

Tratamiento de la rinitis alérgica (III). Tratamiento farmacológico profiláctico

*Emilio Funes Vera, José M^a Negro Álvarez,
Juan Carlos Miralles López, Francisco Sarrió Amorós*

1. RECUERDO HISTÓRICO

La terapéutica nasal ha sido empleada desde tiempos ancestrales para administrar ciertos remedios. La primera referencia histórica la encontramos en el antiguo Egipto (1500 a.c.) en el papiro de Edwin Smith, donde se recomienda para el tratamiento de la rinitis atrófica la instalación de licor de dátiles, así como el empleo de mezcla de los frutos de las palmeras, sulfuro de plomo, mirra y miel en el tratamiento sintomático de la rinitis.

El desarrollo de los modernos sistemas de administración de medicamentos por vía inhalatoria está estrechamente ligado a los avances en la farmacología del asma bronquial, que se iniciaron justo al comienzo del siglo XX. La palabra aerosol comenzó a utilizarse en 1930 para designar a la dispensación coloidal de partículas sólidas o líquidas en un gas.

En 1955, una niña asmática de nueve años, hija del doctor G. Maison, presidente de los laboratorios Ricker Co. de EEUU, le pidió a su padre un inhalador más pequeño y menos engorroso que los nebulizadores convencionales. Después de varios ensayos, el resultado fue el "Medihaler", el primer inhalador manual y portátil de dosis controlada, para fármacos broncodilatadores, que hacía servir un cartucho presurizado y una pequeña válvula dosificadora patentada por P. Meshberg, había nacido una nueva era en el tratamiento de las enfermedades obstructivas broncopulmonares.

La investigación farmacológica en los últimos años ha apostado por nuevas formas de administración de los medicamentos y

parece haber descubierto, que la nariz es una magnífica vía para el acceso de fármacos que hasta hace pocos años solo estaban disponibles por vía sistémica, además, su acción sobre la zona que necesita ser tratada es más rápida que si se administra por vía general, como dice Myngind, el tratamiento tópico es el tratamiento del futuro.

2. SISTEMAS DE APLICACIÓN

La rinitis se limita a la nariz, que es un órgano pequeño, con un área de su membrana mucosa de unos 300 cm². Con un promedio de grosor de la mucosa nasal de 3 mm; el volumen de tejido enfermo en la rinitis es de 100 cm³ y el peso de 100 gr.

Entre las ventajas de la administración intranasal tenemos la rapidez de su comienzo de acción en relación con su administración oral, además pueden aplicarse concentraciones más elevadas directamente en el órgano diana, de manera que se evitan los efectos sistémicos. Sin embargo la medicación intranasal conlleva algunos problemas entre los que destacan su deficiente distribución intranasal¹, que en el mejor de los casos no alcanza el objetivo del 50%, es decir, la membrana mucosa ciliada; además puede producirse un efecto irritante o tóxico debido a conservantes añadidos como por ejemplo ocurre con el cloruro de benzalconio². Además hay que tener en cuenta que los pacientes con rinitis suelen asociar conjuntivitis y/o asma por lo tanto es necesario realizar múltiples administraciones en los órganos diana. Otro problema añadido es que no puede darse medicación intrana-

sal cuando la nariz es completamente bloqueada.

Actualmente se encuentran a nuestra disposición en el mercado farmacéutico español cinco grandes grupos terapéuticos tópicos para el alivio de la rinitis: estabilizadores de membranas de los mastocitos, corticoides, vasoconstrictores tópicos nasales, anticolinérgicos y antihistamínicos. Para conseguir que sean eficaces, se requiere emplear los métodos adecuados de aplicación de fármacos en la mucosa nasal, con el fin de conseguir que la distribución de la medicación sea uniforme, especialmente en presencia de abundante hidrorrea. Los principales sistemas implicados son:

2.1. APLICACIÓN EN GOTAS

El tratamiento con aplicadores de gotas intranasales, (figura 1) está actualmente en desuso, ya que se precisa de una munición técnica para su correcta administración^{3,4}.

2.2. NEBULIZADORES EN ENVASES DE PLÁSTICO

Los nebulizadores en envase de plástico (figura 2), aunque económicos, no se aconseja su uso debido a varios factores: la dosis liberada varía considerablemente en función de la fuerza con la que se presiona el envase; así hay estudios que demuestran que los hombres reciben mayores dosis que las mujeres usando el mismo recipiente⁴. En niños puede producir efectos secundarios sistémicos, sobre todo con los vasoconstrictores tópicos, por lo que están contraindicados³.

Su distribución es aceptable en una nariz normal pero deficiente en una nariz obstruida, y además, es difícil que el paciente realice correctamente su administración.

2.3. AEROSOL PRESURIZADOS

Los inhaladores presurizados de dosis controlada (IDC) (figura 3) se componen de tres elementos básicos⁵:

- *Un cartucho o cilindro metálico*, con una capacidad de unos 10 ml, que contiene el medicamento activo en solución o en suspensión, esto último lo más habitual, en un gas propelente a una presión de tres-cuatro atmósferas. El propelente es el freón, nombre genérico con el que se designa a una serie de compuestos gaseosos derivados de los clorofluocarbonos (CFC), fáciles de licuar y ampliamente utilizados por la industria frigorífica en sustitución del amoníaco y del cloruro de metilo, ya que tienen la ventaja de no ser tóxicos, corrosivos, ni inflamables. Los que se emplean para aerosoles son^{6,7}: CFC-11, CFC-12, CFC-114. En 1974 Molina y Rowland lanzaron la hipótesis de los que CFC desprendidos en la atmósfera por los sistemas de refrigeración de aire acondicionado y por los diversos tipos de aerosoles, tenían una considerable acción destructiva sobre la capa de ozono estratosférica. Esta hipótesis se vio reforzada en 1987 por la observación de Farma y cols⁸ de un "agujero de ozono" en el Atlántico, relacionado con el descenso en un casi 50% de dicha cámara en comparación con las mediciones realizadas en 1970. El ozono es destruido por diversos radicales, entre los que se encuentra el cloro. Los radicales libres del



Figura 1



Figura 2

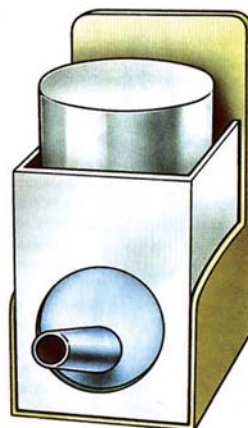


Figura 3

cloro liberados por los CFC ejercen un poderoso efecto deletéreo sobre el ozono, de tal manera que un solo átomo de cloro puede destruir 100.000 moléculas de ozono⁹. Como consecuencia directa de estos hechos han sido ensayados aerosoles de uso médico con propelentes sin efecto sobre la capa de ozono (FC22, FC11, FC152a, HFA-134a), pero todavía no ha sido evaluada su toxicidad por completo. Junto con los propelentes existen otros aditivos necesarios para su funcionamiento como conservantes (EDTA y sulfitos), surfactantes (lecitina de soja, trioleato de sorbitán, ácido oleico), cosolventes (alcohol), edulcorantes (mentol y sacarina).

- *La válvula dosificadora* es la pieza más importante. Permite liberar en cada impulso una dosis controlada del fármaco, micronizado en el freón, con un tamaño de partícula que oscila entre 50-500 mcg, aunque la mayoría de ellas son inferiores a 5 micras y a una velocidad de expulsión aproximada de 30 metros por segundo

- *Un envase externo de plástico* en el que encaja un cilindro. Al presionar hacia abajo el cartucho, se acciona la válvula y el aerosol es expulsado a presión a través del orificio de salida del inhalador.

El *dipropionato de beclometasona* fue introducido para el tratamiento tópico nasal en 1973¹⁰ e inicialmente se presuntó para su administración en un aerosol presurizado. Más tarde, en 1980¹¹ se introdujo la budesonida que se presentó con el mismo sistema.

2.4. SPRAYS DOSIFICADORES

Los spray dosificadores (figura 4) dispersan un volumen preciso del fármaco a baja presión, evitándose los problemas de los anteriores sistemas, y facilitando la distribución con escasa irritación.



Figura 4

Los intentos preliminares para usar corticoides como hidrocortisona o dexametasona de forma tópica nasal fallaron porque eran ineficaces o tenían efectos sistémicos importantes. La situación cambió cuando se introdujo el dipropionato de beclometasona como aerosol en 1972¹²; un año después fue presentado en pulverizador nasal para tratar la rinitis alérgica estacional¹⁰. Juniper y col notificaron por primera vez que el uso ha-

bitual de beclometasona mejoraba la calidad de vida más que su uso intermitente¹³.

Posteriormente, se desarrollaron otros glucocorticoides intranasales; en nuestro país están disponibles actualmente para su dispensación en spray dosificadores seis corticoesteroides (beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, triamcinolona y mometasona).

En 1976 se presentó la Flunisolida¹⁴ en spray dosificador, siendo poco soluble en agua, por lo que esta disuelto en propilenglicol, propilenglicol y agua. El propinado de fluticasona se presenta en spray dosificador que libera 100 mcg de suspensión en cada puff (50 mcg de PF)¹⁵.

Se ha comercializado al menos dos antihistamínicos H1 intranasales para el tratamiento de la rinitis alérgica en spray dosificador: el hidroclohidrato de azelastina, fármaco con propiedades antihistamínicas desarrollado inicialmente para el tratamiento del asma¹⁶ que posteriormente se ensayó en spray nasal en rinitis alérgicas¹⁷⁻¹⁹ y la levocabastina²⁰⁻²¹.

El bromuro de Ipratropio en combinación con la beclometasona era superior a cualquiera de estos dos agentes por separado en la reducción tanto de la gravedad como de la duración de la rinorrea de la rinitis alérgica perenne²².

2.5. DOSIFICADORES EN POLVO SECO

Los sistemas de polvo seco (figura 5) se diseñaron inicialmente para solucionar el problema de la mala técnica en el uso de ICP; entre sus ventajas encontramos su menor número de aditivos, que no tienen efecto freón-freído y además no requieren una coordinación especial para su funcionamiento.

Se ha desarrollado sistemas multidosis, aun no comercializados en nuestro país, para la aplicación tópica nasal de budesonida pura en polvo, que ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional²³⁻²⁴. Thorson y cols²⁵ han objetivado en 10 sujetos sanos, empleando budesonida marcada con tecnecio, que en el 67.6%



Figura 5

de la dosis se deposita en las fosas nasales, el 4.2 % penetra en los pulmones, el 0,7% fue exhalado y el 27.6% restante se deposita en el aparato. El Butilester de Fluocortin se libera como polvo mediante un dispensador especial²⁶. No está comercializado en España.

3. COMPARACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

Newman y cols²⁷⁻²⁸, utilizando partículas marcadas con isótopos, administradas nasalmente mediante aerosoles presurizados y spray dosificadores, comprueban que, en ambos casos, la mayoría de las partículas administradas se depositan en la zona anterior de las fosas nasales, penetrando discretamente en zonas más distales y siendo indetectables en pulmones. Irlander y cols²⁹ demostraron, en un estudio simple ciego con 60 pacientes polínicos, que la budesonida administrada a dosis de 400 mcg/día, era igual de eficaz si se administraba con un aerosol presurizado que si se hacía mediante un spray dosificador.

El dispositivo intranasal presurizado con medida de dosis estandarizada se ha comparado con una bomba nasal de suspensión acuosa²⁹ y con un dispositivo más recientemente introducido que administra polvo de budesonida puro cuando es accionado por inspiración nasal²³. En el último estudio se incluyeron 112 pacientes para recibir 400 u 800 mcg de polvo de budesonida o placebo una vez al día por la mañana. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el aerosol y cualquier dosis en polvo²³ o entre una suspensión acuosa y un aerosol²⁹. Con respecto a los cambios en los síntomas nasales, los requisitos suplementarios de fármacos anticolinérgicos, la eficacia global o el máximo flujo inspiratorio nasal, las preparaciones activas fueron más eficaces que el placebo para estos criterios, pero no a la hora de aliviar los síntomas oculares. La eficacia dosis-dependiente fue notada por Irlander²⁹. Con las dos dosis diarias de 400 mcg más eficaces que una posología mitad de aquella; por el contrario Pedersen²³ no encontró diferencias alguna entre 800 o 400 mcg de polvo de budesonida, lo que apunta a una dosis óptima de 400 mcg diarios.

La inhalación nasal de budesonida comparado con placebo redujo significativamente los síntomas ($p < 0.01$) e incremento el pico flujo inspiratorio nasal ($p < 0.001$) no hu-

bo diferencias entre la budesonida y el placebo en cuanto a efectos colaterales²⁴.

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILÁCTICO

Los fármacos estabilizadores de los mastocitos constituyen un tipo de productos no esteroideos que empleados tópicamente, son muy útiles, en la rinitis leves y moderadas, siendo activos tanto en las reacciones de fase temprana como tardía, siempre que sean empleados de forma continua durante la época sintomática. La ausencia de efectos sistémicos y su excelente tolerancia los hacen idóneos como tratamiento concomitante de la inmunoterapia, e incluso, pueden ser útiles para reducir las necesidades de antihistamínicos sistémicos y esteroides tópicos. Para conseguir que sean eficaces, se requiere emplear los métodos, adecuados de aplicarlos en mucosa nasal, con el fin de conseguir que la distribución de la medicación sea uniforme, especialmente en presencia de abundante hidrorrea³⁰.

Los principales fármacos empleados son el Cromoglicato disódico (CGDS), el Nedocromil sódico y el Ácido N-Acetil-Aspartil-Glutámico (NAAGA).

4.1. CROMOGLICATO DISODICO (CGDS)

Farmacología

El cromoglicato, derivado de la cromona natural Khellin, extraída de la planta "ammi-visnaga", fue utilizado por Cox, de laboratorios Fisons, para estudios farmacológicos³¹, siendo sintetizado el cromoglicato disódico (CGDS) (figura 6). Es una bicromona unida por una cadena flexible, teniendo cada cromona un átomo de hidrogeno sustituido por un átomo de sodio. Es un polvo blanco poco soluble en agua. Se utiliza por vía inhalatoria, debido a su mala absorción por vía oral, obteniéndose unos niveles plasmáticos máximos a los 20 minutos, siendo su vida media plasmática de 81 minutos. En 1967, Altounyan demostró que su inhalación evitaba la broncoconstricción que aparecía tras la provocación alérgica en pacientes asmáticos. Se pensó que también podría ser interesante su administración en pacientes con rinitis, ya que no se trata de un broncodilatador ni de un antagonista de los mediadores químicos.

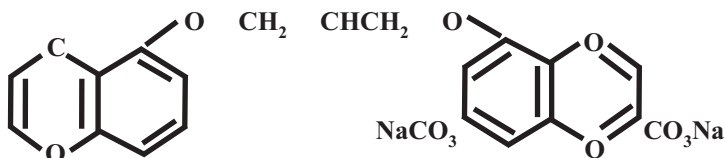


Figura 6. Cromoglicato disódico.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción exacto es desconocido³². Parece que el cromoglicato disódico actúa como un estabilizador inespecífico de la membrana de los mastocitos, aumentando el nivel intracelular de AMP cíclico, inhibiendo la fosfodiesterasa y regulando el mecanismo de "retención" del calcio. La reducción del transporte de calcio a través de la membrana mastocitaria, inhibe la liberación histamina y otros mediadores, en la reacción alérgica mediada por IgE³³⁻³⁴. No afecta a la unión alérgeno-reagína de la superficie del mastocito; sin embargo, los cambios estructurales y la liberación de los mediadores inducidos por la unión antígeno-anticuerpo desaparecen tras el tratamiento con CGDS. Se ha demostrado clínicamente que actúa tanto sobre la respuesta inmediata como la tardía y es muy efectivo cuando se utiliza de forma regular, no solo en la fase aguda³⁵.

Efectos secundarios

Su excelente perfil de seguridad les convierte en la medicación más segura para niños o paciente embarazadas con alergia nasal, y pueden ser ideales en situaciones en las que la exposición al alérgeno pueda

predecirse (veterinarios, exposición prevista a neumoalérgenos)³⁶. Sus efectos secundarios nasales son poco frecuentes, siendo los principales la sequedad de mucosa, epistaxis, salvas de estornudos o prurito faríngeo. En relación a sus efectos secundarios sistémicos, en algunos casos se han descrito reacciones alérgicas.

Dosificación

En España, esta comercializado en soluciones de 40 mg/ml, debiendo administrarse una nebulización por cada orificio nasal cada 6 horas. En la (tabla 1) aparecen los preparados comerciales disponibles.

Valoración clínica

El CGDS se ha utilizado como tratamiento preventivo de la rinitis alérgica a cualquier edad desde hace más de 30 años.

Para su empleo es necesario tener en cuenta²⁷:

- a) El envase se debe proteger de la luz.
- b) La solución acuosa no debe permanecer abierta más de 30 días.
- c) Los estornudos en salva transitorios que presentan frecuentemente los

TABLA I. Cromoglicato Disodico.

Nombre comercial	Presentación	Laboratorio
Cromoglicato nasal Zyma	4% Nebulizador 15 ml	Novartis
Cromoglicato sódico Fisons	4% Nebulizador 15 ml	Aventis
Cusucrom nasal	4% Nebulizador 15 ml	Farmacusi
Farmacrom nasal	2% Nebulizador 15 ml	Alcon Cusi
Rinilyn	2% Nebulizador 10 ml/20 ml	Organon Española
Renocil	2,56 mg/puls 15 ml	Farma Lepori
Rinofrenal	4% Nebulizador 15 ml	Sigma TAU

TABLA II: Eficacia clínica de las cromonas nasales.

Rinorrea	+
Estornudos	+
Picor nasal	+
Congestión	+
Anosmia	0
Síntomas oculares	0
Inicio de acción	Variable
Duración horas	2-6

pacientes tras su administración, por lo que, en múltiples ocasiones suspenden el tratamiento.

- d) Es necesaria una gran disciplina por parte del paciente, ya que precisa una aplicación cada seis horas.
- e) No controla a los pacientes con síntomas muy intensos (tabla 2).

Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica³⁷⁻³⁸, en especial en pacientes con títulos elevados de IgE específica⁴³, al reducir los estornudos, el prurito, la hidrorrea y la obstrucción^{Orgel 46}. El CGDS es mejor que el placebo en el tratamiento de la polinosis⁴²⁻⁴⁴, así como en la rinitis alérgica perenne del adulto⁴¹. En un estudio cruzado, doble ciego, durante seis semanas, con 104 pacientes, encuentran una significativa mejoría y mínimos efectos secundarios en los pacientes tratados⁴².

Aunque hay estudios que demuestran igual o más eficacia entre CGDS y terfenadina⁴⁵⁻⁴⁶. El cromoglicato es habitualmente menos eficaz que los antihistamínicos orales o intranasales y que los glucocorticoides intranasales en adultos y niños⁴⁷⁻⁵⁴. Las cromonas nasales han sido recomendadas en el tratamiento de las rinitis alérgicas, en ba-

se a ensayos controlados aleatorios o en metaanálisis por la Academia Europea de Alergología⁵⁵ y por el documento ARIA de 2001⁵⁶⁻⁵⁸.

4.2. NEDROCROMIL SÓDICO

Farmacología

Es un ácido dicarboxílico de la piranoquinolina (figura 7), con un peso molecular de 415 daltons, inicialmente comercializado para el tratamiento del asma bronquial. Es un polvo de color amarillo, hidrofílico y estable en solución acuosa a pH neutro o ligeramente ácido. Tras su absorción por vía inhalatoria, su vida media plasmática es de 90 minutos, siendo eliminado sin metabolizar por el hígado y el riñón.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de este fármaco no está claro. Puede ser similar al del cromoglicato disódico, aunque "in vitro" inhibe la activación eosinófilos, neutrofilos, macrófagos, monocitos y mastocitos⁵⁹⁻⁶⁰, por tanto inhibe la liberación de histamina leucotrienos C4, prostaglandina, D2, y puede inhibir los factores quimiotácticos. Se supone una acción sobre las terminaciones sensitivas del pulmón, y podría inhibir los reflejos axónicos inducidos por la lesión epitelial.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son escasos⁶¹, destacando cefalea, náuseas, vómitos y mareo, sobre todo al principio del tratamiento. No es infrecuente observar intolerancia local con las soluciones acuosas a la concentración del 4%, (estornudos, irritación nasal,

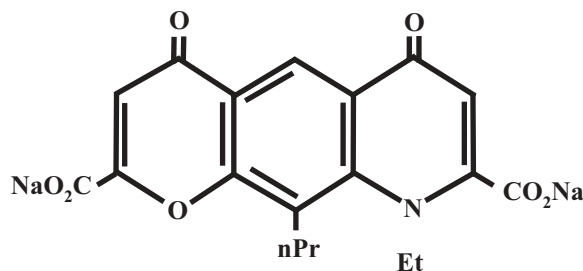


Figura 7. Nedrocromil.

escozor, picor y rara vez epistaxis) hecho que puede subsanarse utilizando el producto en forma de pomada de aplicación intranasal.

Dosificación

Solo pueden considerarse eficaces las soluciones la 4%, y deberían desestimarse las presentaciones más diluidas. Pueden ser necesarias de tres o cuatro semanas para alcanzar el efecto máximo de la terapia. La utilización del Nedocromil puede hacer innecesario el uso de AH1 o de descongestionantes nasales. La dosis inicial recomendada de cromolyn en spray en cada orificio nasal 4 veces al día durante el primer mes. La dosis se reduce de forma gradual tres veces al día y después dos veces al día si los síntomas han sido controlados. El cromolyn puede usarse en niños sin peligro.

Valoración clínica

El Nedocromil sódico han demostrado en diversos estudios su utilidad en el tratamiento de la rinitis alérgica a dosis de dos veces al día⁶²⁻⁶⁹. Debe destacarse que en un estudio la eficacia de Nedocromil se consiguió rápidamente⁶⁴. Demostrando su eficacia también en niños⁶⁵, y en la conjuntivitis alérgica estacional⁶⁶. En otro estudio el tratamiento combinado de Nedocromil y astemizol fue más eficaz que el antihistamínico solo⁶⁷.

4.3. ÁCIDO N-ACETIL-ASPARTIL-GLUTÁMICO (NAAGA)

Un gel del compuesto antialérgico NAA-GA (ácido N-acetil-aspartyl-glutámico), un inhibidor de la convertasa C3, reduce el reclutamiento celular y la liberación de mediadores durante la reacción nasal tardía inducida por alérgenos⁷⁰. Se han mostrado útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional⁷¹⁻⁸⁰. Althaus y cols⁷², en un estudio multicéntrico doble ciego de cuatro semanas de duración, estudian grupos paralelos de pacientes polínicos, 64 tratados con placebo, 63 con NAAGA y 63 con cromoglicato disódico (CGDS), encontrando mayor eficacia con NAAGA que con placebo y CGDS, aunque se toleró peor que éste; la necesidad de medicación de rescate (terfenadina) fue mayor con el placebo que con

el NAAGA. El ácido N-acetil-aspartyl-glutámico (NAAGA) no se encuentra comercializado para uso intranasal

5. BIBLIOGRAFÍA

1. SARRIÓ F, FUNES E, MIRALLES JC, NEGRO JM et al. *Tratamiento de la rinitis alérgica. Tratamiento farmacológico profiláctico. Rinitis alérgica, mecanismos y tratamiento*. En Negro Álvarez JM⁹ ed. Barcelona Ed. Edika Med, 1996. ISBN: 84-7877- 156-5.
2. GRAF P. *Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa*. Clin Ther 1999; 21: 1749-1755.
3. MYGIND N. *Nasal decongestants*. En: Essential Allergy. An illustrated text for students and specialists. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1986; 337-8.
4. MYGIND N. *Conventional medical treatment*. En: Mygind N, ed. Nasal Allergy. Oxford: Nasal decongestants. En: Essential Allergy. An illustrated text for students and specialists. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979; 257-70
5. NEGRO JM, FUNES E, MIRALLES JC, et al. *Aerosoles dosificadores en el tratamiento del asma bronquial*. Farmacoterapia, 1997; 14. 3: 122-135.
6. PAVIA D, MC LEOD L. *The environmental impact of inhaled aerosols*. Eur Respir Rev 1994; 4: 18: 75-7.
7. CROMPTON GK. *The future of inhalations devices*. Pulmonary Perspectives 1992; 9: 3-5
8. FARMAN JC, GARDIER BG, SHAKLIN JD. *Large losses of the total ozone in Antartida reveal seasonal ClO2/No2 interaction*. Nature 1985; 315: 207-10.
9. NEWMAN SP. *Pressurized metered dose inhalers and the ozone layers*. Eur Respir j 1990; 3:495-7.
10. MYGIND N. *Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever*. Br Med J 1973; 4: 464-6.
11. PIPKORN U, RUNCRCRANTZ N, LINDQVIST N. *Budesonide a new nasal steroid*. Rhinology 1980; 18:171-5.
12. *Beclomethasone dipropionate aerosol in asthma*. Lancet 1972, 2:1239-1240.
13. JUNIPER EF, GUYATT GH, O'BYRNE PM AND VIVERIUS M. *Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray: regular versus "as required" use in the treatment of seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 380-386.
14. TURKELTAUB PC, NORMAN PS, CREPEA S. *Treatment of ragweed hay fever with an intranasal spray containing flunisolide, a new synthetic corticosteroid*. J Allergy Clin Immunol 1976; 58: 597-606.
15. CRIPS AL, WINTERBORN IK, *Pharmaceutical development of fluticasone propionate aqueous nasal spray*. En Intranasl fluticasone propionate. Glaxo 1990; 18
16. MCTAVIST D, SORKIN EM. AZELASTINE. *A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic*

- properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38:778-800.
17. CIPRANDI G, PRONZATO C, PASSALACQUA G, et al. *Topical azelastina reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression nasal epithelial cells: an antiallergic activity.* *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1088-1096.
 18. CHAND N AND SOFIA RD. *Azelastine, a novel in vivo inhibitor of leukotrienes biosynthesis: a mini review.* *J Asthma* 1995; 32: 223-27.
 19. MCNEELY W, WISERMAN LR. *Intranasal azelastina. A review of its efficacy in the management of allergic rhinitis.* *Drugs* 1998; 56:91-114.
 20. AWOUTERS F, NIEMEGERES CJ, JANSEN T, et al. *Levocabastine: Pharmacological profile of a highly efficacy inhibitors of allergic reactions.* *Agents Actions* 1992; 35: 12-18
 21. DECHANT KL, GOA KL, *Levocabastine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis.* *Drugs* 1991, 41:202-224.
 22. DOCKHORN R, AARONSON D, BRONSKY E, et al. *Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 349-359.
 23. PEDERSEN B, BUNDGAARD B, DAHL R, LINDQVIST N, MYGIND N. *Powder administration of pure budesonida for the treatment of seasonal allergic rhinitis.* *Allergy* 1991; 46: 582-7.
 24. PEDERSEN W, HJULER I, BISGAARD H, MYGIND N. *Nasal Inhalation of budesonida from spacer in children with perennial rhinitis and asthma.* *Allergy* 1998, 53: 383-387.
 25. THORSON L, NEWMAN SP, WEISZ A, TROFAST E, MOREN F. *Nasal distribution of budesonida inhaled via a powder inhaler.* *Rhinology* 1993; 31:
 26. ORGEL HA, MELTZER EO, BIEMAN CW, et al. *Intranasal Fluocortin butyl in patients with perennial rhinitis: a 12 month efficacy and safety study including nasal biopsy.* *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 257-64
 27. NEWMAN SP, MOREN F, CLARKE SW. *The nasal distribution of metered dose inhalers.* *J Laryngol Otol* 1987; 10: 127-32
 28. NEWMAN SP, MOREN F, CLARKE SW. *Deposition patterns of nasal sprays in man.* *Rhinology* 1987; 26: 111-20.
 29. IRANDER K, GETERUD A, LINDQVIST N, PIKORN U. *A single blind clinical comparison between two preparations of budesonida in the treatment of seasonal allergic rhinitis.* *Clin Otolaryngol* 1984; 9:99-110.
 30. NEGRO ÁLVAREZ JM, MIRALLES LÓPEZ JC Y COLS. *Avances en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional.* *Caleidoscopio* (Ed. española) Vol. 10. Génova: ATA-Azienda Tipografi Associati, 1994.
 31. COX JSG. *Disodium cromoglycate (FLP 670) ("Intal"): a specific inhibitors of reaginic antibody-antigen mechanisms.* *Nature* 1967; 216: 1328-9.
 32. NORRIS AA. *Pharmacology of sodium cromoglycate.* *Clin Exp Allergy* 1996; 4: 5-7.
 33. OKUDA M, OHNISHI M, OHTSUKA H. *The effect of cromolyn sodium on the nasal mast cell.* *Ann Allergic* 1985; 55: 721-3.
 34. LOH RK, JABARA HH, GEHA RS. *Disodium cromoglycate inhibits S mu-S epsilon deletional switch recombination and IgE synthesis in human B cells.* *J Exp Med* 1994; 180: 663-671.
 35. JUNIPER EF, GUYATT GH, FERRIE PJ, KING DR. *Sodium cromoglycate eye drops: regular versus "as needed" use in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis.* *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (1): 36-43.
 36. DYKEWICZ MS, FINERMANN S (EDS). *Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on practice parameters in allergy, asthma, and immunology.* *Ann Allergy asthma Immunol* 1998; 81: 478-518.
 37. ENGTROU I. *The effect of disodium cromoglycate on nasal provocation test in children with seasonal allergic rhinitis.* *Acta Allergol* 1971; 26: 101.
 38. TAYLOR G, SHIVALKAR PR. *Disodium cromoglycate: Laboratory studies and clinical trial in allergic rhinitis.* *Clin Allergy* 1971; 1:189.
 39. JENSSEN AO. *Measurement of resistance to airflow in the nose in a trial with sodium cromoglycate (BP) solution in allergen-induced nasal stenosis.* *Clin Allergy* 1973; 3: 277.
 40. HASEGAWA M, SARTO Y, WATANABE K. *The effect of sodium cromoglycate on the antigen-induced nasal reaction in allergic rhinitis as measured by rhinomanometry and symptomatology.* *Clin Allergy* 1976; 6: 359.
 41. LOBATON P, SERRANO V, RUBIO N, GOMEZ D. *Treatment of perennial rhinitis with 2% solution of sodium cromoglycate.* *Rhinology* 1975; 13: 91-97.
 42. HANDELMAN NI, FRIDAY GA, SCHWARTZ HJ, et al. *Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen-induced seasonal allergic rhinitis. A tri-city study of efficacy and safety.* *J Allergic Clin Immunol* 1977; 59: 237-42.
 43. LEIFERMAN KM, YUNGINGER JW, LARSON JB, GLEICH GJ. *The effect of cromolyn sodium powder as a treatment for ragweed pollinosis.* *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 6: 482-90.
 44. CHANDRA RK, HERESI G, WOODFORD G. *Double-blind controlled crossover trial of 4% intranasal sodium cromoglycate solution in patients with seasonal allergic rhinitis.* *Ann Allergy* 1982; 49: 131-4.
 45. LINDSAY-MILLER ACM, CHAMBERS A. *Group comparative trail of cromolyn sodium and terfenadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis.* *Ann Allergy* 1982; 49: 131-4.
 46. ORGEL HA, MELTZER EO, KEMP JP, et al. *Comparison of intranasal cromolyn sodium 4%, and oral terfenadine for allergic rhinitis: symptoms, nasal cytology, nasal ciliary clearance, and rhinomanometry.* *Ann Allergy* 1991; 66: 237-44.
 47. FRANKLAND AW, WALKER SR. *A Comparison of intranasal bethametasone valerate and sodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis.* *Clin Allergy* 1975; 5: 295-300.
 48. BROWN HM, ENGLER C, ENGLISH JR. *A comparative trial of flunisolide and sodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis.* *Clin Allergy* 1981; 11: 169-173.
 49. WELSCH PW, STRICKER WE, CHU CP, et al. *Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy.* *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 125-34.

50. BJERRUM P, ILLIUM P. *Treatment of seasonal allergic rhinitis with budesonide and disodium cromoglycate*. Allergy 1985; 40: 65-9.
51. FISHER WG, HIGGINS AJ. *A comparison of budesonide and disodium cromoglycate (DSCG) in children with hay fever*. XIII international Congress of Allergology and Clinical Immunology. Montex, Switzerland 1988; 9: 382.
52. MELTZER EO. *An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 1097-1110.
53. BOUSQUET J, CHANAL I, ALQUIE MC, et al. *Prevention of pollen rhinitis symptom: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter double-blind, double-dummy, parallel-group study*. Allergy 1993; 48: 327-33.
54. FISHER WG. *Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children*. Ann Allergy 1994; 73: 6: 515-20.
55. VAN CAUWENBERGE P, BACHERT C, PASSALACQUA G, et al. *Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis*. Allergy 2000, 55: 116-34.
56. BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N, AND THE ARIA WORKSHOP GROUP. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. ARIA Workshop Report. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 147-334.
57. BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N, AND THE WORKSHOP EXPERT PANEL. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. ARIA. Executive Summary of the Workshop Report. Allergy 2002; 57: 841-55.
58. BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N, Y EL GRUPO DE TRABAJO ARIA. *Rinitis alérgica y su impacto sobre el asma*. ARIA, documento abreviado Rev Pinol 2001; 1: 5-7.
59. WARRINGA RA, MENGELERS HJ, MAIKOE T, BRUIJNZEEL PL, KOENDERMAN L. *Inhibition of cytokine-primed eosinophil chemotaxis by Nedocromil sodium*. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 802-809.
60. RADEU T, CHAVIS C, GODARD PH, MICHEL FB, DECOMPS B, DAMON M. *Effect of Nedocromil sodium on sulfidopeptide leukotrienes-stimulated human alveolar macrophages un asthma*. Pulm Pharmacol 1993; 6: 27-31.
61. MELAMED J, et al. *Evaluation of Nedocromil sodium 2% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis*. Ann Allergy 1994; 73: 57-66.
62. KAULBACH HC, IGARASHI Y, MULLOL J, WHITE MV, KALINER MA. *Effects of Nedocromil sodium on allergen-induced rhinitis in humans*. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 599-610.
63. RUHNO J, DENBURG J, DOLOVICH J. *Intranasal Nedocromil sodium in the treatment of ragweed-allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1988; 81:570-4.
64. DONNELLY A, CASALE TB. *Nedocromil sodium is rapidly effective in the therapy of seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 997-1004.
65. SIPLIA P, SORRI M, PUKANDER J. *Double-blind comparison of nedocromil sodium (1% nasal spray) and placebo in rhinitis caused by birch pollen*. Clin Otolaryngol 1987; 12: 365-370.
66. ALEXANDER M, ALLEGRO S, HICKS A. *Nedocromil sodium in golfers with seasonal allergic conjunctivitis*. Adv Ther 2001; 18(5):195-204.
67. BUKSTEIN DA, BIONDI RM, BLUMENTHAL MM; DOCKHOM RJ, FILLEY WV, FINK J, et al. *Tilarin in combination with astemizole*. Allergy 1996; 51 (28 suppl): 20-27.
68. JAMES IG, CAMPBELL LM, HARRISON JM, FELL PJ, et al. *Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastina, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhino-conjunctivitis*. Curr Med Res Opin. 2003; 19(4):313-20.
69. MELTZER EO, NASAL CROM STUDY GROUP. *Efficacy and patients satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study*. Clin Ther 2002; 24(6):942-52.
70. MIADONNA A, MILAZZO N, SALMASO C, COTTINI M, LORINI M, TEDESCHI A. *N-acetyl-aspartyl-glutamic acid inhibits cellular recruitment and mediator release during the late allergen-induced nasal reaction*. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 515-520.
71. GIRARD JP, WEIBEL MA. *Essai clinique multicentrique, á double-insu, de Zy 15106 vs cromoglycate de sodium, en application topique, dans le traitement de la rhinite pollinique aux graminées*. Med Hyg 1989; 47: 11-6.
72. ALTHAUS MA, PICHLER WJ. *Nasal application of a gel formulation of N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAGA) compared with placebo and disodium cromoglycate in the symptomatic treatment of pollinosis*. Allergy 1994; 49: 3: 184-8.
73. GAEM MA. *A preliminary evaluation of the effect of N-acetyl-aspartyl-glutamate of pollen nasal challenge as measured by rhinomanometry and symptomatology*. Allergy 1987; 24: 626-30.
74. GIRARD JP, WEIBEL MA. *Étude contrôlée d'un nouvel anti-allergique, l'acide N-acetyl-Aspartyl-glutamate (NAAGA), dans le traitement local de la pollinose*. Rev Ther 1987; 44: 607-11.
75. FINNERTY JP, GREGORY J, HOLGATE ST. *Effect of a mast cell stabilizer, N-acetyl-aspartyl-glutamate (Zy 15106) on seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1990; 85:237
76. MAGYAR P, GYORI Z, MARK Z, HUTAS I. *The protective effect of N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAGA) against nasal obstruction provoked by antigen in allergic rhinitis*. Allergy, 1993 48(8):631-3.
77. MIADONNA A, COTTINI M, CANDIANI C; TEDESCHI A. *Modulation of allergen-induced nasal symptoms and mediator release by treatment with N-acetyl-aspartyl-glutamate (ZY15106)*. Eur J Clin Pharmacol. 1994; 46(2):127-31.
78. BERTRAND B, DAB R, DAELE J, et al. *Clinical efficacy of N-acetyl-aspartyl-glutamic acid nasal spray in children suffering from pollinosis: a double-blind multicentre study*. Rhinology. 1995; 33 (3): 132-4.
79. BLONDIN C, CHOLLEY B, HAEFFNER-CAVAILLON N, GOLDSCHMIDT P. *In vitro effects of anti-allergic eyedrops on complement activation induced by particulate matter*. J Fr Ophthalmol 2003; 26(4): 328-36.
80. MIADONNA A, MILAZZO N, SALMASO C, COTTINI M, LORINI M, TEDESCHI A. *N-acetyl-aspartyl-glutamic acid inhibits cellular recruitment and mediator release during the late allergen-induced nasal reaction*. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54(7):515-20.