48 %, respectivamente, P < 0,001) y aumento de la mediana de la duración de la ventilación mecánica en los supervivientes (5 días; intercuartil [IQR], 2-11, 7 días; IQR, 4-14; y 9 días; IQR, 5-17, respectivamente; P < 0,001). La definición se evaluó empíricamente usando el metanálisis a nivel de paciente de 4188 pacientes con ARDS de 4 conjuntos de datos clínicos multicéntricos y 269 pacientes con ARDS de 3 conjuntos de datos de un solo centro que contenían información fisiológica. Las categorías de ARDS se basan en el grado de hipoxemia determinado por la relación de PaO2/FiO2, donde PaO2 es la presión parcial del oxígeno en la sangre arterial y FiO2 es la fracción de oxígeno inspirado. En particular, la categorización es del siguiente modo: (1) ARDS leve: 200 mm Hg < PaO2/FiO2 y menor de o igual a 300 mm Hg; (2) ARDS moderada: 100 mm Hg <PaO2/FiO2 y menor de o igual a <200 mm Hg; y (3) ARDS grave: PaO2/FiO2 es menor de o igual a 100 mm Hg. La Tabla VII muestra la definición completa de Berlín del síndrome disneico agudo.

TABLA VII

DEFINICION DE BERLIN DEL SINDROME DISNEICO AGUDO

	Síndrome disneico agudo
Momento	En 1 semana de una lesión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran
Imagen de tórax[a]	Opacidades bilaterales: no completamente explicadas por derrames, colapso lobular/pulmonar o nódulos
Origen del edema	Fallo respiratorio no explicado completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografia) para excluir el edema hidrostático si no hay presente ningún factor de riesgo

(continuación)

	Síndrome disneico agudo
Oxigenación [b]	
Leve	200 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 300 mm Hg con PEEP o CPAP ≥5 cm H_2O[c]
Moderada	100 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 200 mm Hg con PEEP ≥5 cm H_2O
Grave	PaO_2/FIO_2 ≤ 100 mm Hg con PEEP ≥5 cm H_2O

Abreviaturas: CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; FIO_2, fracción de oxígeno inspirado; PaO_2, presión parcial de oxígeno arterial; PEEP, presión positiva al final de la espiración.
[a] Radiografía de tórax o tomografía computarizada.
[b] Si altitud es superior a 1000 m, the el factor de corrección se debe calcular del siguiente modo: [PaO_2/FIO_2×(presión barométrica/ 760)].
[c] Se puede administrar de forma no invasiva en el grupo de síndrome disneico agudo leve.

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

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

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

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

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

TABLA VIII

MANEJO DE PACIENTES CON ARDS	
Calcular el peso corporal pronosticado (PBW)	• Hombres: PBW (kg) = 50 + 2,3[(altura en pulgadas) - 60] o 50 + 0,91[(altura en cm) - 152,4]. • Mujeres: IBW (kg) = 45,5 + 2,3[(altura en pulgadas) - 60] o 45,5 + 0,91[(altura en cm) - 152,4].
Modo respirador	Ayuda/control del volumen hasta la retirada.
Volumen corriente (V_T)	• V_T inicial: 6 ml/kg de peso corporal pronosticado. • Medir la presión de la meseta inspiratoria (Pplat, pausa inspiratoria de 0,5 segundos) cada 4 horas Y después de cada cambio en PEEP o V_T. ◦ Si Pplat > 30 cm H_2O, disminuir V_T hasta 5 o hasta 4 ml/kg. ◦ Si Pplat < 25 cm H_2O y V_T < 6 ml/kg PBW, aumentar V_T en 1 ml/kg PBW.
Frecuencia respiratoria (RR)	• Con el cambio inicial en V_T, ajustar la RR para mantener ventilación mínima. • Hacer ajustes posteriores a RR para mantener el pH 7,30-7,45, pero no exceder RR = 35/min, y no aumentar la velocidad establecida si $PaCO_2$ < 25 mm Hg.
Relación I:E	Intervalo aceptable = 1 : 1 a 1 : 3 (sin relación inversa).

(continuación)

MANEJO DE PACIENTES CON ARDS									
FIO_2, presión espiratoria final positiva (PEEP), y oxigenación arterial	Mantienen PaO_2 = 55-80 mm Hg o SpO_2 = 88 %-95 % usando las siguientes combinaciones de PEEP/FIO_2:								
	FIO_2	0,3-0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
	PEEP	5-8	8-14	8-16	10-20	10-20	14-22	16-22	18-25
Manejo de la acidosis	• Si pH < 7,30, aumentar RR hasta que pH ≥ 7,30 o RR = 35/min. • Si pH permanece < 7,30 con RR = 35, considerar infusión de bicarbonato. • Si pH < 7,15, se pueden aumentar V_T (Pplat puede exceder 30 cm H_2O).								
Manejo de alcalosis	Si pH > 7,45 y el paciente no activa el respirador, disminuir la RR establecida pero no por debajo de 6/min.								
Manejo de fluidos	• Una vez que los pacientes estén fuera del choque, adoptar una estrategia conservadora de manejo de fluidos. • Usar diuréticos o líquidos para dirigirse a una presión venosa central (CVP) de < 4 o una presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP) de < 8.								
Liberación de la ventilación mecánica	Interrupción diaria de la sedación. Clasificación diaria para un ensayo de respiración espontánea (SBT). • SBT cuando están presentes todos los siguientes criterios: **(a)** FIO_2 < 0,40 y PEEP < 8 cm H_2O. **(b)** No estar recibiendo agentes bloqueadores neuromusculares. **(c)** Paciente despierto y siguiendo órdenes. **(d)** Presión arterial sistólica >90 mm Hg sin soporte vasopresor. **(e)** Las secreciones traqueales son mínimas, y el paciente tiene una buena tos y reflejo nauseoso.								
Ensayo de respiración espontánea	• Colocar al paciente en un soporte de presión de 5 mm Hg con 5 mm Hg de PEEP o pieza en T. • Supervisar HR, RR, saturación de oxígeno durante 30-90 minutos. • Extubar si no hay signos de dificultad (taquicardia, taquipnea, agitación, hipoxia, diaforesis).								

El uso de levocetirizina más montelukast satisface una necesidad insatisfecha en esta área de medicina de cuidados intensivos. Sin quedar ligando a una teoría particular, la levocetirizina no solo es un antihistamínico eficaz, sino que también actúa a dosis fisiológicas para bloquear la IL-8 (Interleucina-8). La IL-8 es la proteína de señalización (quimiocina) que regula la entrada de neutrófilos atestiguada en la fase aguda de ALI/ARDS. Además, la levocetirizina bloquea la IL-6 (Interleucina-6), la proteína de señalización que actúa como un importante mediador tanto de la respuesta de la fase aguda a la lesión como de la fiebre. Montelukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos seguro y eficaz, y bloquea la acción de LTD4, el más potente de los cisteinil leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Dado por vía oral o intravenosa, se puede obtener una mejora del 15 % en el FEV1 (volumen espiratorio forzado a 1 segundo) en minutos u horas, como se muestra en la **Figura 7.**

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

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

Ventajosamente, se puede evitar el uso de glucocorticoides. Además, las combinaciones de levocetirizina y montelukast se pueden usar de forma segura junto con muchos protocolos de tratamiento existentes (por ejemplo, lesión cerebral aguda, lesión pulmonar aguda, accidente cerebrovascular agudo, meningitis, neumonía, septicemia). Por ejemplo, se pueden administrar antibióticos típicos a un paciente junto con levocetirizina y montelukast; dichos

antibióticos incluyen, pero no se limitan a, vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta-clavulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina o combinaciones de los mismos. Los agentes adicionales también incluirán, pero no se limitan a, el amplio espectro de antibióticos, antivirales, antiparasitarios y antifúngicos. Además, dados los excelentes perfiles de seguridad tanto de levocetirizina como de montelukast, la combinación se puede administrar con muchas clases comunes de medicamentos usados en un entorno de cuidados intensivos, hospitalario o ambulatorio, incluyendo, entre otros, vasopresores, diuréticos, anticoagulantes, medicamentos anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, glucocorticoides (si es necesario), antagonistas del receptor H2, agentes antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos antineoplásicos. Existen muy pocos medicamentos para cuidados intensivos/críticos que plantearían un problema de tratamiento importante (por ejemplo, una interacción farmacológica significativa) diferentes de un ajuste de la dosis para permitir la insuficiencia hepática o renal subyacente.

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

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

Definiciones

El término "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz incluye una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado, por ejemplo, suficiente para tratar lesiones pulmonares y/o cerebrales. Una cantidad eficaz de levocetirizina y montelukast puede variar según factores tales como la patología, la edad, y el peso del sujeto, y la capacidad de levocetirizina y montelukast para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Se pueden ajustar las pautas posológicas 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 de acuerdo con la mejora que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, o en un intervalo entre cualquiera de estos dos valores. Dicha mejora o cambio se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con levocetirizina y montelukast, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. La mejora de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo se puede determinar subjetiva u objetivamente, por ejemplo, la autoevaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un profesional clínico o realizando 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, pero no se limitan a, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de función pulmonar. La mejoría puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar levocetirizina y montelukast a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los marcos de tiempo descritos a continuación, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que uno o más sujetos hayan recibido dicho tratamiento.

La "modulación" de, por ejemplo, un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, o similares, se refiere, por ejemplo, al síntoma o actividad, o similar que se aumenta o disminuye de forma detectable. Dicho aumento o disminución se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con levocetirizina y montelukast, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser al menos aproximadamente del 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 %, 500 %, 1000 % o más o dentro de cualquier intervalo entre cualquiera de estos dos valores. La modulación se puede determinar subjetiva u objetivamente, por ejemplo, mediante la autoevaluación del sujeto, mediante la evaluación de un médico o realizando un ensayo o medida adecuada,

incluyendo, por ejemplo, evaluaciones de la calidad de vida, ensayos adecuados para el nivel o actividad de las moléculas, células o migración celular dentro de un sujeto y/o mediante modalidades tales como, pero no se limitan a, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de función pulmonar. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar levocetirizina y montelukast a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los tiempos descritos a continuación, o aproximadamente 1 hora después de la administración o uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 3, 6, 9 meses o más después de que uno o más sujetos hayan recibido levocetirizina y montelukast.

Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "que evita", y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia, el inicio, o el desarrollo de una lesión pulmonar y/o cerebral. La prevención incluye la protección contra la aparición y la gravedad de las infecciones de las vías respiratorias superiores y/o inferiores.

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

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

Los siguientes ejemplos se presentan a efectos de ilustración y no se deben interpretar como limitaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

Estudio de un caso: Paciente varón de 18 años con traumatismo con lesiones cerebrales, pulmonares, faciales y hepáticas

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

El paciente es un varón de 18 años que fue visto y evaluado en la UCI quirúrgica del Santa Barbara Cottage Hospital después de caerse de un acantilado en Isla Vista, California, aproximadamente la medianoche del 17/02/2012. La altura estimada de la caída fue de 30-35 pies (9-11 m). Su escala de coma de Glasgow al ingreso fue 7/15, que reflejaba una probabilidad de mortalidad superior al cincuenta por ciento. Factor contribuyente: Alcohol con el consumo de 10 bebidas entre las 9 PM y la medianoche (BAC 0,252 g/dl).

Historia social: Estudiante en la Universidad de California, Santa Bárbara
Problemas médicos mayores preexistentes: ninguno

Examen físico pertinente:

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

Constantes vitales: Temperatura 36,9 ºC B/P 95/39 mm Hg Pulso 76 latidos/min
Frecuencia respiratoria controlada 20/minutos
Volumen corriente 500 ml FiO2 (oxígeno inspirado) 40%. PEEP: 5 cm H20
Peso: 73 kg Altura: 177,8 cm

HEENT:

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

Datos de laboratorio:

18/02/2012 a las 11:13 horas
Gasometría arterial: pH 7,28, PaO2 129 mm Hg, FiO2 0,40, PaCO2 41 mm Hg
RGB: 19.100 células / µl, hemoglobina 11,8 g/dl, hematocrito 33,3%,
recuento plaquetario 253.000 / µl
BAC (contenido de alcohol en sangre) 0,252 g/dl a las 12:40 horas
PT 12,8 s, PTT 30,1 s a las 04:55 horas
sodio 139 mEquiv./l, potasio 4,0 mEquiv./l, cloro 109 mEquiv./l,
bicarbonato 19 mEquiv./l, BUN 17 mg/dl, creatinina 0,83 mg/dl

Imagen: revisado con radiología: día de hospitalización Nº 1

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

TAC de la cara 01:10, 18/02/2012: múltiples fracturas conminutas

- Huesos nasales

- Seno maxilar derecho con hernia de grasa desde la órbita derecha en el seno etmoidal, así como a la parte inferior en el seno maxilar, es decir, fractura de estallido ~ 1,25 cm

- Fractura de las paredes lateral y medial del seno maxilar derecho; fractura no desplazada del cigoma derecho.

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

Abdomen y pelvis: laceración focal cuestionable del lóbulo lateral del hígado
Cuello: sin fracturas delineadas. Enderezamiento de la lordosis cervical habitual
Evaluación: Estado de varón de 18 años después de caída de ~ 30-35 pies (9-11 m) desde un acantilado en Isla Vista, Ca., justo antes de la medianoche, 17/02/2012.
Múltiples fracturas faciales como se describió
Contusiones del lóbulo frontal del cerebro, derecha mayor que izquierda
Neumonía por aspiración, derecha mayor que izquierda

Laceración focal del lóbulo derecho del hígado

Régimen de tratamiento:

Protocolo de traumatismo para lesión cerebral severa:	• Coma inducido con drenaje ventricular externo • Monitorización por Licox (oxígeno del tejido cerebral) • Catéter de enfriamiento central intravascular
Cobertura antibiótica profiláctica para incluir:	• vancomicina y meropenem para cubrir los patógenos oportunistas asociados con las lesiones cerebrales, pulmonares y faciales
Levocetirizina 5 mg por sonda nasogástrica/vía oral cada 12 horas x 2, después cada 24 horas más montelukast 10 mg por sonda nasogástrica/vía oral cada 12 horas x 2, después cada 24 horas iniciado el 19/02/2012 (día de hospitalización Nº 2) hasta 04/03/2012 (día de hospitalización Nº 16: 15 días de terapia)	• abortar la respuesta inflamatoria en el cerebro y la cara • abordar la lesión pulmonar aguda sin el uso de esteroides.

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

Trayectoria clínica (Pulmón):

El paciente se sometió a dos broncoscopias desde su cama, la primera de las cuales solo identificó secreciones espesas en las vías respiratorias inferiores la noche del 19/02/2012, día de hospitalización Nº 2. El aumento del

deterioro con una PaO2/FiO2 asociada de 247,4 (definición de Berlín de ARDS leve) condujo a la administración de terapia de levocetirizina y montelukast a través de una sonda nasogástrica la noche del 19/02/2012, día de hospitalización Nº 2.

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

Una radiografía de tórax de seguimiento el 25/02/2012, día de hospitalización Nº 8 (representada en la **Figura 3)** demostró opacidades bibasilares casi resueltas (y, por lo tanto, probablemente reflejando pérdida de volumen) sin atenuación de los ángulos costofrénicos (de lo contrario reflejando líquido o atelectasia). Los rayos X tampoco mostraron nuevo infiltrado, derrame o insuficiencia cardiaca congestiva. La línea subclavia izquierda permaneció en su lugar.

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

Trayectoria clínica (cerebro):

El paciente fue retirado de la sedación el 22/2/2012, día Nº 4 posterior a la lesión. Un TAC del cerebro del paciente, tomado a las 02:43 horas, 22/02/2012 (como se muestra en la **Figura 2B)** demostró lo siguiente: (1) ligera mejora del intervalo de las múltiples densidades nodulares a lo largo de los lóbulos frontales, bilateralmente compatible con contusiones parenquimatosas; edema cerebral estable dentro de los lóbulos frontales inferiores bilateralmente; (2) punta del catéter de ventriculostomía de abordaje frontal derecho estable en el ventrículo lateral derecho y monitorización de la presión dentro del lóbulo frontal derecho; (3) fracturas faciales múltiples como se observó mejor en el TAC anterior de la cara; y (3) senos paranasales estables.

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

El paciente fue extubado a las 09:30 horas, 23/02/2012 día Nº 5 después las lesiones a pesar de la aspiración y dos broncoscopias. Salió del coma, fue estabilizado y fue transferido el 03/02/2012, día de hospitalización Nº 14, al Cottage Rehabilitation Hospital esencialmente en un nivel 4 de función cognitiva de Rancho. Las fracturas maxilofaciales se corrigieran el 01/03/2012 antes de la transferencia. Fue dado de alta el 14/03/2012 y viajó con sus padres a su casa en la costa este.

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

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

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

Visión general:

Este caso es un ejemplo clínico de la sorprendente sinergia antiinflamatoria entre dos moléculas extremadamente seguras: levocetirizina más montelukast para el tratamiento de lesiones pulmonares y cerebrales agudas. No hubo complicaciones de la dosificación dos veces al día y diaria administrada durante el periodo inicial de quince días de

su estancia en el hospital/rehabilitación.

Ejemplo 2

Estudio de un caso: Varón de 19 años con neumonía por aspiración/contusión pulmonar/lesión en la cabeza cerrada

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

El paciente es un varón de 19 años de edad, estado después de una caída de 20 pies (6 m) de un edificio en Isla Vista, California, a las 01:00 horas, domingo, 28/10/2012, con fracturas faciales medias significativas, contusión pulmonar, aspiración y lesión cerrada en la cabeza. La escala de coma de Glasgow como índice de conciencia en el lugar fue 3/15 (normal 15/15). No tuvo movimiento espontáneo y parecía tener un traumatismo facial severo. Posteriormente, EL fue transportado en ambulancia a la sala de urgencias del Santa Barbara Cottage Hospital para su evaluación e ingreso. En el momento de la evaluación inicial de Otorrinolaringología, fue intubado con un respirador en la UCIQ (Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos). Los ajustes del respirador fueron los siguientes: FIO2 60 % (oxígeno inspirado), PEEP cinco cm H2O, volumen corriente 500 ml, SMIV, soporte de presión 10 cm H2O
Constantes vitales: Temperatura 100,5 ºF/38,1 ºC Frecuencia cardiaca 114 latidos/min
Frecuencia respiratoria 29 - 32 respiraciones/minuto B/P 117/50 mmHg
Peso 58 kg Altura 167 cm IMC 24,2

HEENT:

Oídos	AS (izquierda): membrana timpánica gris, AD (derecha): hemotímpano escaso
Nariz	Oclusión de las vías respiratorias anteriores izquierdas debido a la hinchazón del cornete inferior izquierdo y tabique nasal desviado.
Garganta	Tubo endotraqueal y sonda orogástrica en su lugar
Cuello	sin adenopatía
Pulmones	Roncus bilateral
Corazón	Taquicardia/ritmo regular
Abdomen	plano
Neuro	Intubado/sedado

Medicación previa al ingreso: ninguna
Historial quirúrgico anterior: ninguno
Problemas médicos importantes: ninguno
Historia social: estudiante en Cal Lutheran
Alergias a medicamentos: ninguna

Datos de laboratorio: a las 04:56 horas, 28/10/2012: recuento de glóbulos blancos 5000 células / µl, hemoglobina 15,1 g/dl, hematocrito 45,3 %, número de plaquetas 171.000 / µl, troponina menor a 0,03 µg/l, sodio 137 mEquiv./l, potasio 3,3 mEquiv./l, cloruro 106 mEquiv./l, bicarbonato 22 mEquiv./l, BUN 11 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, glucosa 138 mg/dl. BAC (contenido de alcohol en sangre) 0,225 g/dl
Gasometría arterial al mediodía, domingo, 28/10/2012: FIO2 0,50, pH 7,28, PaCO2 30 mm Hg, PaO2 68 mm Hg, bicarbonato 14 mEquiv/l. (Definición de Berlín de ARDS moderado - Periodo de intubación promedio anticipado de 7 días)
Imágenes: revisado con radiología la mañana del 28/10/2012:
TAC del cerebro y los huesos faciales a las 01:52 horas, 28/10/2012:

No se identificó patología intracraneal aguda.
Hinchazón del tejido blando de la mejilla derecha.
Fractura septal anterior: derecha.
Nueva fractura nasoseptal conminuta.
Fractura de la lámina papirácea derecha.
Fractura de la pared lateral del maxilar izquierdo.
Aire en la órbita derecha.
Sangre en las vías respiratorias nasales, senos etmoidales, seno frontal izquierdo y seno maxilar izquierdo.
Columna cervical 01:52 horas, 28/10/2012: sin fractura.
Radiografía de tórax 02:50 horas, 28/10/2012: infiltrados bilaterales. En la **Figura** 5A se representa una segunda radiografía de tórax tomada a las 05:03 horas, 28/10/2012, antes del inicio de la terapia.
TAC del tórax: 01:59 horas, 28/10/2012: demostró contusiones/aspiración pulmonar bilateral (como se muestra en la **Figura 4).**

Radiografía de la pelvis 01:33 horas, 28/10/2012: negativo para fractura.
Antibióticos: Vancomicina 1 gramo IV cada 8 horas, Zosyn® (piperacilina/tazobactam) 3,375 mg IV cada 6 horas que representa la terapia estándar para las lesiones enumeradas (traumatismo facial abierto + neumonía por aspiración)

Plan:

CRP basal (proteina C reactiva) y velocidad de SED (sedimentación)
Levocetirizina 5 mg por sonda orogástrica cada 12 horas x 2 dosis, seguido de 5 mg cada 24 horas x 10 días.
Montelukast 10 mg por sonda orogástrica cada 12 horas x 2 dosis, seguido de 10 mg cada 24 horas
La combinación de levocetirizina y montelukast se administró para alcanzar niveles de estado estacionario a ~ 24 horas (a diferencia de ~ 40 horas); bloquear sinérgicamente la respuesta inflamatoria aguda sin usar esteroides.

Estancia hospitalaria:

El paciente experimentó una sorprendente recuperación en el protocolo mencionado anteriormente. Fue extubado el día de hospitalización Nº 2, 29/10/2012, transferido a planta el día de hospitalización Nº 3, 30/10/2012, y fue dado de alta el día Nº 4, 31/10/2012. Los antibióticos Augmentin® (amoxicilina/ácido beta-clavulánico) y Levaquin® (levofloxacina) se continuaron de forma ambulatoria, así como levocetirizina y montelukast. Su fractura nasoseptal se ajustó en cirugía ambulatoria el 07/11/2012. Una radiografía de tórax el 5/11/2012, día Nº 8 posterior a la lesión **(Figura 5B)** muestra objetivamente que los pulmones del paciente se han despejado, que demuestra la resolución de la contusión pulmonar/infiltrados pulmonares bilaterales.

Visión general:

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

El paciente fue extubado el día de hospitalización Nº 2 y fue dado de alta el día de hospitalización Nº 4. El tiempo medio de intubación solo para el ARDS moderado como se define en la definición de Berlín es de 7 días con un riesgo asociado de mortalidad de 32 %.

Ejemplo 3

Estudio profético: Pacientes con síndrome disneico del adulto leve, moderado y grave.

En este estudio, la combinación de levocetirizina y montelukast se administra a pacientes que padecen síndrome disneico del adulto leve (ARDS), pacientes que padecen ARDS moderado y pacientes que padecen ARDS grave. Se monitorizan los siguientes parámetros particulares: duración de la hospitalización, número de días con respirador (intubado), mortalidad e infección secundaria. Todos los pacientes se administran con la combinación de levocetirizina y montelukast tras la presentación. Dada la seguridad intrínseca de las moléculas y la manera sinérgica en la que se bloquean múltiples vías durante la respuesta aguda o innata a la fase traumática, se compara un grupo inicial de 20 pacientes con datos retrospectivos recabados de pacientes tratados con protocolos existentes.

Los resultados anticipados incluyen lo siguiente:

Tiempo de intubación reducido en comparación con pacientes que presentan grados de lesión iguales o similares y la misma clasificación de Berlín;
Reducción de la duración de la estancia en el hospital;
Mortalidad disminuida; y
Disminución del número de infecciones nosocomiales.

La combinación de levocetirizina y montelukast

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

El efecto se puede extrapolar razonablemente de la ciencia celular. La levocetirizina bloquea la respuesta de la fase aguda o innata a la lesión no solo como antihistamínico, sino a través de sus propiedades antiinflamatorias que incluyen, en parte, la modulación de los receptores tipo toll, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8). La IL-6 es uno

de los mediadores más importantes de la reacción de fase aguda a la lesión y la fiebre.

Además, los especímenes de autopsia extraídos de los pulmones de pacientes que han muerto por ARDS, tanto primaria como secundariamente de su trauma, destacaron por la presencia de neutrófilos. La levocetirizina bloquea la IL-8, la proteína de señalización responsable de la quimiotaxis en las células diana, principalmente neutrófilos, que hace que migren al sitio de la lesión. Además de los neutrófilos, hay una amplia gama de otras células, por ejemplo, células endoteliales, mastocitos, macrófagos y queratinocitos que también responden a la IL-8. Montelukast bloquea las acciones de LTD4 en el receptor. El leucotrieno D4 es el más potente de los cisteinil leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Promueve el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas (células presentadoras de antígeno) y linfocitos T, lo que a su vez aumenta el reclutamiento y la activación celular. Clínicamente, se ha demostrado que montelukast aumenta el FEV1 (volumen espiratorio forzado en la primera o segunda espiración) en un 15 % en minutos u horas después de la administración.

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

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

Ejemplo 4

Estudio profético: Pacientes con lesión cerebral aguda/lesión cerebral traumática
En este estudio, la combinación de levocetirizina y montelukast se administra a pacientes que padecen lesión cerebral aguda o pacientes que padecen lesión cerebral traumática.

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

Los resultados anticipados incluyen lo siguiente:

Función neurológica mejorada usando medidas estándar de la función cognitiva
Tiempo de intubación reducido en comparación con pacientes que presentan grados de lesión iguales o similares y la misma clasificación de Berlín.
Reducción de la duración de la estancia en el hospital
Mortalidad disminuida
Disminución del número de infecciones nosocomiales

La combinación de levocetirizina y montelukast

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

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

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

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

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

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

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de levocetirizina y montelukast en una cantidad eficaz para su uso en el tratamiento de una lesión traumática o un síntoma de lesión traumática en un paciente que lo necesita.

2. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde la lesión traumática es una lesión pulmonar.

3. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde el síntoma de la lesión traumática es un síntoma de una lesión pulmonar.

4. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la combinación se administra al inicio de los síntomas.

5. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la combinación se administra en el momento del diagnóstico.

6. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la levocetirizina y el montelukast se administran en un modo secuencial.

7. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la levocetirizina y el montelukast se administran en un modo sustancialmente simultáneo.

8. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un agente activo adicional.

9. La combinación para su uso según la reivindicación 8, en donde el agente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, antiviral, antiparasitario, antifúngico, vasopresor, diurético, anticoagulante, medicamento anticonvulsivo, inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H2, agente antipirético, fármaco antiinflamatorio, fármaco antineoplásico, y combinaciones de los mismos.

10. La combinación para su uso según la reivindicación 9, en donde el antibiótico comprende vancomicina, meropenem, amoxicilina/ácido beta-clavulánico, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, clindamicina, azitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, doxiciclina o combinaciones de los mismos.

11. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la combinación se administra al paciente por una o más de las vías que consisten en enteral, intravenosa, intraperitoneal, inhalación, intramuscular, subcutánea y oral.

12. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde se administran levocetirizina y montelukast por la misma vía.

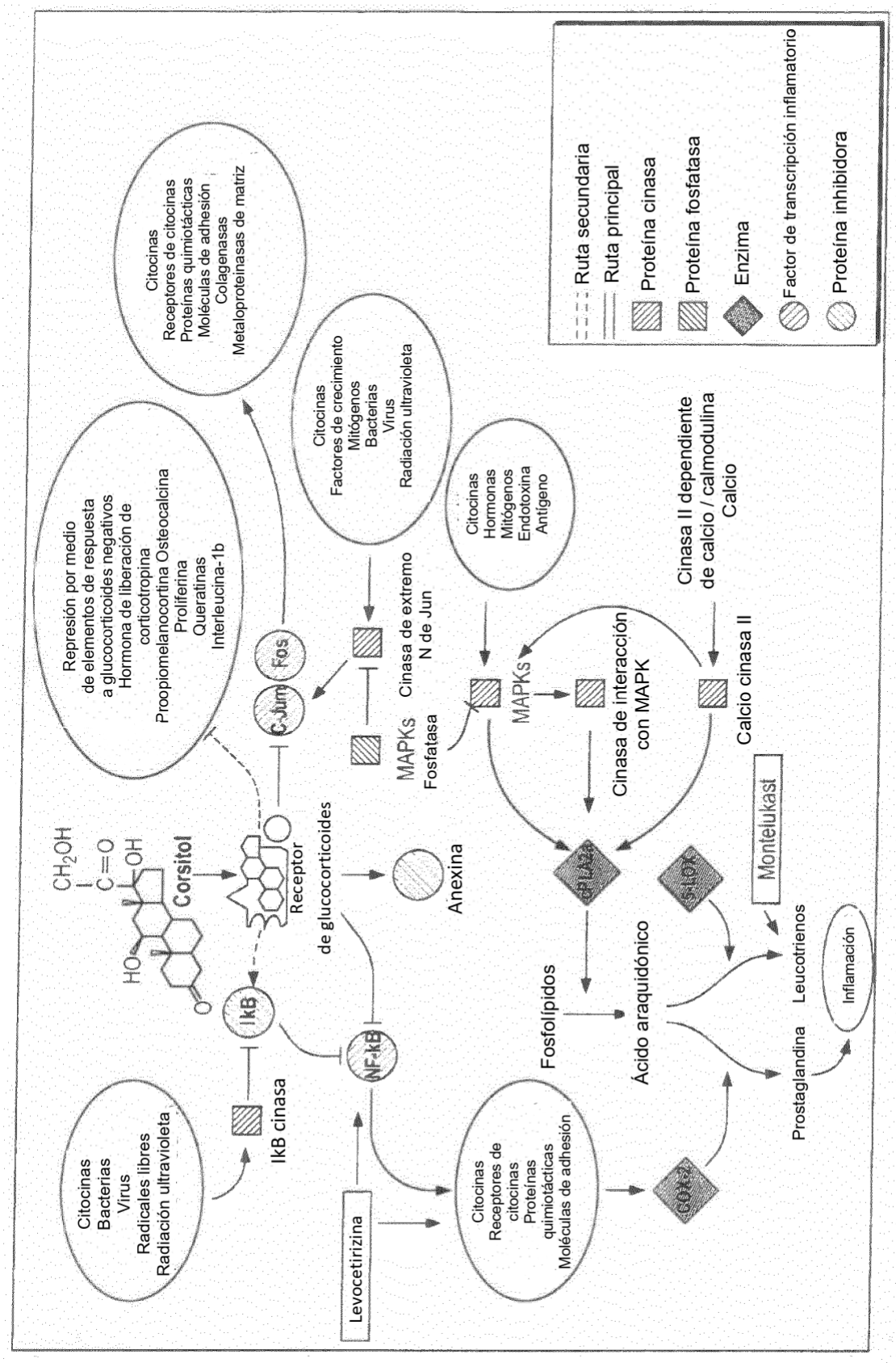
Ruta secundaria
Ruta principal
Proteína cinasa
Proteína fosfatasa
Enzima
Factor de transcripción inflamatorio
Proteína inhibidora
Citocinas
Bacterias
Virus
Radicales libres
Radiación ultravioleta
IkB cinasa
IkB
NF-kB
Levocetirizina
Citocinas
Receptores de citocinas
Proteínas quimiotácticas
Moléculas de adhesión
Fosfolípidos
Ácido araquidónico
Prostaglandina
Leucotrienos
Montelukast
Inflamación
Represión por medio
de elementos de respuesta
a glucocorticoides negativos
Hormona de liberación de
corticotropina
Proopiomelanocortina Osteocalcina
Proliferina
Queratinas
Interleucina-1b
Citocinas
Receptores de citocinas
Proteínas quimiotácticas
Moléculas de adhesión
Colagenasas
Metaloproteinasas de matriz
Corsitol
Receptor
de glucocorticoides
Anexina
C-Jun
Fos
Citocinas
Factores de crecimiento
Mitógenos
Bacterias
Virus
Radiación ultravioleta
Cinasa de extremo
N de Jun
MAPKs
Fosfatasa
Citocinas
Hormonas
Mitógenos
Endotoxina
Antígeno
MAPKs
Cinasa de interacción
con MAPK
Cinasa II dependiente
de calcio / calmodulina
Calcio
Calcio cinasa II

FIG. 1

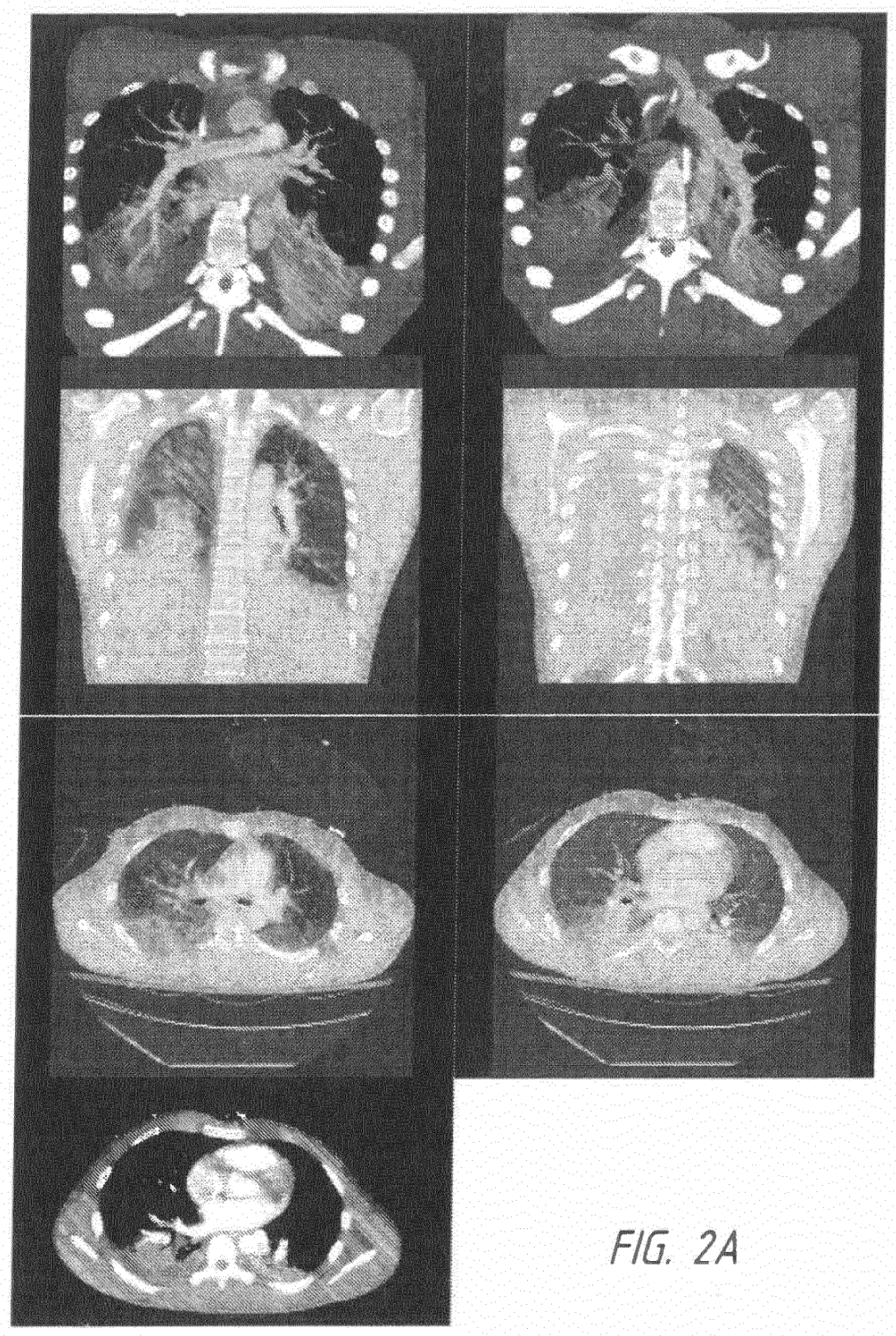

FIG. 2A

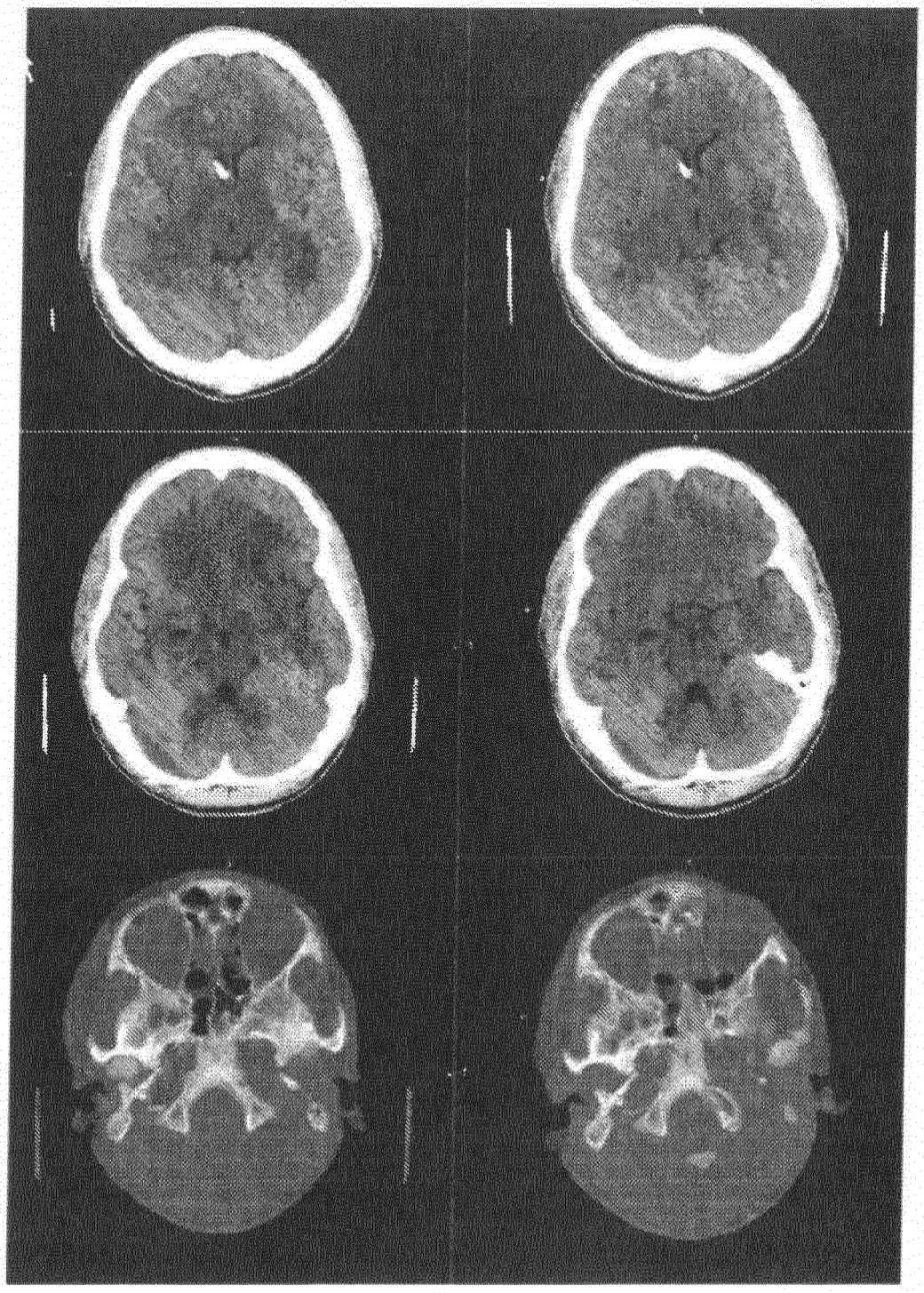

FIG. 2B

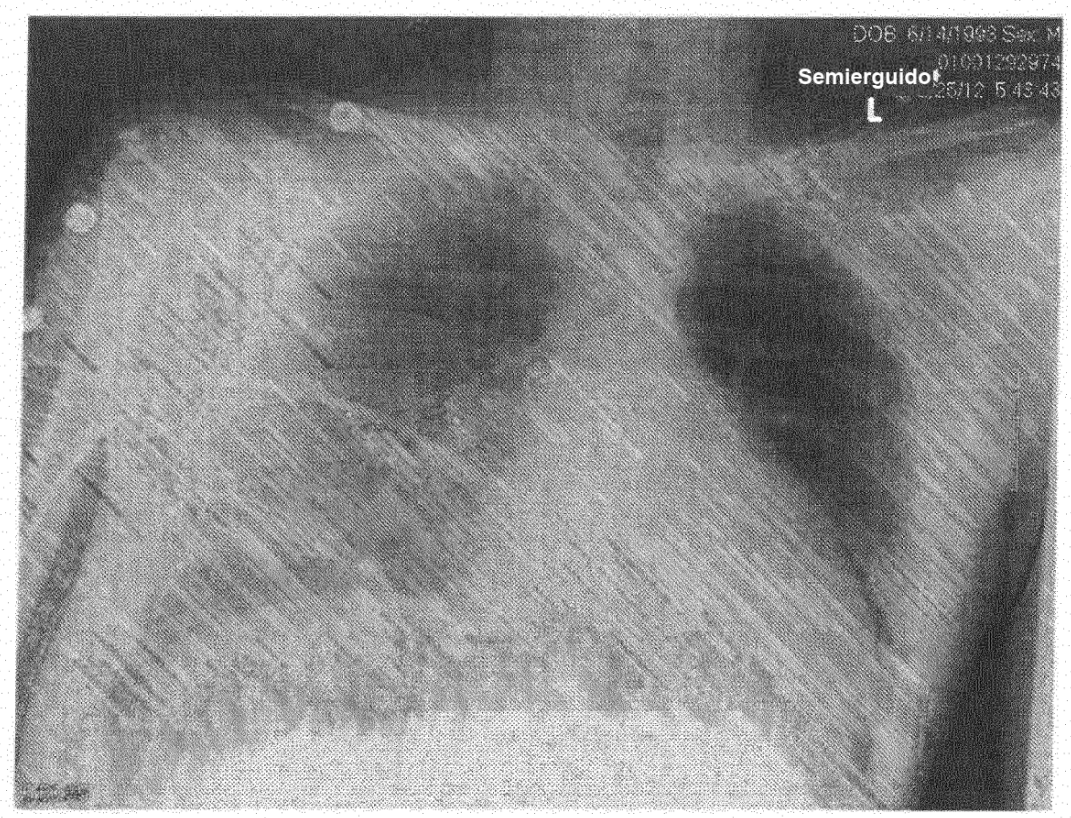

FIG. 3

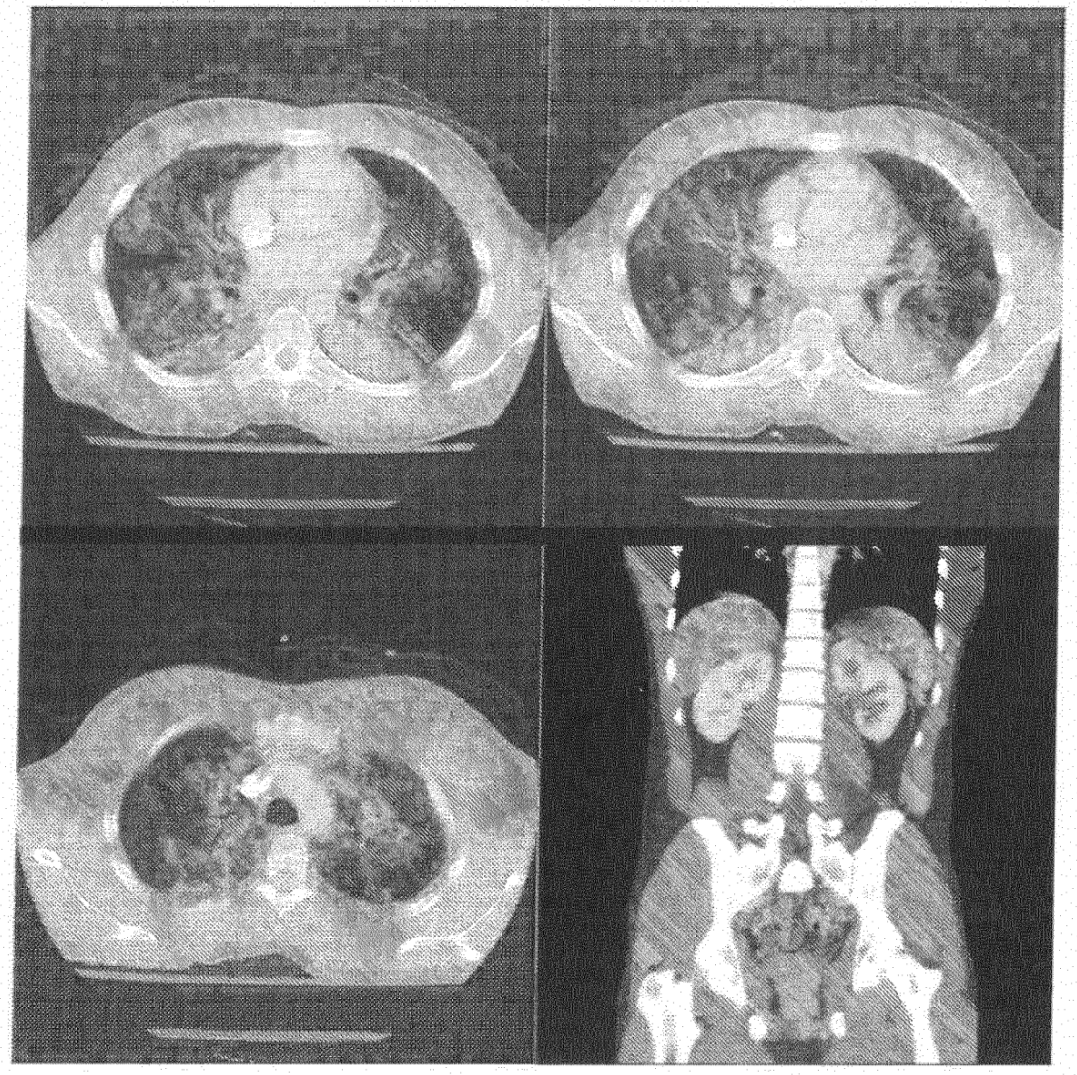

FIG. 4

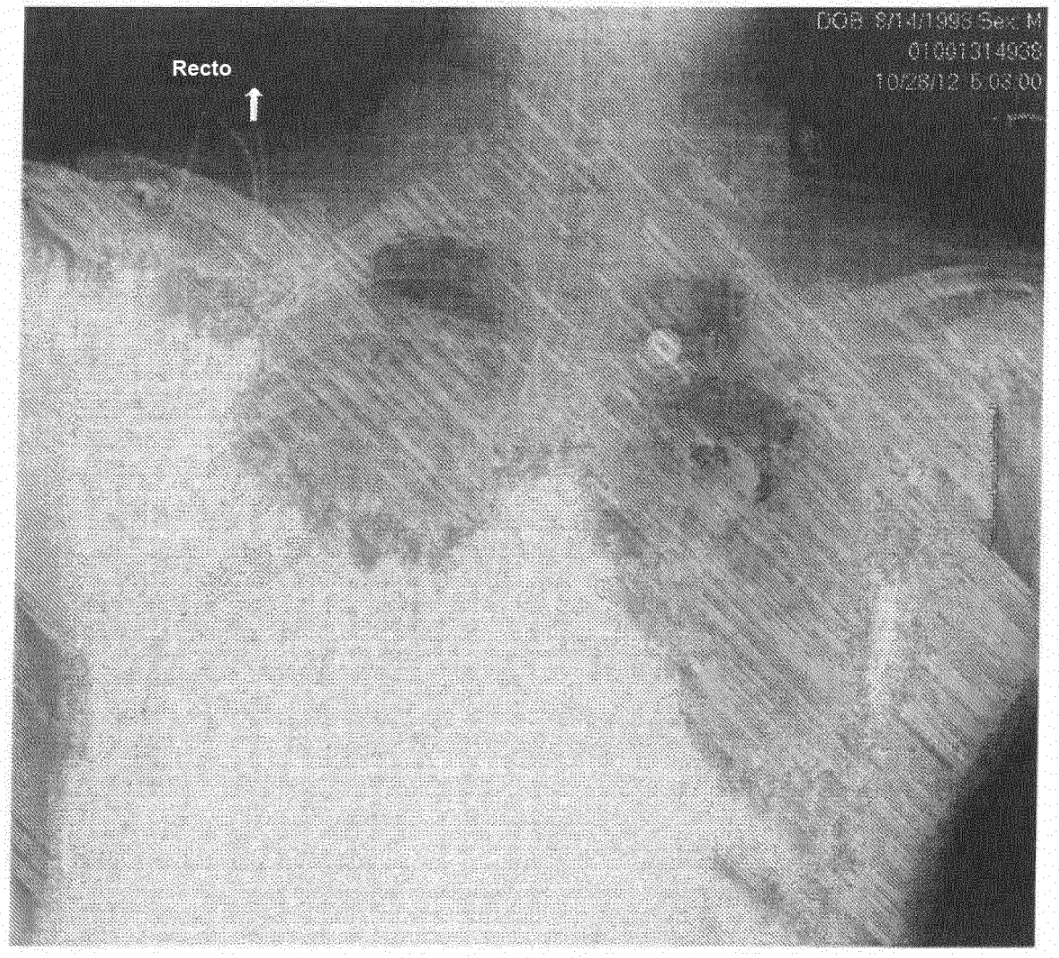

FIG. 5A

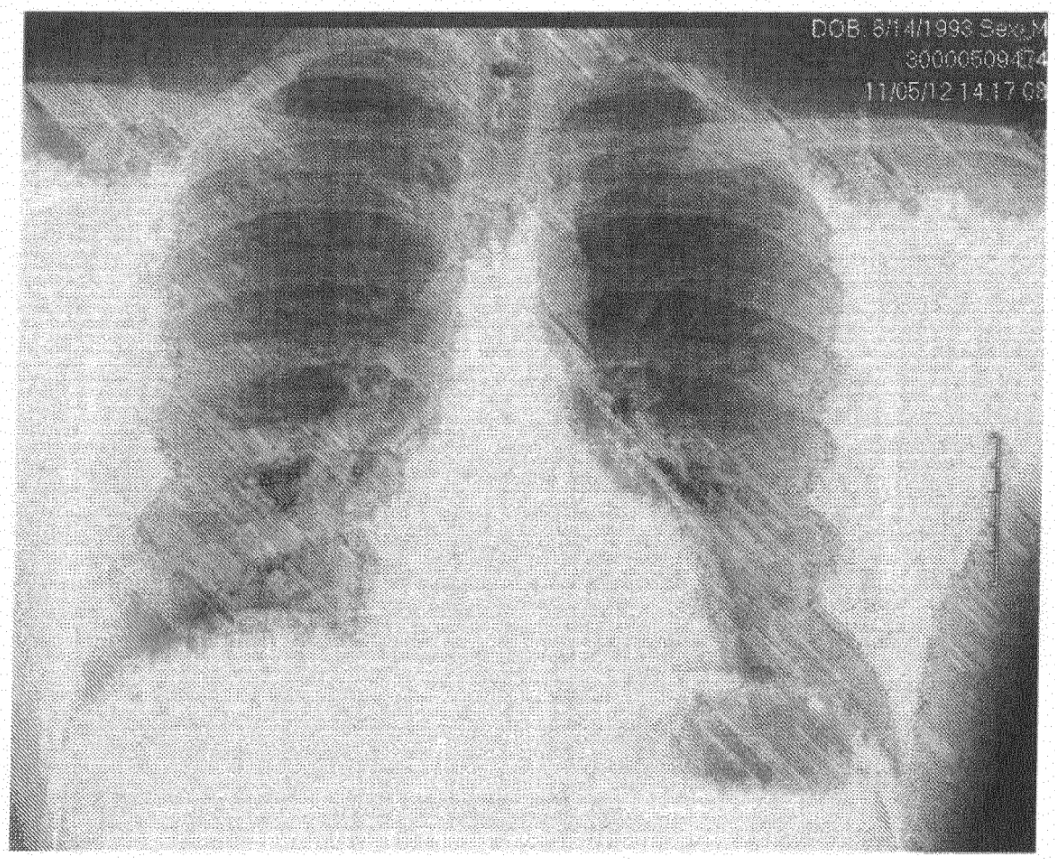

FIG. 5B

Apertura de ojos	E
espontánea	4
al hablar	3
al dolor	2
sin respuesta	1
Mejor respuesta motora	M
A una orden verbal	
obedece	6
A estímulo doloroso:	
localiza el dolor	5
flexión-retirada	4
flexión-anormal	3
extensión	2
sin respuesta	1
Mejor respuesta verbal	V
orientado y conversa	5
desorientado y conversa	4
palabras inapropiadas	3
sonidos incomprensibles	2
sin respuesta	1

FIG. 6

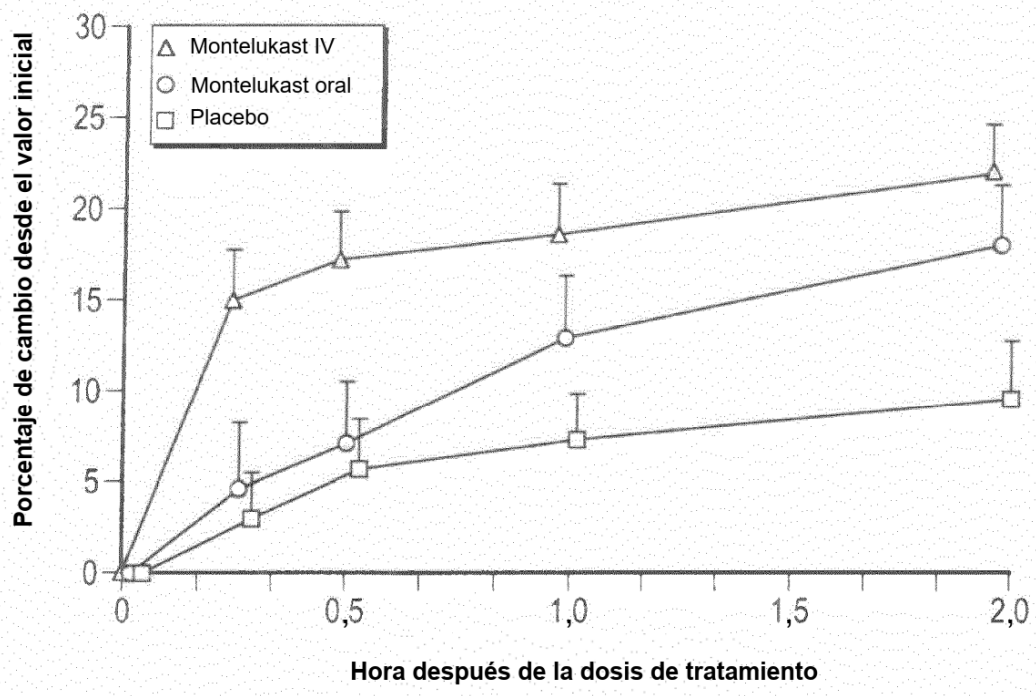
Montelukast IV
Montelukast oral
Placebo
Porcentaje de cambio desde el valor inicial
30
25
20
15
10
5
0
0
0,5
1,0
1,5
2,0
Hora después de la dosis de tratamiento

FIG. 7