

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Dirección de Enseñanza e investigación

11236
70
ESTUDIOS DE POSGRADO

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PREDNISONA Y UN AGENTE
ANTILEUCOTRIENO (ZAFIRLUKAST) EN CUANTO A LA
EVALUACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE LA POLIPOSIS
NASOSINUSAL**

TESIS

Que presenta:

DRA . GRISELDA GALICIA MARTÍNEZ

para obtener el grado de

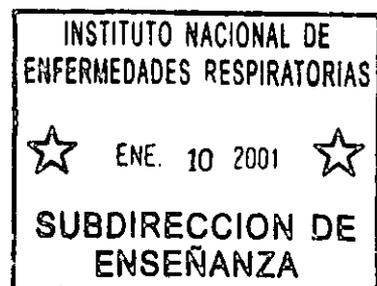
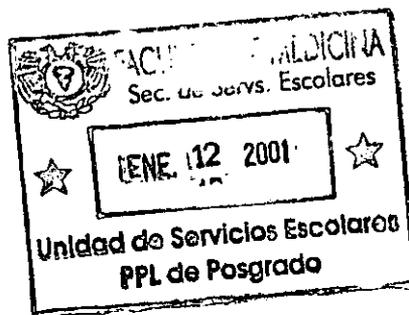
287759

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA

Asesor:

Dr. Miguel Angel Betancourt Suárez.

2001





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DEDICATORIA:

Gracias *SEÑOR* por permitirme ser parte de la vida.

A mis *PADRES* por darme la vida sin esperar nada a cambio, por tener siempre confianza en mi, por enseñarme disfrutar los triunfos y las derrotas, pero sobre todo por permitirme apoyarme en sus hombros.

A mis *HERMANOS* por soportar mis cambios de humor, por su cariño y su apoyo.

A mi esposo *SERGIO* por compartir su vida conmigo y enseñarme la responsabilidad de unir su vida a su profesión con una gran responsabilidad.

A mis mejores amigas, *PILY YALE* por ser siempre incondicionales y ser parte de mi familia.

AGRADECIMIENTOS:

AI DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT S.
Por sus enseñanzas y orientación
en el desarrollo de mi preparación
como Otorrinolaringólogo
y por brindarme su amistad incondicionalmente
mil gracias.

AI DR. ANTONIO SODA MERHY.
Con respeto y agradecimiento
por permitirme ser parte
de su equipo de trabajo
y brindarme la oportunidad
de ser un médico especialista.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Griselda Galicia Martínez.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Miguel Angel Betancourt Suárez.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	10
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	11
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	13
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	22

RESUMEN.

La poliposis nasosinusal se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa de la nariz y senos paranasales de etiología multifactorial que tiene como común denominador un estado inmunológico e inflamatorio anormalmente elevado.

Su prevalencia es del 1-2%, aunque se ha reportado hasta un 28 % en la población adulta, siendo más frecuente en mujeres 4:2. y la mayoría de los síntomas se presentan después de los 20 años.

La patogénesis de la poliposis nasal es aún incierta y se han postulado diversas teorías, siendo dos de las más plausibles, que son el resultado de una estimulación crónica persistente de una respuesta alérgica y/o inflamatoria.

Estudios han mostrado la presencia de Ácido araquidónico y de sus productos finales como los LTC₄ y LTB₄ en el estroma de los pólipos, sabiendo sus efectos sobre el epitelio respiratorio: broncoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, aumento en la secreción de moco y como agentes quimiotáticos para Eosinófilos, los cuales, son las células inflamatorias más frecuentes en la poliposis nasal.

Nuestro objetivo es comparar la efectividad del Zafirlukast contra la prednisona en cuanto a la mejoría sintomática de los pacientes con poliposis nasal y comparar la efectividad del antileucotrieno contra la prednisona, en cuanto el número de eosinófilos en el estroma de los pólipos antes y después del tratamiento.

Se estudiaron 30 pacientes con dx de poliposis a los que se les tomo una relación de sus síntomas clínicos, tomográficos y eosinófilos en sangre periférica, moco nasal, IgE y conteo de Eosinófilos en el estroma de los pólipos antes y después del tratamiento, que fue escogido aleatoriamente. Formando cuatro grupos: al grupo 1 se les administró placebo, grupo 2: Prednisona (1 mg/kg) dosis reducción, grupo 3: Zafirlukast (40mg/día) y grupo 4: Zafirlukast y prednisona. El análisis estadístico se obtuvo mediante una prueba no paramétrica Kruskal Wallis y U de Mann Withney. Encontrando que el Zafirlukast no tuvo diferencia estadística al control y por lo tanto tampoco al ser comparado con la prednisona

En nuestro estudio se mostró que la poliposis nasal es una entidad clínica que se desarrolla en una red de mediadores, citocinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento que actúan de forma diferente en la respuesta inflamatoria y por lo tanto el uso de un solo medicamento como son los antileucotrienos, solo están atacando una pequeña parte de ese microuniverso de mediadores de la respuesta inflamatoria. Por otra parte podemos concluir que el corticoesteroide es hasta ahora el más eficaz para el control de la poliposis nasal, debido a que su mecanismo de acción se presenta en múltiples sitios de la respuesta inflamatoria.

TITULO:

Estudio comparativo entre la prednisona y un agente antileucotrieno (Zafirlukast), en cuanto a la evaluación clínica e histopatológica de la poliposis nasosinusal.

INTRODUCCION:

POLIPOSIS NASOSINUSAL.

La poliposis nasosinusal es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa de la nariz y de los senos paranasales de etiología multifactorial que tiene como común denominador un estado inmunológico e inflamatorio anormalmente elevado.

Los pólipos nasales pueden ocurrir en todas las razas y clases sociales. Hosemann sugiere una prevalencia de la enfermedad del 1-2% en la población adulta aunque se ha reportado hasta el 28% (1). La relación entre hombres y mujeres es aproximadamente de 2 a 4 respectivamente y la edad de manifestación es en la gran mayoría después de los 20 años (1).

Numerosas publicaciones han demostrado que los pacientes que tienen pólipos no tienen mayor incidencia de alergias ni de pruebas cutáneas positivas (2,3); sin embargo hay un pequeño número de pacientes con IgE elevada.

Del 20 al 50% de los pacientes con poliposis sufren de asma bronquial, pero sólo un 20 al 40% de pacientes asmáticos tienen pólipos nasales y más frecuentemente en pacientes no alérgicos y esteroide dependientes. Estos pólipos suelen presentarse 10 años más tarde de instalarse su asma bronquial.

Otras entidades clínicas que puede asociarse a poliposis nasosinusal son los pacientes con Sx de Samter hasta en un 40%, Sx de disquinecia ciliar primaria, Sx de Kartagener , Fibrosis quística en un 6-48%, Sinusitis alérgica micótica en un 85%, Sx Churg-Strauss en un 50%, Sx Young y NARES en un 19%.(4)

Clínicamente los pólipos nasales usualmente son bilaterales, múltiples y libremente móviles. Visualmente, son de color gris pálido, suaves y con una apariencia semitranslúcida. Los pólipos nasales son unidos por un pedículo y originados del complejo osteomeatal, mas frecuentemente del proceso uniciforme del hueso etmoidal y del cornete medio. (20) y Encontrados frecuentemente sobre un sitio cóncavo del septum desviado, el sitio de mayor flujo aéreo nasal.

Los síntomas de la poliposis nasal son mayormente causados por un flujo aéreo disminuido a través de la nariz e incluye cefalea, obstrucción nasal, rinofonía, hiposmia o anosmia, estornudos, rinorrea anterior y posterior y en algunos casos puede causar hipertelorismo y deformidad de la pirámide nasal.

Clínicamente Rasp y Bujia (4) determinaron cuatro grados en la presentación de los pólipos nasales:

I: Mucosa edematosa con degeneración polipoidea del meato medio.

II: Pólipos nasales dentro del meato medio o meato inferior.

III: Pólipos que se extienden por arriba del cornete medio

IV: Poliposis nasal más allá del meato medio que obstruye por completo la fosa nasal.

La histología de los pólipos nasales se caracteriza por un epitelio pseudoestratificado ciliado columnar, con membrana basal engrosada, pocas terminaciones nerviosas y la presencia de un estroma muy edematizado, pocas glándulas, con una irregularidad en la estructura de glándulas quísticas dilatadas y ausencia de glándulas seromucosa y más importantemente en un gran cúmulo de células inflamatorias, particularmente eosinófilos y fibroblastos.

Histológicamente los pólipos nasales se pueden clasificar en :

1. Eosinofílico-edematoso en un 80-90%.
2. Neutrofílico-fibroinflamatorio en un 7%. (4,5)

La patogénesis de la poliposis nasosinusal es aún incierta y diversas teorías han sido formuladas alrededor de los últimos 20 años, involucrando diversas causas como:

1-Disfunción del sistema nervioso autónomo de la nariz.

2-Predisposición genética..

3-Denervación vascular o cambios histopatológicos por alteraciones en la microcirculación local o ruptura en el epitelio con prolapso tisular secundario.

4-Y las dos más plausibles son el resultado de una estimulación crónica y persistente de una respuesta alérgica y/o inflamatoria.(2).

5- El papel que juega los super-antígenos de alérgenos micóticos, en micosis no invasiva.

Se ha observado que el flujo turbulento de aire en la pared lateral de la nariz o la interacción viral y/o bacteriana puede producir cambios inflamatorios en la pared lateral de la nariz, ulceración y prolapso de la submucosa con re-epitelización y formación de nuevas glándulas (5). La histopatología de los pólipos nasales se caracteriza por un pronunciado edema estromal, proliferación de tejido conectivo (fibroblastos), capilares dilatados, infiltrados celulares, así como un trasudado en el epitelio, provocando un aumento del espacio intercelular y vacualización del citoplasma celular del epitelio (6). Incremento de la población de glándulas, mastocitos, células plasmáticas y eosinófilos; donde el epitelio respiratorio tiene la habilidad de producir un RNA mensajero para GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.), IL-3 y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Estas citocinas promueven la acumulación de eosinófilos a través de una regulación a la alta de moléculas de adhesión del endotelio, incluyendo VCAM-1, causando activación de eosinófilos y prolongando su sobrevivencia. Así como los eosinófilos activados

en los pólipos producen GM-CSF y FNT-alfa mRNA. Diversos estudios sugieren que el epitelio y células constitutivas (células epiteliales, fibroblastos y mastocitos), contribuyen importantemente a una inflamación eosinofílica crónica, posiblemente produciendo un círculo vicioso en el cual, la infiltración de eosinófilos es disparado anormalmente dentro del epitelio y además perpetua los efectos dañinos de la proteína básica principal (MBP) de los eosinófilos (7). Una de las citocinas de mayor importancia es la IL-5, la cual es producida por los Linfocitos TH2, y en menor cantidad por los mastocitos; teniendo un efecto directo sobre la médula ósea, sus efectos sobre el eosinófilo maduro es como quimiotático selectivo, activador de eosinófilos y promotor de la sobrevivencia de eosinófilos promoviendo la apoptosis tardía. Además de que el eosinófilo es el único leucocito que tiene receptor específico para IL-5.(4)

El primer paso en la formación de pólipos es una desviación regional en el transporte iónico (incremento en la absorción de Na⁺) en el epitelio respiratorio dando como resultado un cúmulo subepitelial de electrolitos y agua; desencadenados por la presencia de tipos celulares y mediadores químicos endógenos (1).

La teoría microambiental de la inflamación lateral nasal sugiere que una extensiva gama de citocinas liberadas por las mismas células epiteliales y fibroblastos se encuentran en una regulación a la alta. Estas células producen un número de moléculas tales como, TNF-alfa, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 y GM-CSF. Estos polipéptidos atraen células inflamatorias, particularmente eosinófilos y basófilos de la microcirculación y prolongan su sobrevivencia.

La respuesta inflamatoria cuenta con dos fases, la fase temprana y la fase tardía:

Siendo los mediadores en la fase temprana productos de degranulación de los mastocitos: histamina, heparina, proteasas y factor activador de plaquetas; además de los conocidos colectivamente como eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), a partir de precursores del Ácido Araquidónico. La síntesis comienza cuando el ácido araquidónico es anclado a los fosfolípidos de la membrana, a través de la Fosfolipasa A₂, la cual es activada por el flujo de iones de Ca⁺. (8)

El ácido araquidónico puede ser metabolizado por dos vías:

- A) La Vía de la Ciclooxygenasa que genera Prostaglandinas y Tromboxanos.
- B) La Vía de la 5-Lipooxygenasa que genera a los Leucotrienos.

Y durante el curso de varias horas después se producen otros mediadores que corresponden a la fase tardía de la respuesta inflamatoria tales como las citocinas (Interleucinas, FNT alfa), quienes promueven y prolongan la respuesta inflamatoria (8).

Los leucotrienos son sintetizados por la acción de la enzima 5-lipoxigenasa, por la oxigenación de la posición 5C del ácido araquidónico para producir 5-hidroperoxi-6,8,11,14-eicotetraenoico (5-HPETE) y seguido de una transformación a un epóxido LTA₄ (5,6-oxido-7,11,14-eicosatetraenoico). La activación del 5-LO es asociada

con su traslocación y unión a la membrana nuclear a una proteína específica conocida como FLAP (Proteína activadora de 5-LO). La LTA₄ es hidrolizada a ácido dihidroxi, LTB₄, por la LTA₄ hidrolasa; la LTC₄ sintasa cataliza la conjugación de la LTA₄ a glutatión reducido para formar LTC₄.

Posteriormente tanto LTB₄ y LTC₄ son secretados o transportados desde el citoplasma al espacio extracelular para ser metabolizados por Gamma-glutamil transpeptidasa a LTD₄ y por la dipeptidasa en LTE₄. (9,10).

Ver figura número 1 (Cascada del Ácido araquidónico y sus productos finales).

Estudios realizados por diversos autores han demostrado la presencia de productos del metabolismo del Acido araquidónico en los pólipos, siendo el predominante el 15-HETE, junto con sus productos finales LTC₄ y LTB₄, por otra parte se observaron concentraciones altas de los productos finales de la vía de la ciclooxigenasa tales como, PGE₂ PGF_{1-alfa}, TxB₂. (6)

El papel de los metabolitos del ácido araquidónico en la poliposis nasosinusal puede ser especulada por la naturaleza de los pólipos nasales y el conocimiento de las funciones biológicas de estos potentes mediadores de la inflamación que inducen a la broncoconstricción, vasodilatación, permeabilidad vascular, quimiotaxis y aumento de la secreción de moco; como por ejemplo, LTC₄, D₄ y E₄ son 100 a 1000 veces más potentes que la histamina; PGE₂, PGD₂ y PGI₂ son potentes vasodilatadores; LTC₄ y D₄ causan un exudado plasmático por contracción de arteriolas; LTB₄ incrementa la permeabilidad vascular y extravasación de plasma, LTB₄ y 15-HETE son potentes agentes quimiotácticos de polimorfonucleares, leucocitos, eosinófilos y monocitos; 15HETE y LTC₄, D₄ incrementan la secreción de moco en la vía aérea.

Por lo anterior podemos decir que las PGS Y LTS, causan el edema estromal, la vasodilatación, y la secreción de moco vista en la histopatología de los pólipos. (6)

Los agentes antileucotrienos por lo antes mencionado, en los últimos años han sido el centro de atención para controlar o detener las diferentes entidades que tienen como fisiopatogenia una respuesta inflamatoria aumentada y persistente como son: el asma bronquial, rinitis alérgica, y poliposis nasosinusal entre otras.

Los agentes antileucotrienos pueden actuar principalmente en tres sitios en la formación y acción de los leucotrienos. Por lo que se dividen en tres grupos dependiendo del sitio en donde actúan (11). Ver figura número 2 (Sitios de acción de los antileucotrienos).

A) Antagonistas de los receptores de cisteinil-leucotrienos, (específicamente en el LTD₄ receptor).

B) Inhibidores de la 5-lipooxigenasa.

C) Inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP).

Dentro de los antileucotrienos del primer grupo encontramos:

* ICI-204219	Zafirlukast	Accolate (zeneca).
* ONO-1078	Pranlukast	Ultair (Smith Kline).
* MK-0679	Verlukast	
* MK-0476	Montelukast	Singulair (Merck).

Dentro de los antileucotrienos del segundo grupo encontramos:

* A-64077	Zileuton	Zyflo (Abbott).
-----------	----------	-----------------

Dentro de los antileucotrienos del tercer grupo encontramos:

* MK-0591		
* BAYx1005		(10,11).

Es importante recalcar que los inhibidores de síntesis de los leucotrienos tienen una ventaja sobre los antagonistas de los receptores, ya que los primeros actúan en una etapa más temprana de la vía de la lipooxigenasa y por lo tanto bloquea la acción de todos los leucotrienos (LTA₄, LTB₄, LTC₄ y por lo tanto LTD₄ y LTE₄.)

Por otra parte, la línea de tratamiento desde hace varios años han sido los corticoesteroides que actúan disminuyendo las vías de la inflamación: inhibiendo el flujo de células inflamatorias, interfiriendo en el metabolismo del ácido araquidónico (inhibiendo la fosfolipasa A₂) y disminuyendo la formación de citosinas proinflamatorias, así como promoviendo la apoptosis tardía.

Teniendo en cuenta los efectos secundarios no deseados por su uso indiscriminado, a altas dosis y tiempo prolongado de los esteroides; las investigaciones y estudios se han dirigido a los anti-inflamatorios no esteroideos como los Antileucotrienos.

CASCADA DEL ACIDO ARAQUIDONICO

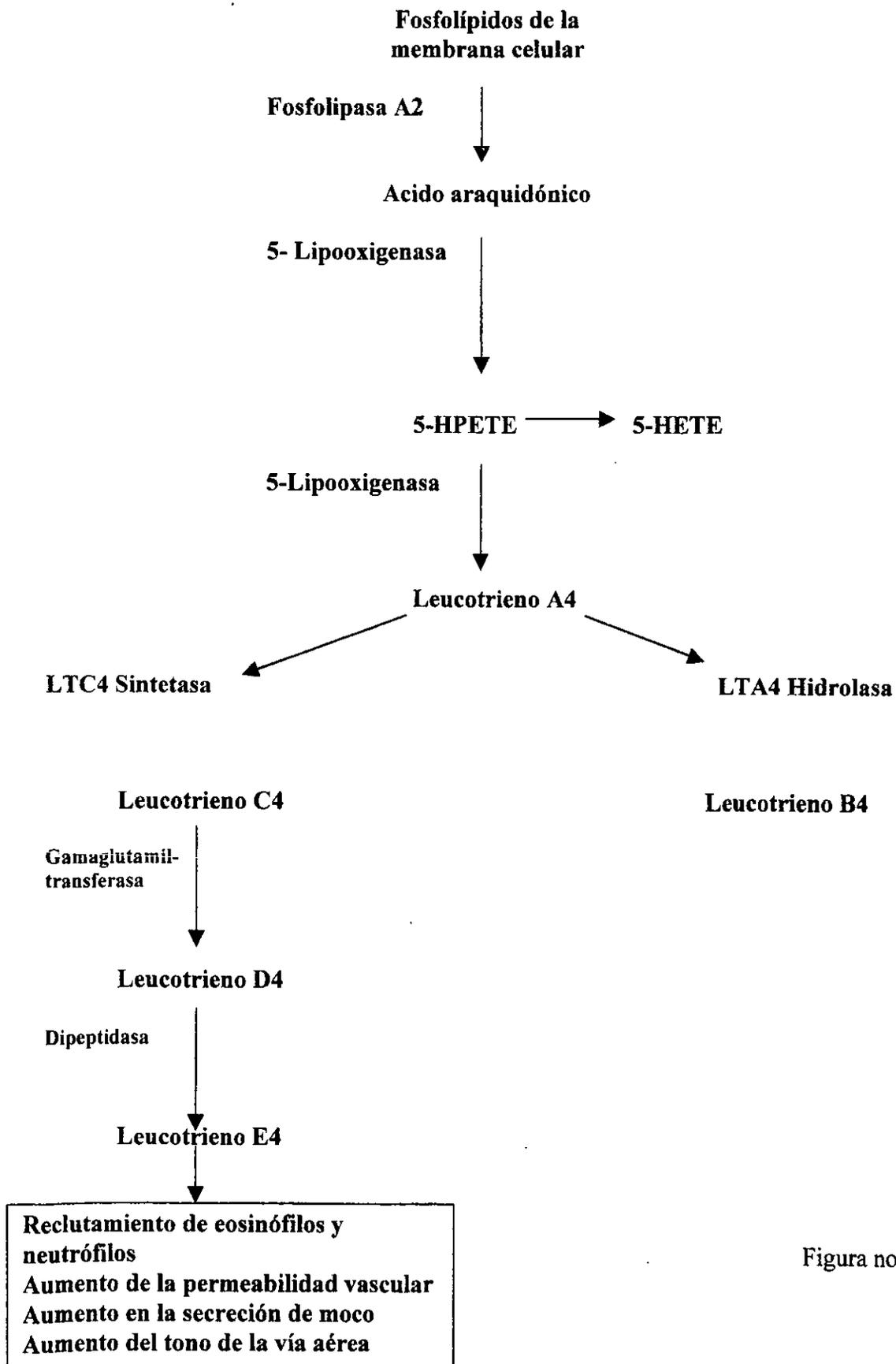


Figura no 1.

SITIOS DE ACCION DE LOS ANTILEUCOTRIENOS

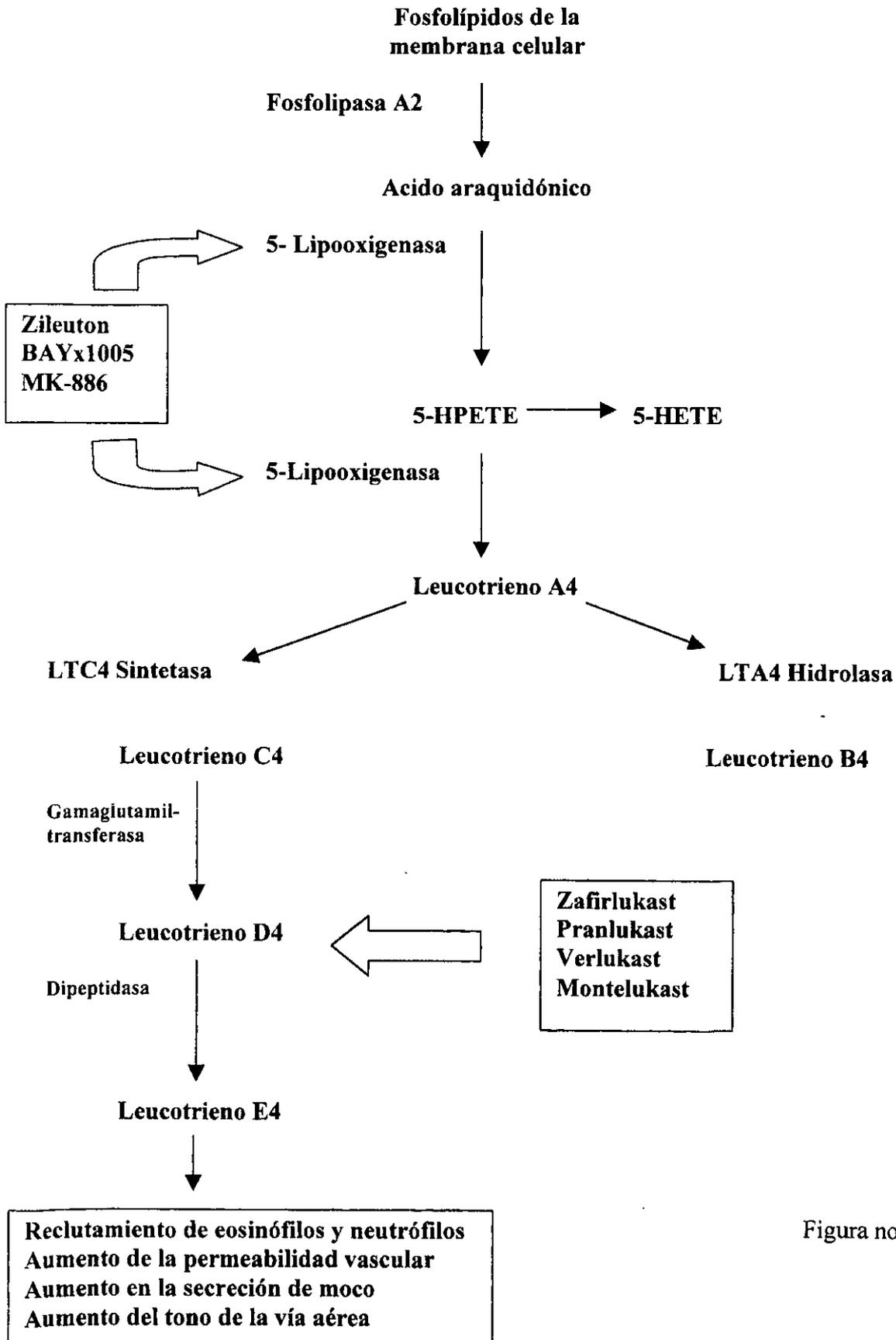


Figura no. 2

HIPOTESIS:

Sí el Zafirlukast demuestra efectividad clínica e histopatológica para el tratamiento de poliposis nasosinusal cuando se compara con la prednisona, entonces es un fármaco útil que puede ser utilizado como alternativa a los esteroides sistémicos.

JUSTIFICACION:

Siendo la poliposis nasosinusal una entidad caracterizada por una respuesta inflamatoria anormalmente expresada, donde el uso continuo de esteroides para su control nos produce un gran conflicto por sus diversos efectos secundarios, los nuevos agentes antileucotrienos pueden ser la nueva respuesta para el manejo y control ofreciendonos una mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

OBJETIVOS:

1. Comparar la efectividad del Zafirlukast contra la prednisona, en cuanto a la mejoría sintomática de los pacientes con poliposis nasosinusal .
2. Comparar la efectividad del antileucotrieno contra la prednisona, en cuanto el número de Eosinófilos en el estroma de los pólipos pretratamiento y postratamiento en los pacientes con poliposis nasosinusal.

MATERIAL Y METODOS:

PLAN DE LA INVESTIGACION:

Tipo de investigación: Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, analítico, aleatorio y ciego, para comparar la efectividad clínica e histopatológica del antileucotrieno con la prednisona en pacientes con poliposis nasosinusal.

ELEMENTOS DE ESTUDIO:

El tamaño de la muestra comprenderá 30 pacientes que cuenten con diagnóstico de poliposis nasosinusal que se traten en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, los cuales serán distribuidos de forma aleatoria en cuatro grupos, el grupo 1 no se le administrará medicamento siendo estos el grupo control, al grupo 2 se le administrará prednisona a dosis reducción, al grupo 3 recibirá un agente antileucotrieno (Zafirlukast) y al grupo 4 se le administrará prednisona y zafirlukast.

HIPOTESIS:

Sí el Zafirlukast demuestra efectividad clínica e histopatológica para el tratamiento de poliposis nasosinusal cuando se compara con la prednisona, entonces es un fármaco útil que puede ser utilizado como alternativa a los esteroides sistémicos.

JUSTIFICACION:

Siendo la poliposis nasosinusal una entidad caracterizada por una respuesta inflamatoria anormalmente expresada, donde el uso continuo de esteroides para su control nos produce un gran conflicto por sus diversos efectos secundarios, los nuevos agentes antileucotrienos pueden ser la nueva respuesta para el manejo y control ofreciéndonos una mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

OBJETIVOS:

1. Comparar la efectividad del Zafirlukast contra la prednisona, en cuanto a la mejoría sintomática de los pacientes con poliposis nasosinusal .
2. Comparar la efectividad del antileucotrieno contra la prednisona, en cuanto el número de Eosinófilos en el estroma de los pólipos pretratamiento y postratamiento en los pacientes con poliposis nasosinusal.

MATERIAL Y METODOS:

PLAN DE LA INVESTIGACION:

Tipo de investigación: Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, analítico, aleatorio y ciego, para comparar la efectividad clínica e histopatológica del antileucotrieno con la prednisona en pacientes con poliposis nasosinusal.

ELEMENTOS DE ESTUDIO:

El tamaño de la muestra comprenderá 30 pacientes que cuenten con diagnóstico de poliposis nasosinusal que se traten en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, los cuales serán distribuidos de forma aleatoria en cuatro grupos, el grupo 1 no se le administrará medicamento siendo estos el grupo control, al grupo 2 se le administrará prednisona a dosis reducción, al grupo 3 recibirá un agente antileucotrieno (Zafirlukast) y al grupo 4 se le administrará prednisona y zafirlukast.

HIPOTESIS:

Sí el Zafirlukast demuestra efectividad clínica e histopatológica para el tratamiento de poliposis nasosinusal cuando se compara con la prednisona, entonces es un fármaco útil que puede ser utilizado como alternativa a los esteroides sistémicos.

JUSTIFICACION:

Siendo la poliposis nasosinusal una entidad caracterizada por una respuesta inflamatoria anormalmente expresada, donde el uso continuo de esteroides para su control nos produce un gran conflicto por sus diversos efectos secundarios, los nuevos agentes antileucotrienos pueden ser la nueva respuesta para el manejo y control ofreciendonos una mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

OBJETIVOS:

1. Comparar la efectividad del Zafirlukast contra la prednisona, en cuanto a la mejoría sintomática de los pacientes con poliposis nasosinusal .
2. Comparar la efectividad del antileucotrieno contra la prednisona, en cuanto el número de Eosinófilos en el estroma de los pólipos pretratamiento y postratamiento en los pacientes con poliposis nasosinusal.

MATERIAL Y METODOS:

PLAN DE LA INVESTIGACION:

Tipo de investigación: Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, analítico, aleatorio y ciego, para comparar la efectividad clínica e histopatológica del antileucotrieno con la prednisona en pacientes con poliposis nasosinusal.

ELEMENTOS DE ESTUDIO:

El tamaño de la muestra comprenderá 30 pacientes que cuenten con diagnóstico de poliposis nasosinusal que se traten en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, los cuales serán distribuidos de forma aleatoria en cuatro grupos, el grupo 1 no se le administrará medicamento siendo estos el grupo control, al grupo 2 se le administrará prednisona a dosis reducción, al grupo 3 recibirá un agente antileucotrieno (Zafirlukast) y al grupo 4 se le administrará prednisona y zafirlukast.

HIPOTESIS:

Sí el Zafirlukast demuestra efectividad clínica e histopatológica para el tratamiento de poliposis nasosinusal cuando se compara con la prednisona, entonces es un fármaco útil que puede ser utilizado como alternativa a los esteroides sistémicos.

JUSTIFICACION:

Siendo la poliposis nasosinusal una entidad caracterizada por una respuesta inflamatoria anormalmente expresada, donde el uso continuo de esteroides para su control nos produce un gran conflicto por sus diversos efectos secundarios, los nuevos agentes antileucotrienos pueden ser la nueva respuesta para el manejo y control ofreciendonos una mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

OBJETIVOS:

1. Comparar la efectividad del Zafirlukast contra la prednisona, en cuanto a la mejoría sintomática de los pacientes con poliposis nasosinusal .
2. Comparar la efectividad del antileucotrieno contra la prednisona, en cuanto el número de Eosinófilos en el estroma de los pólipos pretratamiento y postratamiento en los pacientes con poliposis nasosinusal.

MATERIAL Y METODOS:

PLAN DE LA INVESTIGACION:

Tipo de investigación: Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, analítico, aleatorio y ciego, para comparar la efectividad clínica e histopatológica del antileucotrieno con la prednisona en pacientes con poliposis nasosinusal.

ELEMENTOS DE ESTUDIO:

El tamaño de la muestra comprenderá 30 pacientes que cuenten con diagnóstico de poliposis nasosinusal que se traten en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, los cuales serán distribuidos de forma aleatoria en cuatro grupos, el grupo 1 no se le administrará medicamento siendo estos el grupo control, al grupo 2 se le administrará prednisona a dosis reducción, al grupo 3 recibirá un agente antileucotrieno (Zafirlukast) y al grupo 4 se le administrará prednisona y zafirlukast.

HIPOTESIS:

Sí el Zafirlukast demuestra efectividad clínica e histopatológica para el tratamiento de poliposis nasosinusal cuando se compara con la prednisona, entonces es un fármaco útil que puede ser utilizado como alternativa a los esteroides sistémicos.

JUSTIFICACION:

Siendo la poliposis nasosinusal una entidad caracterizada por una respuesta inflamatoria anormalmente expresada, donde el uso continuo de esteroides para su control nos produce un gran conflicto por sus diversos efectos secundarios, los nuevos agentes antileucotrienos pueden ser la nueva respuesta para el manejo y control ofreciendonos una mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

OBJETIVOS:

1. Comparar la efectividad del Zafirlukast contra la prednisona, en cuanto a la mejoría sintomática de los pacientes con poliposis nasosinusal .
2. Comparar la efectividad del antileucotrieno contra la prednisona, en cuanto el número de Eosinófilos en el estroma de los pólipos pretratamiento y postratamiento en los pacientes con poliposis nasosinusal.

MATERIAL Y METODOS:

PLAN DE LA INVESTIGACION:

Tipo de investigación: Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, analítico, aleatorio y ciego, para comparar la efectividad clínica e histopatológica del antileucotrieno con la prednisona en pacientes con poliposis nasosinusal.

ELEMENTOS DE ESTUDIO:

El tamaño de la muestra comprenderá 30 pacientes que cuenten con diagnóstico de poliposis nasosinusal que se traten en el Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, los cuales serán distribuidos de forma aleatoria en cuatro grupos, el grupo 1 no se le administrará medicamento siendo estos el grupo control, al grupo 2 se le administrará prednisona a dosis reducción, al grupo 3 recibirá un agente antileucotrieno (Zafirlukast) y al grupo 4 se le administrará prednisona y zafirlukast.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Paciente con diagnóstico de poliposis nasosinusal de cualquier etiología, diagnosticada mediante endoscopia diagnóstica, tomografía computada de nariz y senos paranasales y análisis histopatológico.
2. Consentimiento por escrito por parte del paciente para formar parte del estudio.
3. En el caso de ser pacientes de sexo femenino, deberán estar usando un método anticonceptivo confiable (salpingoclasia, anticonceptivos orales o sistémicos) o ser postmenopausicas.
4. Al momento de su ingreso al protocolo no deberán presentar ninguna infección aguda.
5. Aquellos pacientes que presentes Asma deberán ser controlados por el servicio de Neumología de este INER.
6. Pacientes mayores de 20 años a 60 años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Rechazo del paciente para formar parte del estudio.
2. Contraindicación médica para la utilización de corticoesteroides sistémicos, contraindicación para la realización de biopsia y/o intervención quirúrgica, tales como:
 - a) discracias sanguíneas,
 - b) descompensación metabólica,
 - c) inmunodeficiencias adquiridas
 - d) otras.
3. Uso de esteroides sistémicos en el último mes.
4. Más de un cuadro grave de asma que haya requerido hospitalización o permanencia en el servicio de Urgencias en el último año.
5. Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Samter.
6. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
7. Abandono por parte del paciente del tratamiento y/o seguimiento.

**CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS:
INFORMACION GENERAL:**

Apellido: _____ Nombres: _____
 Sexo: _____ Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____
 Expediente: _____ TC #1: _____
 #2: _____
 Tel: _____ Domicilio _____

Diagnóstico de Poliposis nasosinusal.

Diagnóstico sistémico: _____

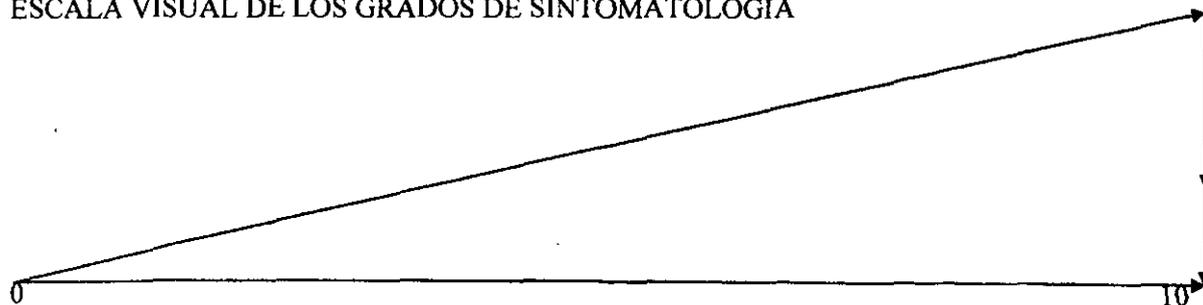
1) Alergia	5) inmunodeficiencia
2) Asma	6) DM
3) FQ	7) Sarcoidosis
4) DCP	8) Otras (especificar)

En caso de asma: 1) Médico tratante _____
 2) Tratamiento actual _____

SINTOMATOLOGIA	PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
Obstrucción y/o congestión nasal		
Cefalea		
Algía facial		
Alteraciones en el olfato		
Rinorrea posterior		
Estornudos		
Malestar general		
Total de puntos		

nota: sintomatología en escala de 0 al 10 con ayuda visual:

ESCALA VISUAL DE LOS GRADOS DE SINTOMATOLOGIA



DISEÑO EXPERIMENTAL:

Primera etapa

Etapa de Reclutamiento. Día 1:

Se reunirán 30 pacientes de la consulta externa de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de poliposis nasosinusal que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, que en su primer visita se les explicará sobre su problema (poliposis nasosinusal) la cual, es multifactorial, y se les pedirá su consentimiento para pertenecer al protocolo, que consistirá en dejarlos sin medicamentos para sus molestias nasosinuales por un mes; para obtener una muestra de mucosa nasosinusal virgen (Permitiendo únicamente el uso de inhaladores bronquiales para el tratamiento de asma en caso de que la tengan). Y se les solicitará una TC de Nariz y Senos Parasales en cortes axiales y coronales; así como exámenes de laboratorio para el control de eosinófilos en Biometría hemática, eosinófilos en moco nasal e IgE .

Segunda Etapa.

Inicio de Tratamiento. Día 30:

Se realizará una primera endoscopia diagnóstica, colocando algodones con vasoconstrictor local (oximetazolina) y anestésico local (xilocaína) de forma tópica alrededor de 5 minutos en ambas fosas nasales, para realizar su exploración con endoscopios rígidos de 0 grados- 4mm y de 30 grados 2.7mm Hopkins, Kart Storz, revisando de forma detallada y precisa las estructuras anatómicas y las posibles alteraciones anatómicas e inflamatorias, así como la presencia de dichos pólipos. Siendo en este mismo procedimiento la realización de toma de biopsia con recuento de eosinófilos por 10 campos a seco fuerte (40x), la cual se fijará con una solución de formol al 10% amortiguada, y se someterá a un proceso para inclusión en parafina, los cuales serán seccionados y teñidos con Hematoxilina-eosina, PAS y Giemsa para su evaluación por microscopía de luz. previo a recibir el medicamento que se escogerá de forma aleatoria.

Se llenará la hoja de recolección de datos para valoración subjetiva (cuadro de sintomatología, con ayuda visual en escala del 0-10), así como la valoración objetiva (por medio de endoscopia y TC de nariz y senos parasales), y los exámenes de laboratorio previos al tratamiento médico, que será designado de forma aleatoria (utilizando una tabla de números aleatorios) y que lo recibirán durante tres semanas. Y en esta misma cita se les mandará a aquellos paciente que tengan asma al Departamento de Neumología para su valoración y tratamiento.

EL GRUPO 1: recibirá placebo, siendo nuestro grupo control.

El GRUPO 2: recibirá PREDNISONA (1 mg/kg), reduciendo 20 mg cada 4 días y al llegar a 20 mg/día se reducirán a 10 mg cada 4 días y finalmente se administrarán 5 mg/día hasta completar 21 días de tratamiento.

El GRUPO 3: recibirá ZAFIRLUKAST, a dosis de 10 mg cada 12 hrs durante 21 días.

El GRUPO 4: recibirá PREDNISONA a dosis reducción más ZAFIRLUKAST a 10 mg cada 12 hrs por 21 días.

Tercera etapa

Fin del tratamiento. Día 51

Se valorará clínicamente la evolución del paciente. Se realizará una segunda endoscopia diagnóstica con toma de biopsia, la cual será mandada para recuento de eosinófilos y se vaciará la información en la hoja de recolección de datos, así como los resultados de los exámenes de laboratorio post-tratamiento.

ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se comparan los promedios de las diferencias de la sintomatología, estudios clínicos y biopsias de cuatro grupos independientes para determinar si son semejantes. Se utiliza la prueba no paramétrica para comparar grupos independientes Kruskal Wallis, si resulta alguna diferencia se realiza la prueba U de Mann Withney para dos muestras independientes para localizar la diferencia reportada.

Estadísticas descriptivas.

Procedimiento de análisis. Se forman cuatro grupos (aleatorizados; esto garantiza mayor validez al estudio) de acuerdo con las siguientes características:

- 1) Grupo control (n=7), donde se administraba sólo placebo
- 2) Grupo con aplicación de Prednisona (n=7)
- 3) Grupo con aplicación de Zafirlukast (n=8) y
- 4) Grupo con aplicación de Prednisona y Zafirlukast (n=7)

(Considerar el hecho si hubo cálculo del tamaño de muestra y la pérdida del 27.5 %)

Promedio de las diferencias en los síntomas por grupo de estudio

Grupos	Control	Prednisona	Zafirlukast	Zafirlukast + Prednisona
Diferencia de síntomas				
Obstrucción nasal	3.14 (3.58)	3.29 (3.30)	2.38 (1.41)	4.29 (2.93)
Cefaléa	1.14 (2.97)	-0.57 (4.54)	1.63 (2.00)	2.86 (4.45)
Algia facial	0.71 (1.89)	0.00 (0)	2.50 (3.25)	3.14 (2.97)
Rinorrea	1.29 (1.98)	0.86 (2.54)	0.88 (3.48)	2.43 (1.27)
Alteración del olfato	1.14 (1.86)	1.29 (1.11)	1.00 (1.20)	3.00 (2.65)
Estornudos	1.44 (1.77)	2.14 (1.95)	2.13 (3.27)	3.43 (4.04)
AEG	1.00 (1.91)	1.71 (1.80)	-0.13 (2.10)	2.14 (2.12)

Promedio de las diferencias en los estudios clínicos por grupo de estudio

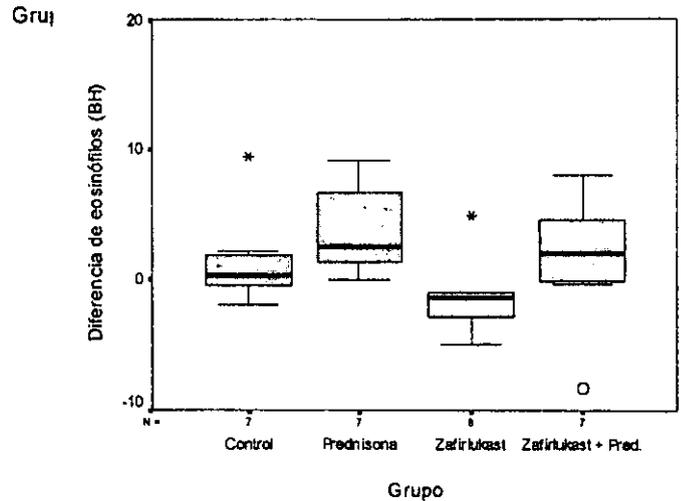
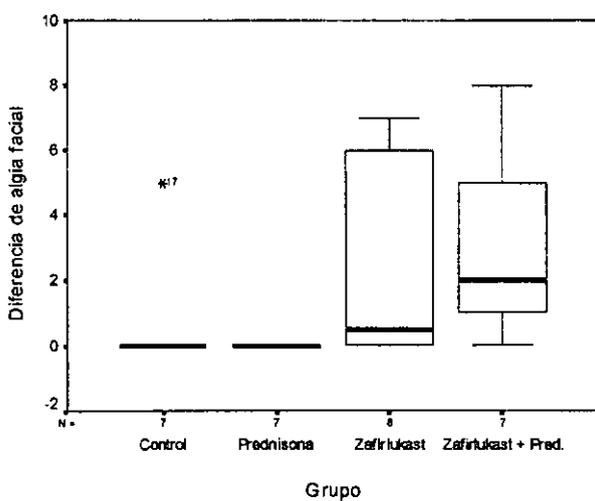
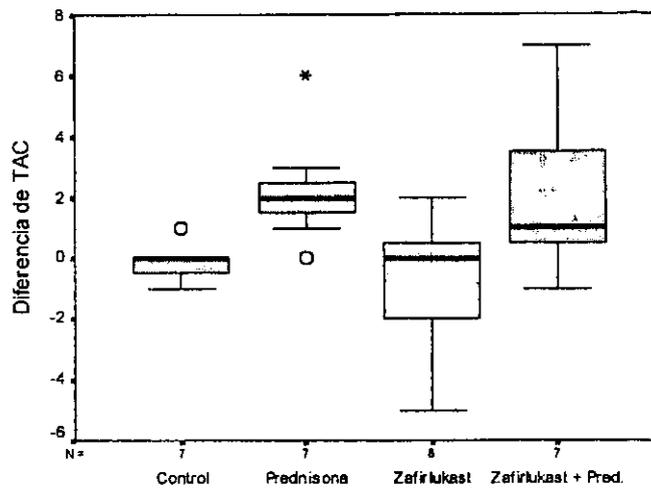
Grupos	Control	Prednisona	Zafirlukast	Zafirlukast + Prednisona
Diferencias Clínicas				
Endoscopia	1.00 (1.29)	2.29 (1.11)	2.38 (1.51)	2.43 (3.36)
Tomografía	-0.14 (0.69)	2.29 (1.89)	-0.75 (2.25)	2.14 (2.73)
EOS BH (%)	1.50 (3.75)	3.90 (3.58)	-1.35 (2.83)	1.47 (5.27)
IGE	38.00 (32.99)	67.43 (56.92)	42.77 (85.43)	-4.43 (40.68)
EOS en moco nasal	16.57 (38.14)	22.14 (29.80)	12.62 (19.07)	-2.57 (18.34)
EOS en pólipos	-7.62 (23.93)	20.35 (26.25)	-4.90 (21.66)	1.75 (18.59)

Enseguida se procede a utilizar la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis para muestras independientes y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en los promedios de las diferencias encontradas en cada variable. Obteniéndose los siguientes resultados como se muestran en la tabla siguiente

Valores de *p* encontrados en las diferencias promedio de las mediciones clínicas en los cuatro grupos

Diferencias	Endoscopia	Tomografía	EOS BH (%)	IGE	EOS en moco nasal	EOS en pólipos
<i>p</i>	0.339	0.012	0.023	0.081	0.355	0.062

A continuación se presentan los boxplots para visualizar las diferencias encontradas en éstas variables.



Este mecanismo de análisis no demuestra la eficacia del Zafirlukast, sólo localiza las posibles diferencias que pudieran encontrarse en los cuatro grupos.

El análisis consiste en comparar al grupo control con cada uno de los medicamentos y saber si hubo cambios estadísticamente significativos entre ellos. Se aplica la prueba no paramétrica de U de Mann Withney para dos muestras independientes.

Comparación del grupo control con los tratamientos. Valores de *p* en los síntomas.

Diferencia de síntomas	Control vs		
	Prednisona	Zafirlukast	Zafirlukast + Prednisona
Obstrucción nasal	0.902	0.955	0.383
Cefaléa	0.535	0.694	0.535
Algia facial	0.710	0.232	0.097
Rinorrea	0.902	0.955	0.383
Alteración del olfato	0.535	0.867	0.128
Estornudos	0.383	0.281	0.128
AEG	0.456	0.779	0.259

Comparación del grupo control con los tratamientos. Valores de *p* en los estudios clínicos.

Diferencia de síntomas	Control vs		
	Prednisona	Zafirlukast	Zafirlukast + Prednisona
Endoscopia	0.097	0.094	0.710
Tomografía	0.004	0.867	0.073
EOS BH (%)	0.209	0.040	0.710
IGE	0.535	0.281	0.038
EOS	0.535	0.867	0.456
EOS en pólipos	0.011	0.779	0.535

Interpretación:

Los resultados muestran que los medicamentos aplicados no generan cambios en los síntomas, en cambio en las mediciones clínicas hay cuatro mediciones con diferencias: Tomografía, Eosinófilos en biometria hemática, IgE y Eosinófilos en pólipos nasales.

Con la prednisona se encontraron cambios significativos en tomografía y Eosinófilos en pólipos; Zafirlukast presentó cambios en Eosinófilos en biometria hemática y la combinación de ambas en la IgE.

Conclusión: En la mayoría de las mediciones realizadas no hubo diferencia entre la prednisona y Zafirlukast o la aplicación de ambas, sin embargo la prednisona mostró cambios en tomografía y Eosinófilos en pólipos nasales.

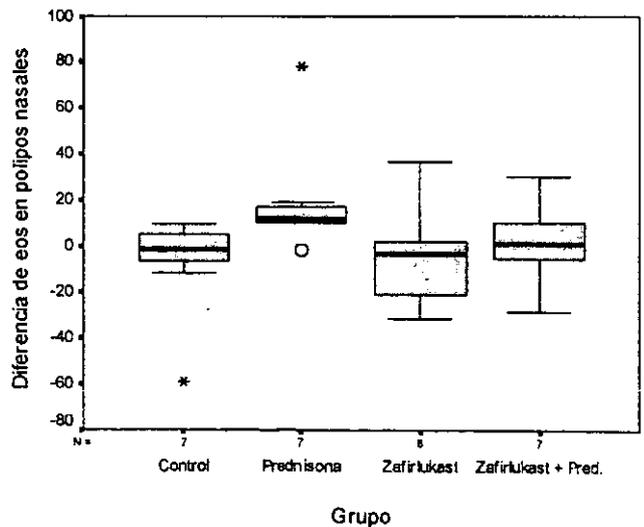
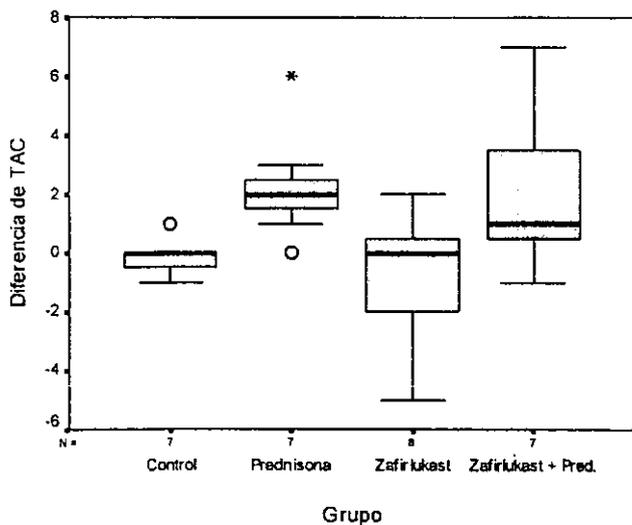
El medicamento Zafirlukast mostró cambio en Eosinofilos en biometria hemática y la combinación de ambas sólo mostró cambios en la IgE.

Se realizaron los cálculos estadísticos en el paquete SPSS versión 8.0 para windows.

La pregunta de tesis a contestar ¿El zafirlukast demuestra efectividad clínica e histopatológica para el tratamiento de poliposis nasosinusal al compararla con la prednisona?

Se tiene que mostrar primero la efectividad de la prednisona (comparar control y tratamiento de prednisona y que resulte significativo), una vez identificada la efectividad, se compara el valor de la prednisona con el zafirlukast y se observa el valor de p resultado de la comparación.

Se observó en los resultados que la efectividad de la prednisona se encuentra en la tomografía y EOS en pólipos nasales. Se compara con la medición de zafirlukast y obtiene $p=0.009$ en TAC y $P=0.029$ en EOS.



Se observa que las mediciones de zafirlukast son iguales a las de control y por eso resultan diferentes con la prednisona. Véase tabla de promedio de diferencias.

La conclusión en este caso sería que el zafirlukast no demuestra la efectividad de la prednisona.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .

Una gran serie de estudios han mostrado la eficiencia de los antileucotrienos en el tratamiento del asma bronquial (14), disminuyendo el broncoespasmo, previniendo el asma inducida por el ejercicio y disminuyendo la hiperreactividad bronquial (11,12,18).

Los antileucotrienos tienen también alguna actividad anti-inflamatoria que actúa disminuyendo en número de eosinófilos en los lavados broncoalveolares (18).

El asma como la rinitis son dos entidades que al igual que la poliposis nasosinusal, existe un proceso inflamatorio anormalmente elevado, en el que se involucran un sin número de células inflamatorias y proinflamatorias que liberan y perpetúan un estado inflamatorio crónico. Siendo las manifestaciones de reacciones inflamatorias similares en la vía aérea superior e inferior; es natural especular que los antileucotrienos pueden ser útiles en el manejo de la poliposis nasal.

Estudios realizados por Donnelly, en pacientes con rinitis y el uso de antagonistas de receptores de leucotrienos, mostraron una dosis respuesta en más de un síntoma de la rinitis alérgica, disminuyendo importantemente la obstrucción nasal ($P < 0.01$), mientras que los estornudos y la rinorrea disminuyeron pero no significativamente (16).

Los antileucotrienos han demostrado ser un tratamiento eficiente para los pacientes asmáticos, sin embargo, la discusión acerca de papel benéfico en pacientes con pólipos se basa en la presencia de leucotrienos en el estroma de los mismos presentando mayor cantidad de LTC₄ que en los sujetos normales y en las concentraciones aumentadas de LTC₄, LTE₄ y LTD₄ recolectadas de secreciones nasales después de la provocación de alérgenos.

En nuestro estudio encontramos que los antileucotrienos (zafirlukast), es menos efectivo que los corticoesteroides (prednisona) en cuanto a la mejoría de los síntomas en pacientes con poliposis nasal; sólo se observó una mejoría estadísticamente significativa en el algia facial de los 7 síntomas analizados, recordando que la obstrucción nasal, la rinorrea y las alteraciones del olfato son los más frecuentes en presentarse y en tener mayor repercusión en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Tomográficamente nuestros pacientes tratados con zarfilukast tuvieron mejoría con respecto al control pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, mientras que con prednisona se encontró una $P=0.009$.

En nuestros resultados el Zafilukast, no mostró ningún efecto protector en la disminución de la inflamación eosinofílica local en el estroma de los pólipos nasales. Confirmando que los glucocorticoides (prednisona) producen una disminución significativa en el número de eosinófilos encontrados en el estroma de los pólipos nasales, con una $P=0.029$.

Por lo que podemos concluir que el Zafirlukast es un antagonista de los receptores de los leucotrienos que en la poliposis nasosinusal no es tan eficaz como la prednisona para el control de pacientes con un estado inflamatorio anormalmente elevado como se observa en la poliposis nasosinusal. Y esto es debido a que la etiopatogenia de la poliposis nasal se desarrolla en un microuniverso en el que están involucrados diferentes mediadores, citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión que promueven, activan y perpetúan la respuesta inflamatoria.

Los glucocorticoides continúan siendo el tratamiento más eficaz para el control de la poliposis nasosinusal, debido a que ellos actúan desde un principio bloqueando la fosfolipasa A2 en la cascada del ácido araquidónico y por consiguiente la producción final de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos; así como, promoviendo el retardo de la apoptosis de células inflamatorias.

Considerando que la producción de cisteil-leucotrienos es más importante en la fase temprana de la respuesta inflamatoria, y que el 50% o más de los pacientes presentan la combinación de la fase temprana y tardía. Los antileucotrienos no tienen un efecto sobre la fase tardía de la inflamación, y por tanto no pueden ofrecer un control total del proceso inflamatorio.

Conocemos con certeza que la histamina, que es el mediador más importante de la rinitis alérgica; es una sustancia que estimula a los nervios sensoriales causando prurito nasal, estornudos y rinorrea hialina, en tanto que el papel de los leucotrienos es más limitado. Esto indicaría que los antileucotrienos no son medicamentos que compitan con los antihistamínicos en el tratamiento de la rinitis alérgica, sin embargo, como ambos actúan en diferentes niveles de la respuesta alérgica, probablemente sí se utilizan en combinación pudieran tener una mayor eficacia.

En un siguiente estudio sería importante comparar los efectos clínicos en pacientes tratados con antihistamínicos solos y pacientes tratados con antihistamínicos más antileucotrienos; como se comparó en nuestro estudio la prednisona sola y prednisona más antileucotrieno que a pesar de que no se obtuvo en todas las variantes una respuesta benéfica o sinérgica en el comportamiento clínico e histopatológico, sí se observó que en nuestros pacientes con antecedentes asmáticos o alérgicos, presentaron una mejoría aunque no significativa estadísticamente (por tener un número de muestra pequeño) al usar prednisona y zafirlukast.

Y lo anterior se puede explicar con el hecho de que la poliposis nasal de etiología multifactorial y en donde participa una red amplia de mediadores, moléculas de adhesión, RANTES, que promueven la migración de eosinófilos, así como, factores de supervivencia como las IL5, GM-CSF, IL3. y productos liberados por los mismos eosinófilos que desencadenan, angiogénesis, ciliostásis, lisis epitelial y daño neural sobre el epitelio respiratorio produzcan un ciclo vicioso en el proceso inflamatorio.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hosemann W., Göde U. and Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am. J of Otolaryngology*, 1994;2:85-98.
2. Hellquist HB. Allergy and allergy-like conditions. In Butterworths. Editor. *Pathology of de nose and paranasal sinuses*. London: 1990:24-32
3. Liu Cm, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific Ige antibody in nasal polyps. *Ann Allergy* 1994; 72:19-24
4. Kramer, M:F, and Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy* 1999, 54:669-680.
5. Bernstein J.M., Gorfien J., et.al. Clinical aspect of allergic disease. Nasal polyposis: munohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 2:165-175.
6. Jung T,J., et.al. Prostaglandins, leucotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope* 97; Feb 1987;184-189
7. Kalier M.A., Osguthorpe J.D., et.al. Sinusitis:Bech to Bedside, Current Finding Future Directions. *J.Allergy Clin Immunol*. 1997; 6: S829-S846.
8. Rachelefsky Gary. Childhood asthma and allergic rhinitis: The role of leukotrienes. *Journal of Pediatrics*. 1997; 3:348-354.
9. Drake-Lee Adrian. Nasal polyps in identical Twins. *The Journal of Laryngology and Otology* 1992; 106:108-1085.
10. O'Byrne PM., Dahlén SE. New oral preventive therapy in asthma and oral Leukotriene receptor antagonism. *Eur. Respir Rev*. 1997; 7:292-293.
11. Tan R. and Sheldon L Spector. Antileukotriene agents in asthma. *Science and Medicine*; 1997; July/August: 26-33.
12. Suissa S. et.al. Effectiveness of the Leukotriene Receptor Antagonist Zafilukast for Mild to Moderate Asthma. 1997; 3:177-183

13. Kramer, M:F, and Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy* 1999, 54, 669-680
14. Mygind N, and Bisgaard H. Leukotienes, leucotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 200; 55. 421-424.
15. Wensel Sally E. Anti-Leucotriene Agentes. *Journal of Asthma*. 1996,33(6):351-352.
16. Donnelly, Glass, Minikwitz et al. The leuckotriene D4-receptor antagonist, ICI 204,219 relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995,151: 1734-1739
17. Pullerits, Praks, Skoogh, et al. Randomized Placebo-controlled Study Comparing Leukotriene Receptor Antagonist and a Nasal Glucocorticoid in Seadonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 159: 1814-1818.
18. Saunders, Wheatley, and George. Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies. *Laryngoscope* 1991; 109:785-789.