

11220

3
2
Uj-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Centro Médico "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

EVALUACION CLINICA DEL CROMOGLICATO
DE SODIO EN SOLUCION NASAL AL 2% EN
EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN ALERGIA
E INMUNOLOGIA CLINICA
p r e s e n t a

DRA. SYLVIA MARCELA ESPINOSA MORALES



ISSSTE

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	7
TABLAS	10
FIGURAS	15
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

RESUMEN

Se evaluó la eficacia y seguridad del cromoglicato de sodio en solución nasal al 2% en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne. En este estudio doble-ciego, 30 pacientes con síntomas de rinitis alérgica con edades de 6 a 50 años fueron asignados aleatoriamente -- para recibir ya fuera solución activa con cromoglicato de sodio al 2%, un disparo en cada narina cada 6 horas o solución con placebo. Todos los pacientes recibieron --- astemizol 10 mg en ayunas diariamente e hiposensibilización durante un período de 6 meses a 2 años. Se revisaron los diarios de síntomas de los pacientes cada 2 semanas durante 7 visitas y se les efectuó exploración física. Ambos grupos tuvieron promedio de severidad de síntomas de rinitis comparables al inicio del estudio.

Después de mes y medio de tratamiento y en el seguimiento hasta 3 meses, los promedios de síntomas indicaron superioridad del cromoglicato de sodio en solución nasal para reducir la severidad de la rinorrea, obstrucción nasal y estornudos; así como disminución de la secreción nasal y edema de cornetes ($p < 0.0001$). Los pacientes con cromoglicato de sodio mejoraron significativamente según la valoración global por el investigador ($p < 0.05$). No hubo efectos secundarios en ambos grupos.

INTRODUCCION

La rinitis alérgica es una enfermedad multifactorial que requiere un programa de tratamiento integral.

Se estima que del 10 al 20% de la población global padece de rinitis alérgica (1), ya sea estacional o perenne.

En las enfermedades atópicas del hombre, los alérgenos que intervienen con mayor frecuencia son los que actúan por vía inhalatoria. Dichos antígenos impactan directamente en la mucosa respiratoria y por lo común derivan de fuentes orgánicas naturales tales como polvo doméstico, los pólenes, las esporas de hongos, las emanaciones de insectos y otros animales, considerándose actualmente sustancias químicas que se producen en lugares de trabajo (2,3).

La nariz, al ser órgano de choque primario de múltiples alérgenos, permite que la rinitis alérgica sea una de las patologías de más difícil control para el alergólogo. La utilización de múltiples antihistamínicos y/o vasoconstrictores sistémicos y locales no satisfacen la terapéutica que el médico busca en esta patología (4,6).

Se sabe que los alérgenos hidrosolubles se difunden en el epitelio respiratorio con un destino incierto pero en circunstancias "adecuadas", y en el huésped genéticamente susceptible, se estimula la producción de anticuerpos IgE y se produce la consiguiente sensibilización de los tejidos respiratorios (5,7).

Futuras exposiciones de las membranas respiratorias sensibilizadas a aeroalérgenos específicos pueden provocar la interacción de estos con anticuerpos IgE presentes en la superficie de células cebadas con la

liberación de sustancias mediadoras de la inflamación y la consiguiente alergia clínica. Estos mediadores, ya sea liberados en forma inmediata (histamina, serotonina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos), o en forma tardía (leucotrienos, prostaglandinas, factor - activador de plaquetas, tromboxanos, bradiquininas, etc) producen contracción de la musculatura lisa, edema e hipersecreción de la mucosa, que produce la sintomatología clásica de rinorrea abundante, prurito, estornudos y obstrucción nasal (6,8,9).

Estos mediadores, sin embargo, pueden ser liberados por estímulos no alérgicos tales como los cambios bruscos de temperatura, la risa, el llanto, el ejercicio, medicamentos e incluso por infecciones y parásitos. La vía común parece ser el desequilibrio de los nucleótidos cíclicos (AMPc/GMPc), que a nivel celular producen la energía de reposo o de actividad.

En la búsqueda de medicamentos eficaces para el control de la sintomatología nasal, el médico utiliza antiinflamatorios, antihistamínicos, vasoconstrictores y en los últimos años los "estabilizadores" de membrana de células cebadas, cuya función es impedir la degranulación de las mismas y la subsecuente liberación de mediadores, en un intento de prevenir no sólo que ésta suceda secundaria al estímulo antigénico, sino también a los múltiples factores que son capaces de degranularla directamente (10,11,12,13).

Uno de los medicamentos más importantes como estabilizador de membrana es el cromoglicato disódico, también llamado cromolín sódico y que es la sal disódica del

1,3 bis (2 carboxicromona-5 eloxi)- 2 hidroxipropano, que se sintetizó en 1965 a partir de una cromona vegetal llamada kelling o quelina, con propiedades broncodilatadoras y vasodilatadoras; un relajante muscular descubierto en la hierba.

Su síntesis la realizó Ammi Visnaga uniendo dos moléculas de carboxicromona. El efecto paliativo del dolor anginoso y del cólico renal, mediante la relajación inespecífica del músculo liso, fue aplicado a la terapéutica de enfermedades de vías respiratorias por Altounyan en 1967, una vez que los investigadores lograron sintetizar derivados químicos con las propiedades de relajación de músculo liso pero sin las reacciones adversas (gran toxicidad gastrointestinal) del compuesto original (14).

La eficacia del medicamento en la terapéutica de la enfermedad alérgica parece radicar, como se ha mencionado, en la estabilización de las membranas celulares de las células cebadas aunque su mecanismo de acción no está del todo aclarado. Estudios clínicos apoyan la idea de que el fármaco inhibe la degranulación de las células cebadas cuando ésta se desencadena por mecanismos IgE, ya que su uso profiláctico antes del estímulo antigénico impide las reacciones inmediatas, habitualmente mediadas por IgE. Las reacciones de fase tardía son inhibidas también por la administración de este medicamento, antes de la provocación antigénica (15,16,17,18,19).

Se menciona que el cromoglicato disódico impide la entrada normal de iones de calcio a las células, necesario para la degranulación de las mismas. Este efecto se logra incrementando el nivel intracelular de monofosfato

cíclico de adenosina (AMPc) que reduce el transporte de iones de calcio a través de la membrana de la célula cebada. Se ha postulado que la naturaleza hidrófila del cromoglicato puede interferir directamente en la entrada normal de calcio en la célula; ésto podría explicar la prevención de la liberación de mediadores mediados tanto por mecanismos inmunológicos como no inmunológicos (20, 21, 22, 23).

El incremento del AMPc al parecer se acompaña de la inhibición de fosfodiesterasa provocando mayor relajación de la célula.

El cromoglicato disódico parece no inhibir la fijación de anticuerpo ni trastorna la reacción antígeno-anticuerpo pero sí la respuesta a ésta reacción (23, 24).

Una de las mayores ventajas de su uso es la escasez de reacciones adversas, tanto a nivel tópico como sistémico, por lo que se puede considerar un fármaco seguro. Los efectos secundarios más frecuentes a nivel nasal son sensación de ardor e irritación de la mucosa; por lo que se ha convertido en una opción muy atractiva para el tratamiento de los pacientes con rinitis alérgica.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, longitudinal, prospectivo, comparativo y doble ciego en 30 - pacientes con rinitis alérgica perenne, que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital - "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E, de julio a octubre de 1991. Los datos de cada paciente se obtuvieron mediante la realización de una historia clínica completa y dirigida, así como exámen físico minucioso.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron pacientes maculinos y femeninos con - rango de edad de 6 a 50 años, con diagnóstico establecido de rinitis alérgica por clínica, laboratorio y prue--bas cutáneas positivas a diversos aeroalergenos. Todos - los pacientes habían recibido hiposensibilización duran--te un periodo mínimo de 6 meses y máximo de 2 años.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se decidió excluir del estudio a los pacientes que presentaran algún tipo de intolerancia al cromoglicato - de sodio nasal, a pacientes con tratamiento de hiposensi--bilización mayor de 2 años y a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Se estableció en base a la falta de cumplimiento - por parte del paciente de las indicaciones hechas por el médico en el seguimiento de su tratamiento o la inasis--tencia a sus citas de control.

Con el fin de conocer, evaluar y comparar la eficacia terapéutica así como la seguridad y tolerancia del cromoglicato de sodio nasal al 2%, se seleccionaron 30 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión. Se les estableció una valoración inicial tanto subjetiva como objetiva de los síntomas y signos de la rinitis con escala de graduación de 0 a 4, siendo 0 - asintomático o asignológico, 1 - síntomas o signos leves, 2 - síntomas o signos moderados, 3 - síntomas o signos severos, 4 - síntomas o signos muy intensos.

Los datos clínicos evaluados individualmente fueron estornudos, prurito, obstrucción nasal y rinorrea. Al exámen físico palidez de la mucosa, edema de cornetes, edema de piso nasal y secreción.

Los enfermos recibieron tratamiento sintomático con antihistamínico (astemizol 10 mg diarios en ayunas) y vasoconstrictores sistémicos (pseudoefedrina 60 a 120 mg diarios), éste último por razón necesaria y de acuerdo a criterio médico.

15 pacientes recibieron tratamiento con placebo en solución nasal y los otros 15 con cromoglicato de sodio nasal al 2% (Rynacrom, laboratorios Fisons) a razón de cuatro aplicaciones al día

El seguimiento clínico de los pacientes se realizó cada 15 días durante siete visitas en las cuales se aplicó el mismo método de evaluación, valorándose además el diario de síntomas proporcionado por el paciente así como los posibles efectos secundarios tanto locales como sistémicos del cromoglicato de sodio en solución nasal.

El análisis estadístico se realizó por medio de la prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates (25).

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 30 pacientes y fueron asignados aleatoriamente al grupo del medicamento (Cromoglicato de sodio en solución nasal -CGS-) o al grupo placebo, de terminándose en 15 el número de pacientes por grupo.

13 (43.3%) fueron hombres y 17 (56.7%) mujeres (Fig 1). Estableciéndose frecuencias por grupos de edades, predominando los pacientes de la primera y la segunda décadas de la vida (Fig. 2).

El promedio de edad fue de 17.3 años para el grupo de CGS y 17.5 para el grupo de placebo; el rango global de edad fue de 6 a 46 años.

Se evaluó la escala de síntomas y signos con valores promedio al inicio del estudio, no alcanzándose significancia estadística entre ambos grupos. Estas características clínicas pueden observarse en la Tabla 1.

El diagnóstico de la rinitis alérgica se realizó en un promedio de 15 meses previos al inicio del estudio en ambos grupos. La enfermedad que más se asoció a la rinitis fue asma bronquial encontrándose en 5 pacientes del grupo placebo y en 3 del grupo de CGS. Se investigaron antecedentes de atopia y autoinmunidad en ambos grupos, estableciéndose en 9 y 5 pacientes respectivamente dentro del grupo CGS; en 8 y 3 en el grupo placebo.

El tiempo de tratamiento con inmunoterapia fue equivalente en ambos grupos y todos los pacientes recibieron el antihistamínico astemizol (10 mg/día en ayunas) durante el estudio. No hubo abandonos de tratamiento y el incumplimiento en las indicaciones dadas por el médico fue mínimo por lo que no hubo necesidad de excluir o eliminar a ningún paciente.

Al final de las 7 visitas, los pacientes con cromoglicato tuvieron una respuesta altamente significativa en la desaparición de las variables medidas (obstrucción nasal, rinorrea, estornudos) respecto del efecto observado con el placebo, el cual equivale al doble, triple y cuádruple respectivamente. Por el número de observaciones sólo se alcanzó significancia estadística en el caso de los estornudos ($p < 0.05$) (Tabla 3).

Al final del estudio hubo una mejoría mayor del 20% en cuanto a la desaparición del edema de piso y la secreción, no hubo diferencias entre los grupos con respecto al edema de cornetes y el grupo de CGS tuvo una mayor palidez de la mucosa nasal que el grupo placebo (Tabla 4).

Al considerar como efecto benéfico la desaparición y/o la persistencia de síntomas leves en su mínima intensidad (grado 1), se hacen más evidentes los efectos benéficos del cromoglicato y en todas las comparaciones las diferencias son estadísticamente significativas (Tabla 5)

Al hacer éste mismo análisis en los signos clínicos, el efecto de CGS continúa siendo evidente, predominante en cuanto a edema de cornetes y secreción aunque no estadísticamente significativo (Tabla 6).

Después de mes y medio de tratamiento (visitas 4 a 7), los pacientes en el grupo de CGS tuvieron una respuesta altamente significativa con respecto a cada variable medida y las diferencias entre ambos grupos se hicieron más evidentes siendo significativas desde el punto de vista estadístico ($p < 0.0001$) en cuanto a obstrucción nasal rinorrea y estornudos (Tabla 7).

Después de mes y medio de tratamiento (visitas 4 a 7), los efectos sobre los signos medidos (secreción y edema de cornetes) en el grupo de CGS son benéficos y las

diferencia con el grupo placebo son de 30% o mayores con significancia estadística ($p < 0.0001$). En cuanto al edema de piso la diferencia fue sólo del 15% y en cuanto a la palidez de la mucosa nasal fueron prácticamente iguales las observaciones (Tabla 8).

La evolución sintomática y signológica se evidencia en las Figuras 3 a 10.

De acuerdo a la evolución global por el investigador durante la fase doble-ciego, los pacientes en el grupo de cromoglicato tuvieron mejoría estadísticamente significativa comparados con el grupo placebo, ya que 13 de 15 (86.67%) tuvieron mejoría al final del estudio mientras que sólo 4 de 5 (26.67%) mejoraron con placebo --- ($p < 0.05$) (Tabla 9, Fig. 11).

Solamente un paciente del grupo de cromoglicato refirió estornudos y prurito posterior a la aplicación de la solución nasal. No hubo síntomas que ameritaran la -- suspensión del medicamento.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES
TABLA I

	CGS n=15	PLACEBO n=15	p
SEXO			
HOMBRES	8	5	NS
MUJERES	7	10	NS
EDAD, AÑOS			
PROMEDIO	17.3	19.5	NS
RANGO	(6-44)	(6-46)	
ESCALA DE SINTOMAS AL INICIO			
ESTORNÚDOS	1.93	2.33	NS
PRURITO	1.80	2.07	NS
OBSTRUCCION NASAL	3.00	3.27	NS
RINORREA	2.93	2.67	NS
ESCALA DE SIGNOS			
PALIDEZ	3.07	2.53	NS
EDEMA DE PISO	1.93	1.67	NS
EDEMA DE CORNETES	3.20	3.00	NS
SECRECION	2.33	2.20	NS

* NO DIFERENCIA ESTADISTICA ENTRE LOS GRUPOS DE CROMOGLICATO DE SODIO Y PLACEBO.

ANÁLISIS DOBLE CIEGO: CROMOGLICATO
DE SODIO V. PLACEBO

TABLA 2

	VISITA 1			VISITA 7		
	CGS	PLACEBO	p	CGS	PLACEBO	p
PRURITO	1.80	2.07	NS	0.53	1.20	NS
ESTORNUDOS	1.93	2.33	NS	0.60	1.93	< 0.05
OBSTRUCCION NASAL	3.00	3.27	NS	1.40	2.53	< 0.05
RINORREA	2.93	2.67	NS	0.87	2.07	< 0.05
PALIDEZ	3.07	2.53	NS	1.13	1.47	NS
EDEMA DE PISO	1.93	1.67	NS	0.40	0.80	NS
EDEMA DE CORNETES	3.20	3.00	NS	1.53	2.33	< 0.05
SECRECIÓN	2.33	2.20	NS	0.53	1.00	< 0.05

EVOLUCION SINTOMATOLOGIA
FINAL DEL ESTUDIO (VISITA 7) **TABLA 3**

SINTOMA	CGS	PLACEBO	p
	n=15	n=15	
	% *	% *	
OBSTRUCCION NASAL	13	7	NS
RINORREA	40	13	NS
ESTORNUDOS	60	13	< 0.05

CGS CROMOGLICATO DE SODIO

* PORCENTAJE DE PACIENTES CON SINTOMAS 0 (AUSENTES) AL FINAL DEL ESTUDIO.

EVOLUCION SIGNOLOGIA
FINAL DEL ESTUDIO (VISITA 7) **TABLA 4**

SIGNO	CGS	PLACEBO	p
	n=15	n=15	
	% *	% *	
PALIDEZ	26.67	46.67	NS
EDEMA DE PISO	80.00	53.00	NS
EDEMA DE CORNETES	13.33	13.33	NS
SECRECION	66.67	46.67	NS

CGS CROMOGLICATO DE SODIO

* PORCENTAJE DE PACIENTES CON SIGNOS 0 (AUSENTES) AL FINAL DEL ESTUDIO.

**EVOLUCION SINTOMATOLOGIA
FINAL DEL ESTUDIO (VISITA 7)**

TABLA 5

	CGS	PLACEBO	p
	n=15	n=15	
SINTOMA	%*	%*	
OBSTRUCCION NASAL	60	13	< 0.05
RINORREA	73	20	< 0.05
ESTORNUDOS	80	13	< 0.05

CGS CROMOGLICATO DE SODIO

* PORCENTAJE DE PACIENTES CON SIGNOS 0 Y 1 AL FINAL DEL ESTUDIO.

**EVOLUCION SIGNOLOGIA
FINAL DEL ESTUDIO (VISITA 7)**

TABLA 6

	CGS	PLACEBO	p
	n=15	n=15	
SIGNO	%*	%*	
PALIDEZ	60	53	NS
EDEMA DE PISO	80	66	NS
EDEMA DE CORNETES	53	13	NS
SECRECION	86	60	NS

CGS CROMOGLICATO DE SODIO

* PORCENTAJE DE PACIENTES CON SIGNOS 0 Y 1 AL FINAL DEL ESTUDIO.

**EVOLUCION SINTOMATOLOGIA
VISITAS 4 A 7**

TABLA 7

SINTOMA	CGS	PLACEBO	p
	n=15	n=15	
	% *	% *	
OBSTRUCCION NASAL	60	17	< 0.0001
RINORREA	63	15	< 0.0001
ESTORNUDOS	80	22	< 0.0001

CGS CROMOGLICATO DE SODIO

* PORCENTAJE DE PACIENTES CON SINTOMAS 0 Y 1 DE LA VISITA 4 A LA 7.

**EVOLUCION SIGNOLOGIA
VISITAS 4 A 7**

TABLA 8

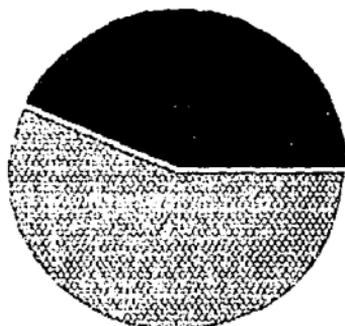
SIGNO	CGS	PLACEBO	p
	n=15	n=15	
	% *	% *	
FALIDEZ	50	45	NS
EDEMA DE PISO	78	65	NS
EDEMA DE CORNETES	50	10	< 0.0001
SECRECION	81	51	< 0.0001

CGS CROMOGLICATO DE SODIO

* PORCENTAJE DE PACIENTES CON SIGNOS 0 Y 1 DE LA VISITA 4 A LA 7.

CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2% EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA

43.3% SEXO MASCULINO



SEXO FEMENINO 56.7%

FIGURA 1

CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2% EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA FRECUENCIA POR GRUPOS DE EDADES

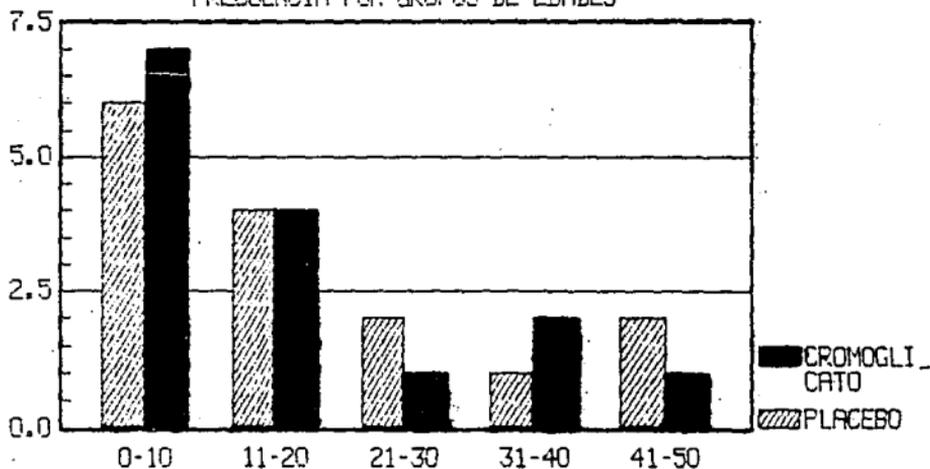


FIGURA 2

CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
ESTORNUDOS

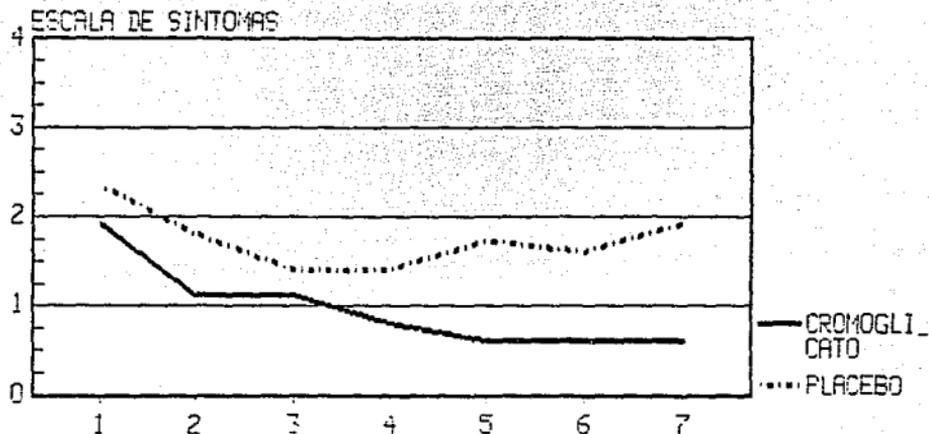


FIGURA 3

CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
PRURITO

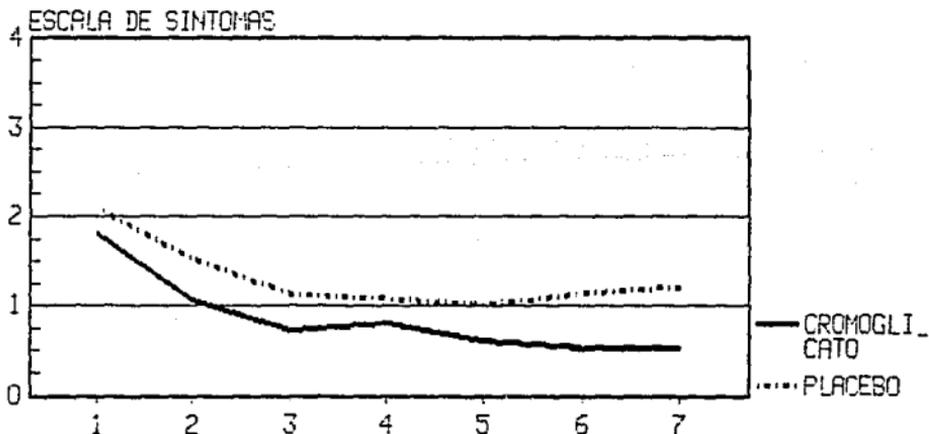
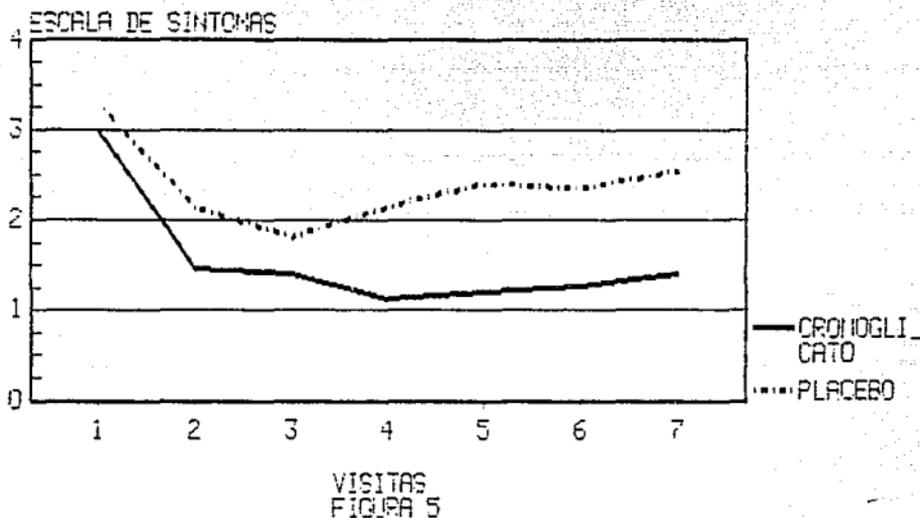
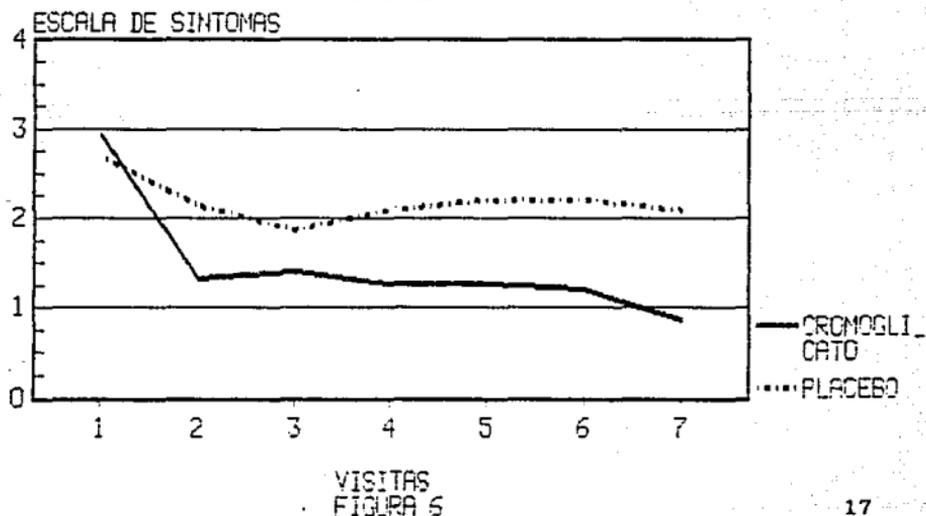


FIGURA 4

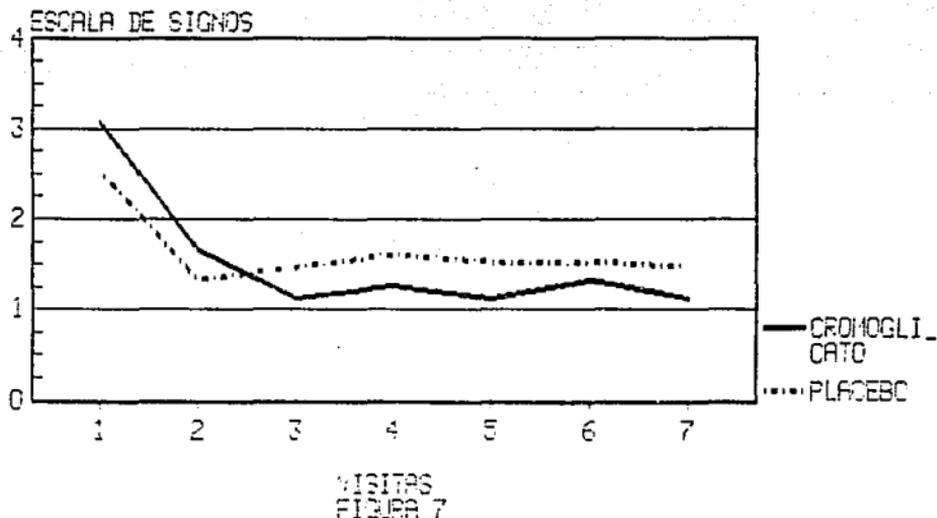
CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
OBSTRUCCION NASAL



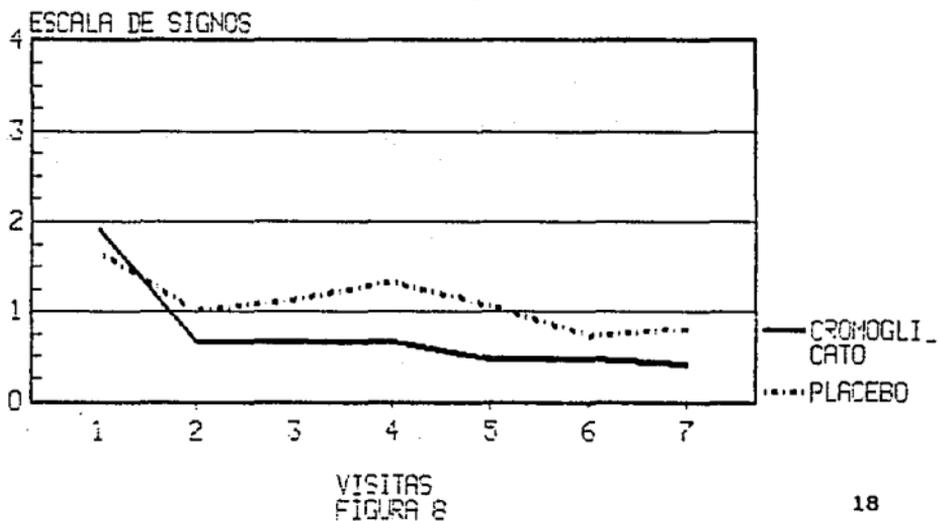
CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
RINORREA



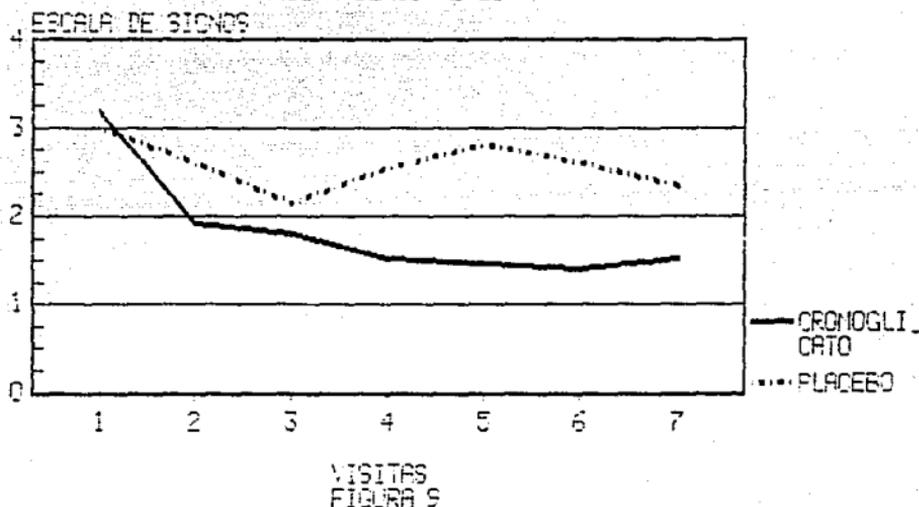
CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
CALIDEZ



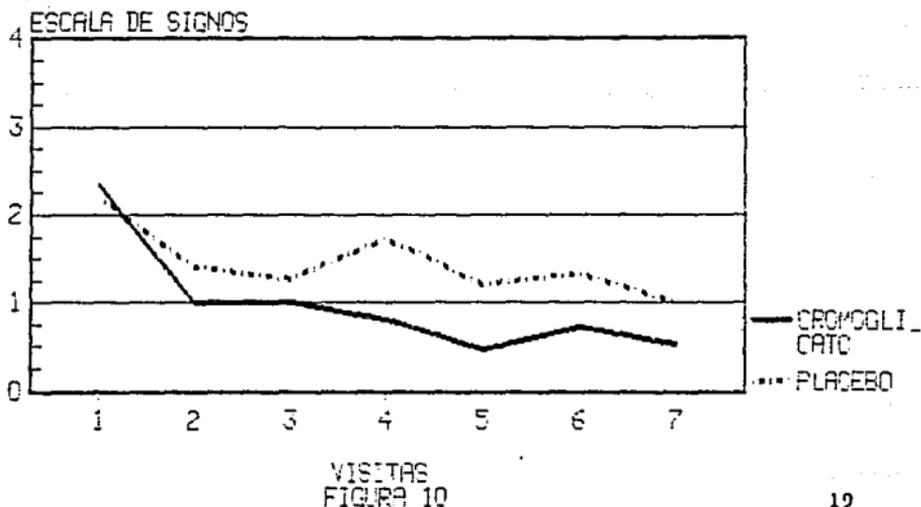
CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
EDEMA DE PISO



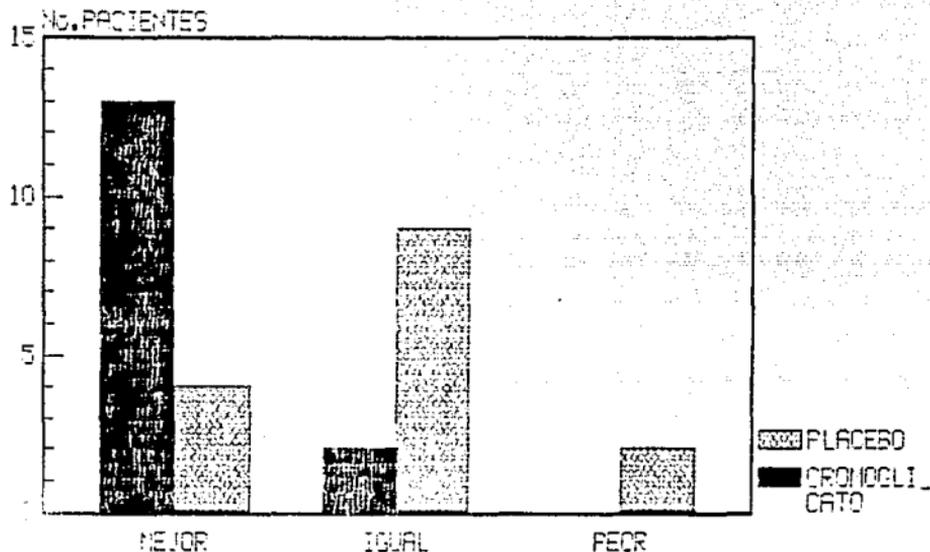
CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
EDEMA DE CORNETES



CROMOGLICATO DE SODIO NASAL AL 2%
EN EL TRATAMIENTO DE RINITIS ALERGICA
SECRECION



VALORACION GLOBAL POR EL INVESTIGADOR



VALORACION GLOBAL
POR EL INVESTIGADOR

	CGS n = 15	P n = 15	p
MEJOR	13/15	4/15	<0.05
IGUAL	2/15	9/15	<0.05
PEOR	0/15	2/15	NS

* NS = NO SIGNIFICATIVA

Tabla 9

DISCUSION

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que el CGS en solución nasal es un medicamento útil para disminuir las molestias nasales de los pacientes con rinitis alérgica. Su eficacia se establece aún más al evaluar los síntomas de obstrucción nasal, rínorrea y estornudos y los signos de secreción y edema de cornetes. El efecto terapéutico final que implica la desaparición de los síntomas duplica los resultados del grupo placebo, lo que -- habla de su eficacia.

El papel protector de la degranulación de la célula cebada ejercido por el CGS nos explica ésta mejoría dado que impide la liberación de mediadores provocada por múltiples estímulos.

El que no se encontraran diferencias en la evaluación de la palidez de la mucosa nasal habla del efecto vasomotor implicado en la sintomatología.

La mejoría estadísticamente significativa que se observó entre los grupos a partir del mes y medio de tratamiento corrobora la necesidad del uso constante y prolongado de éste medicamento para lograr los efectos benéficos deseados.

En éste estudio se comprobó la seguridad del empleo del cromoglicato de sodio en solución nasal, ya que prácticamente carece de efectos secundarios.

CONCLUSIONES

1. El Cromoglicato de sodio en solución nasal al 2% demostró ser eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica en un estudio doble-ciego con grupo control de placebo
2. La reducción de la sintomatología es más notoria en relación a estornudos, obstrucción nasal y rinorrea; así como en la disminución de la secreción y edema de cornetes
3. Los efectos colaterales son mínimos y no interfieren con el uso del medicamento.
4. Estas propiedades hacen al Cromoglicato de sodio en solución nasal un medicamento ideal para complementar el tratamiento de la rinitis alérgica perenne.
5. El uso prolongado y constante del medicamento incrementa los efectos benéficos.

BIBLIOGRAFIA

1. Berman BA. Allergic rhinitis: Mechanisms and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:980-4.
2. Kalliner M, Eggleston PA, Mathews KP. Rhinitis and asthma. *JAMA.* 1989;258:25-58.
3. Mygind M. *Nasal Allergy.* London:Blackwell, 1980.
4. Meltzer EO. Evaluating rhinitis: Clinical, rhinometric, and cytologic assessments. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:900-8.
5. Solomon WR. Aerobiology of pollenosis. *J Allergy --- Clin Immunol.* 1984;74:449-61.
6. Middleton E. Chronic rhinitis in adults. *J Allergy - Clin Immunol.* 1988;81:971-5.
7. Naclerio RM. The pathophysiology of allergy rhinitis impact of therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(5):927-34.
8. Busse W. New directions and dimension in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 5(2):890-908.
9. Basic Principles of Therapy for allergic disease. In *Manual of allergy and immunology.* Edited by Lawlor G. - Little Brown and Co. Second Ed. 1988:78-81.
10. Druce H. The nasal route of drug administration. -- *Hosp Pract.* 1991;26(3A):19-23.
11. Onda T, Nagakura T, Uekusa T, et al. Drug effects on antigen-induced release of high molecular weight-neutrophil chemotactic activity and histamine in nasal secretion from children with allergic rhinitis. *Allergy Proc.* 1990;11(5):235-40.
12. Okuda M, Otsuka H, Sakaguchi K, et al. Effect of -- anti-allergic treatment on nasal surface basophilic meta chromatic cells in allergic rhinitis. *Allergy Proc.* 1989 10(1):23-6.

13. Edwards RL. Efficacy of cromolyn: a national study of treatment. *Respir Med.* 1987;81(3):278-86.
14. Salcedo JA. Comparison of the effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium. *Rev Alerg Mex.* 1988;35(13):59-64.
15. Lopez EM. Cromoglicato de sodio en la rinitis alérgica. *Rev Alerg Mex.* 1988;34(1):3-9.
16. Schwartz HJ. The effect of cromolyn on nasal disease. *Zur Nose Throat J.* 1986;65(10):449-58.
17. Felikan Z. The effects of disodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on the late nasal response to allergen challenge. *Ann Allergy.* 1982;49(4):200-12.
18. Spector SL. Ocular, nasal and oral cromolyn sodium in the management of non asthmatic allergic problems. *Allergy Proc.* 1989;10(3):191-5.
19. O'Hehir RE, Moqbel R. Action of nedocromil sodium and sodium cromoglycate on cloned human allergen specific CD4+ T lymphocytes. *Drugs.* 1989;Suppl 1:33-5.
20. Berger GW. Nasal exhalation of cromolyn: a double effect. *JAMA.* 1991;265(1):30.
21. Schuller DE, Solcow JR, Joon TH. A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(4 Pt 1):654-61.
22. Sederberg-Olsen JP, Sederberg Olsen AK. Intranasal sodium cromoglycate in post catarrhal hyperostethymal rhinosinusitis: a double blind placebo controlled trial. *Rhinology.* 1989;27(4):251-5.
23. Shapiro GG, Kneing P. Cromolyn sodium: a review. *Pharmacotherapy.* 1985;5:156-70.
24. Patalano F. Sodium cromoglycate: a review. *Can Fam P J Suppl.* 1989;6:556S-60S.
25. Yamane T. Statistics. *Int Arch Allergy Clin Immunol.* 1974;

13. Howarth PH. Allergic rhinitis: a rational choice of treatment. *Respir Med.* 1989;83(3):179-88.
14. Saicedo FA. Comparison of the effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium. *Rev Alerg Mex.* 1988;35(3):59-64.
15. Lopez DH. Cromoglicato de sodio en la rinitis alergica. *Rev Alerg Mex.* 1988;34(1):3-9.
16. Schwartz HJ. The effect of cromolyn on nasal disease *Ear Nose Throat J.* 1986;65(10):449-56.
17. Pelikan Z. The effects of disodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on the late nasal response to allergen challenge. *Ann Allergy.* 1982;49(4):200-12.
18. Spector SL. Ocular, nasal and oral cromolyn sodium in the management of non-asthmatic allergic problems. -- *Allergy Proc.* 1989;10(3):191-5.
19. O'Hehir RE, Moqbel R. Action of nedocromil sodium -- and sodium cromoglycate on cloned human allergen----specific CD4+ T lymphocytes. *Drugs.* 1989;Suppl 1:23-5.
20. Berger GW. Nasal exhalation of cromolyn: a double -- effect. *JAMA.* 1991;265(1):30.
21. Schuller DE, Solcow JE, Joos TH. A multicenter trial of nedrocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(4 Pt 1):554-61.
22. Sederberg-Olsen JF, Sederber-Olsen AE. Intranasal -- sodium cromoglycate in post-catarrrhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. -- *Rhinology.* 1989;27(4):251-5.
23. Shapiro GG, Knoing P. Cromolyn sodium: A review. --- *Pharmacotherapy.* 1985;5:156-70.
24. Patalano F. Sodium cromoglycate: a review. *Eur Resp J Suppl.* 1989;6:556S-60S.
24. Yamane T. *Statistics.* Primera Ed. Harper Int. 1967.