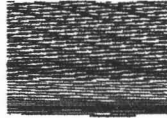


11220



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

TITULO

**ZAFIRLUKAST VS LORATADINA CON PSEUDOEFEEDRINA EN
ENFERMEDAD DE VÍA AÉREA COMUN.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA

PRESENTA :

ALUMNO:

DR. HÉCTOR HUGO SALAS BENÍTEZ.

CIUDAD DE MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, ENERO DE 2005.

m.341236



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES
MEDICAS

OFICIO FMED/SEM/0180/2005

ASUNTO: Autorización del trabajo de investigación
del Dr. Héctor Hugo Salas Benitez.

DR. ISIDRO AVILA MARTINEZ
SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES
DE LA FACULTAD DE MEDICINA
Presente.

Estimado Dr. Avila Martínez:

Me permito informar a usted que el **Dr. Héctor Hugo Salas Benitez**, alumno del curso de especialización en **Alergia e Inmunología Clínica** en el **Hospital de Especialidades del C.M.N. ,IMSS**, presenta el trabajo de investigación intitulado **"Zafirlukast vs loratadina con pseudoefedrina en enfermedad de vía aérea común"**.

De conformidad con el artículo 21 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Unico de Especializaciones Médicas (PUEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de Investigación que le otorga el derecho de la diplomación como especialista.

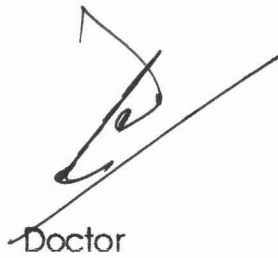
Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria, D. F. a 10 de febrero de 2005

JEFE DE LA SUBDIVISION

DR. LEOBARDO C. RUIZ PEREZ

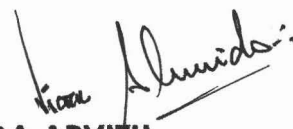
LCRP*ajr.



Doctor

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda G. "
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Doctor

VICTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU

Jefe de servicio del servicio de Alergia e inmunología clínica Hospital de
especialidades CMN siglo XXI.
(Colaborador de Investigación)
ASESOR

DELEGACION 3 SUROESTE SA
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECEBIDO
14 FEB 2005
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Zafirlukast vs loratadina con pseudoefedrina en enfermedad de vía aérea común.

DR. HÉCTOR HUGO SALAS BENITEZ*
DR. VÍCTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU.*
DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**
DR. GUILLERMO ARTURO GUIDOS FOGELBACH*
DR. FRANCISCO VÁZQUEZ NAVA***

SERVICIOS:

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA
H.E. C.M.N. SIGLO XXI

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.
H.E.C.M.N. SIGLO XXI.

- * SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA
" H.E.C.M.N. SIGLO XXI"
- ** JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
"H.E.C.M.N. SIGLO XXI"
- *** INVESTIGADOR ASOCIADO B "HGR" 6 TAMAULIPAS IMSS.

Correspondencia: Dr. Víctor Manuel Almeida Arvizu. Hospital de Especialidades CMN siglo XXI. Av. Cuahutemoc No. 330. Col Doctores. Delegación Cuahutemoc. Correo electrónico: almeida@allergist.com

Resumen.

Objetivo

Comparar la eficacia de la combinación de budesonida nasal + Zafirlukast oral contra la combinación de budesonida nasal + loratadina/pseudoefedrina oral en el control de los síntomas en rinitis y asma.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y de brazos cruzados de 36 pacientes con rinitis y asma alérgicas con uno de los siguientes regímenes de tratamiento: Grupo **a** budesonida nasal + zafirlukast oral 2 veces al día ó grupo **b** budesonidida nasal + loratadina con pseudoefedrina 2 veces al día, ambos durante 6 semanas, dos semanas de lavado y entrecruzamiento de los tratamiento durante otras 6 semanas. Se evaluaron cambios en la sintomatología de rinitis y asma, eosinófilos séricos, espirometría y citología nasal, antes y después del tratamiento.

Resultados

Se asignaron 19 pacientes al grupo a y 17 pacientes al grupo b, la edad osciló de los 16 – 45 años. Predominó el género femenino 70% y 89% respectivamente (estadísticamente no significativo). Durante las primeras 6 semanas de tratamiento V0-V3 ambos grupos de pacientes mejoraron los síntomas nasales pero el grupo **a** fue superior al grupo **b**, sin embargo en los síntomas bronquiales, tos sibilancia y disnea, el grupo **a** mostró eficacia a diferencia del grupo **b** en donde no hubo mejoría estadísticamente significativa. Una vez realizado el entrecruzamiento de la V5 a la V7 no hubo una diferencia entre ambos grupos. Los otros parámetros evaluados como la eosinofilia, el VEF1 y los eosinofilos nasales mejoraron significativamente antes del estudio y al final.

Conclusiones

La asociación de un esteroide nasal con un antileucotrieno (zafirlukast) fue más eficaz en controlar tanto síntomas nasales y sobre todo bronquiales a la asociación de un esteroide nasal con anti H1 (loratadina) con pseudoefedrina.

Otros indicadores de inflamación como la eosinofilia, y la eosinofilia nasal fueron disminuídos, el VEF1 aumentó significativamente en ambos grupos de tratamiento todo lo anterior probablemente debido al uso de esteroide nasal asociado al antileucotrieno.

Palabras clave: enfermedad de vía aérea común, antileucotrienos, loratadina.

Abstract

Objective

Comparing the efficacy of nasal budesonide + oral zafirlukast against nasal budesonide + oral loratadine / pseudoephedrine combination in the control of symptoms of rhinitis and asthma.

Material and methods

It was made a controlled clinic testing, randomized, double blind and crossover with 36 patients with allergic rhinitis and asthma with one of the next treatment regimes: Group a nasal budesonide + oral zafirlukast two times a day or group b nasal budesonide + oral loratadine / pseudoephedrine two times a day, both of them during six weeks, two weeks of washing and crossover of the treatments during six weeks more. It evaluated changes in the rhinitis and asthma symptoms, blood eosinophils, pulmonary function testing, nasal cytology, before and after the treatment.

Results

It assigned 19 patients to group a and 17 patients to group b. The age oscillated between 16-45 years. Predominated feminine genus 70% and 89% respectively (statistically no significant). During the first six weeks of the treatment V0 – V3 both groups of patients got better nasal symptoms but group a was superior to group b, however in bronchial symptoms, cough, wheezing and breathlessness, group a showed efficacy in comparison with group b in where it wasn't betterment statistically significant. Once made crossover of the V5 – V7 there wasn't a difference between both groups. The others evaluated indicators like eosinophilia, el VEF1 and the nasal eosinophils got better in a significant way before the study and to the end.

Conclusions

The association of a nasal steroid with leukotriene modifier (zafirlukast) was more effective for controlling nasal symptoms and specially bronchial symptoms to the association of a nasal steroid with antihistamines (loratadine) with pseudoephedrine.

Other inflammation indicators like eosinophilia, nasal eosinophilia, were diminished, the VEF1 increased in significant way in both treatment groups. All things told before due to the nasal steroid use associate to leukotriene modifier.

Key words: illness of common aerial way, leukotriene modifier, loratadine.

Introducción

Entre los pacientes riniticos, la prevalencia de asma es mayor que en la población general, de un 5-10% entre los riniticos no alérgicos y del 13-38% entre los riniticos alérgicos¹⁻⁶.

En una proporción de pacientes con rinitis se han puesto de manifiesto las tres características fundamentales del asma (hiperrespuesta bronquial, obstrucción variable al flujo aéreo e inflamación bronquial) aunque estos pacientes nunca hayan presentado clínica compatible con asma. Parece que en estos individuos, las vías aéreas se encuentran "preparadas" para responder, obstruyéndose e inflamándose reversiblemente cuando se las estimula en el laboratorio de forma específica o inespecífica; sin embargo, no presentan síntomas con la exposición alérgica natural⁷.

La rinitis ha sido considerada en algunos estudios longitudinales⁸ como un factor de riesgo para el desarrollo de asma. La respuesta inmunoalérgica que experimenta la mucosa respiratoria es idéntica en vías aéreas superiores e inferiores, apreciándose inicialmente una reacción de hipersensibilidad IgE-mediada, específica para el alérgeno que desencadena la liberación de mediadores preformados por las células cebadas. Esta reacción se sigue de un reclutamiento de linfocitos colaboradores CD4 que a través de la secreción de citocinas favorecen la quimiotaxis y activación de eosinófilos y la síntesis de IgE, perpetuando la respuesta al alérgeno.

En cuanto al tratamiento se incluye: Control ambiental, inmunoterapia específica con alérgenos, farmacológico:

- Antihistamínicos
- Esteroides.
- Estabilizadores de la membrana de la célula cebada.
- Antileucotrienos
- Anticolinérgicos.
- Otros

Por ser el asma y los otros procesos inflamatorios y/o alérgicos de la vía respiratoria o de piel, multifactoriales, con diversos componentes de procesos fisiopatogénicos, celulares, moleculares, de receptores, mediadores y moduladores diversos, su heterogeneidad clínica es muy amplia, así como su severidad, frecuencia y clasificación, siendo por otra parte variable entre un paciente y otro, no es posible contar con un sólo elemento terapéutico que sea válido en todos los casos, razón por la cual se han buscado opciones alternativas y complementarias al tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio teniendo en cuenta las dos fases de la respuesta desencadenada en el asma.

El disponer en la actualidad de antileucotrienos efectivos como parte del control del asma, ha permitido plantear su uso en pacientes en quienes es deseable disminuir los esteroides inhalados, o cuando no están totalmente controlados a pesar de dosificación plena del antiinflamatorio, sumado al B2, o en aquellos pacientes dependientes de corticoterapia o que presentan asma inducida por aspirina, ejercicio e hiperventilación.^{9,10,11}

Los medicamentos antagonistas de leucotrienos mejoran la función pulmonar, los síntomas y la calidad de vida y disminuyen las exacerbaciones agudas. Pueden disminuir el uso de B2 y al parecer muestran efectos benéficos adicionales cuando se suman al uso de esteroides inhalados bronquiales o nasales.¹¹

Los efectos antiinflamatorios de los antagonistas de leucotrienos en niños se demuestran por la disminución del recuento de eosinófilos en sangre periférica en asmáticos y en moco nasal en pacientes con rinitis alérgica estacional asociada a asma.¹¹⁻¹⁴

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y de brazos cruzados en 36 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica estacional o perenne y asma de leve a moderada, que desearon participar en el estudio, de edad entre los 16 y 60 años que acudieron a la consulta externa del servicio de Alergia del HE CMN siglo XXI de la Ciudad de México. El tamaño de la muestra excedió el 10% de la incidencia para rinitis y asma vista mensualmente en dicho centro médico.

A los pacientes previa firma de la carta de consentimiento informado se les realizó: Citología de mucosa nasal previa y posterior al tratamiento, determinación de los niveles séricos de IgE (UI/ml) así como determinación de eosinófilos sanguíneos ($\text{cel} \times \text{mm}^3$) antes de después del tratamiento, pruebas cutáneas intradérmicas con extractos alérgicos acuosos de pólenes, hongos e inhalables (Laboratorio de Inmunología CMN siglo XXI), trazo electrocardiográfico, espirometría antes y después del estudio con un espirómetro marca VITALOGRAPH – ALPHA.

Los pacientes recibieron en forma aleatoria uno de los siguientes regímenes de tratamiento

- a. Budesonida tópica nasal 100 mcg/ dosis 2 veces al día +Zafirlukast vía oral 20mg dos veces al día durante 6 semanas.
- b. Budesonida tópica nasal 100 mcg/dosis +Loratadina con pseudoefedrina 5/60 mg dos veces al día durante 6 semanas

Periodo de lavado durante dos semanas (sin ninguna medicación). Y posteriormente cruce de medicamentos, durante otras seis semanas.

Las evaluaciones se realizaron cada 2 semanas designadas como visitas 0, 1, 2, 3 periodo de lavado, 4, 5, 6,7.

En cada visita se evaluaron síntomas nasales (rinorrea, obstrucción, prurito y estornudos) y rinoscopia convencional, así como evaluación clínica de síntomas bronquiales (tos, disnea y sibilancia) incluyendo exploración torácica.

De la misma forma reporte de eventos adversos atribuidos al tratamiento.

para evaluar el grado de severidad del asma se usaron los criterios de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) y para rinitis los criterios de *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA).

Resultados

Se estudiaron 36 pacientes de los cuales 19 se asignaron al tratamiento **a** y 17 al tratamiento **b**. El rango de edad fue de los 16 – 45 años. Tres pacientes fueron descartados antes de iniciar el estudio por tener electrocardiograma anormal. Tres pacientes no acudieron a 2 o más visitas por lo que se les discontinuó del estudio. Género femenino 70% y 89% para tratamiento a y b respectivamente (estadísticamente no significativo). En la evaluación de los síntomas del estado basal o V0 a la visita 3: prurito nasal grupo **a** 95% de ausencia del síntoma ($p=0.000$) vs 75% grupo **b** ($p=0.65$) ver figura 1

Presencia de prurito nasal

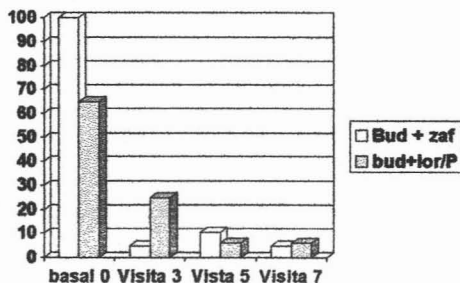


Figura 1. Presencia de prurito nasal del estado basal al final del tratamiento.

Obstrucción nasal grupo **a** 89% ($p=0.000$) vs 87.5% grupo **b** ($p=0.000$). Rinorrea grupo **a** 95% ($p=0.000$) vs 69% grupo **b** ($p=0.01$). Estornudos grupo **a** 89% ($p=0.000$) vs 75% grupo **b** ($p=0.005$). Tos grupo **a** 95% ($p=0.000$) vs 44% grupo

Presencia de tos

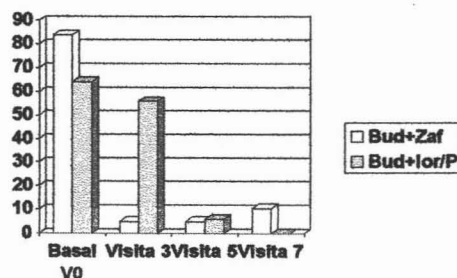
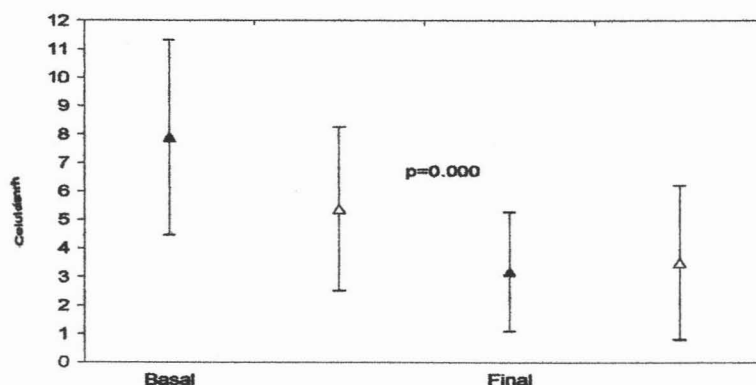


Figura 5. Presencia de tos del estado basal al final del tratamiento.

b ($p=0.467$).

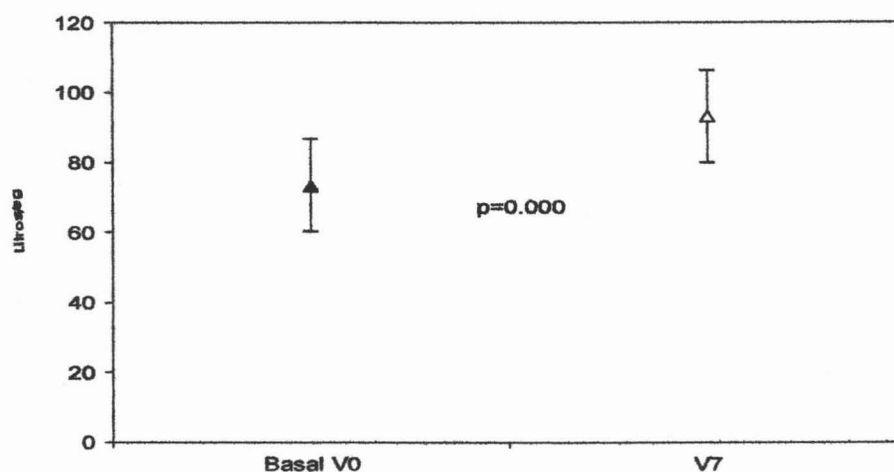
Sibilancia grupo **a** 100% ($p=0.000$) vs 44% grupo **b** ($p=0.774$). Disnea grupo **a** 100% ($p=0.000$) vs 56% grupo **b** ($p=0.460$). Después de 2 semanas de periodo de lavado se entrecruzaron los tratamientos, del estado basal o V5 a la última visita V7. No hubo ninguna diferencia entre ambos grupos de tratamiento obteniéndose los siguientes resultados. Prurito nasal grupo **a** 95% **de ausencia del síntoma** ($p=0.50$) vs 94% grupo **b** ($p=0.75$). Obstrucción nasal grupo **a** 89.5% ($p=0.50$) vs 100% grupo **b** ($p=0.11$). Rinorrea grupo **a** 74% ($p=0.64$) vs 88% grupo **b** ($p=0.32$). Estornudos grupo **a** 84% ($p=0.30$) vs 94% grupo **b** ($p=0.75$). Tos grupo **a** 89.5% ($p=0.50$) vs 100% grupo **b** ($p=0.50$). En cuanto a la sibilancia desde la condición basal o V5 se encontró ausente en ambos grupos de pacientes. Disnea grupo **a** 95% ($p=0.50$) vs 94% grupo **b** ($p=0.75$). La eosinofilia de la V0 (6.70 ± 3.38) disminuyó en la V7 (3.35 ± 2.40) que fue estadísticamente significativa ($p=0.000$). ver grafica 3



Gráfica 3. Se representa el valor promedio con desviación estándar de eosinófilos expresado en células por mm^3 . Los triángulos oscuros corresponden al grupo tratado con budesonida + loratadina con pseudoefedrina. Los triángulos claros corresponden al grupo tratado con budesonida + zafirlukast.

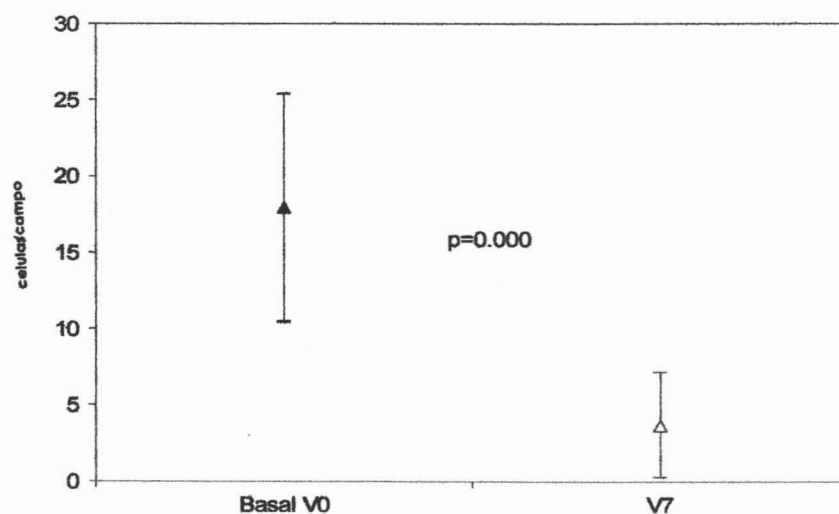
Espirométricamente el VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) en la V0 (73.44 ± 13.13) aumentó y al término del estudio se encontró en ($93.06 \pm$

13.11) que fue estadísticamente significativo ($p=0.000$).



Gráfica 4. Se representa el valor promedio con desviación estándar de VEF1 expresado en L/seg. Los triángulos oscuros corresponden al estado basal. Los triángulos claros corresponden al final del tratamiento.

La citología nasal específicamente el número de eosinófilos por campo en la V0 se encontró en (17.94 ± 7.44) disminuyó hacia la V7 (3.67 ± 3.42) con un valor de $p=0.000$.



Gráfica 5. Se representa el valor promedio con desviación estándar de eosinófilos nasales expresado en células/campo. Los triángulos oscuros corresponden al estado basal, los triángulos claros al final del tratamiento.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Discusión

Nuestro objetivo fue comparar la eficacia entre la asociación de un esteroide tópico nasal con un antileucotrieno contra un esteroide nasal y el uso de un anti H1 de segunda generación con descongestivo nasal que esta última es la terapia más utilizada en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de la vía aérea común, además decidimos usar un antileucotrieno por sus efectos antiinflamatorios claramente demostrados en el control del asma y de esta manera llegar a prescindir del uso de medicación sintomática como los antihistamínicos descongestivos entre otros.

Se estudiaron a 36 pacientes con rinitis y asma de leve a moderada según los criterios de severidad de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) y para rinitis los criterios de *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA). Todos los pacientes tuvieron una etiología alérgica demostrada mediante las pruebas cutaneas positivas y los niveles elevados de IgE sérica.

En ambos grupos de tratamiento se demostró la mejoría solo en los síntomas nasales, siendo superior el grupo de zafirlukast. En relación a los síntomas de tos, sibilancia y disnea solo el grupo de zafirlukast mostró mejoría estadísticamente significativa a diferencia de la vista en el grupo de loratadina con pseudofedrina que no mejoró ninguno de los tres síntomas bronquiales antes descritos.

Posterior al entrecruzamiento de la medicación previo periodo de lavado de 2 semanas, encontramos que de la visita 5 o condición basal al final del tratamiento o visita 7 la sintomatología nasal y bronquial se mantuvo baja en ambos grupos de tratamiento, en donde no hubo diferencias significativas, Los porcentajes de ausencia de síntomas fueron altos para ambos grupos de tratamiento como se muestra en los resultados. Este estado de mejoría durante la segunda fase del estudio creemos que se debe a la mejoría de los síntomas nasales y que nos impactó en los síntomas bronquiales considerando que hay interacciones entre la vía nasal y las vías aéreas bajas ^{11,17}

En ambos grupos se observó la disminución de marcadores inflamatorios como la eosinofilia y estudios posteriores determinarán el peso de cada fármaco en el control de dicho indicador, la disminución de los eosinófilos nasales esta relacionada al uso del esteroide tópico, y el aumento de las cifras espirométricas hacia el final del tratamiento está relacionado al uso del antiinflamatorio tipo zafirlukast.

Es importante señalar que el diseño cruzado del estudio nos permite controlar variables de confusión y por lo tanto darle mayor solidez a nuestros resultados.

CONCLUSIONES.

1. La asociación de un esteroide nasal con un antileucotrieno (zafirlukast) fue más eficaz en controlar tanto síntomas nasales y sobre todo bronquiales a la asociación de un esteroide nasal con anti H1 (loratadina) con pseudoefedrina.
2. Otros indicadores de inflamación como la eosinofilia, y la eosinofilia nasal fueron disminuídos, el VEF1 aumentó significativamente en ambos grupos de tratamiento todo lo anterior probablemente debido al uso de esteroide nasal asociado al antileucotrieno.
3. de acuerdo a nuestros resultados salvo la mejor opinión del especialista podría iniciarse con la combinación de un esteroide nasal con un antileucotrieno sobre todo si hay concomitantemente asma de leve a moderada.

Referencias

1. Lamela López J. Rinitis, sinusitis y asma bronquial. En: Castillo J, editor. Opiniones en neumología: asma bronquial. Madrid: Grupo Aula Médica, 1998; 31-45
4. Smith JM. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (eczema). *Allergy: principles and practice* (2.a ed.). St. Louis: CV Mosby Company, 1983; 771-804.
5. Dahl R. Rhinitis and asthma. En: Mygind N, Nacleiro R, editores. *Allergic and non-allergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard, 1993; 184-188.
6. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin and Exp Allergy* 1998; 28: 2: 3-10.
7. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S781-786.
8. Eseverry JL, Cozzo M, Marín AM, Botey J. Epidemiología y cronología de las enfermedades alérgicas y sus factores de riesgo. *Allergol Immunopathol* 1998; 26: 90-97.
9. Prieto L, Morales C. La rinitis alérgica y el asma como probables manifestaciones clínicas de un mismo proceso. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 277-280.
10. Settupane RS, Hagg GW, Settupane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-years follow up study of college student. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-25.
11. *P. van Cauwenberge C, Bachert, G. Passalacqua, J. Bousquet,, G. W. Canonica,, S. R. Durham, W. J. Fokkens, P. H. Howarth, V. Lund, H.-J. Malling, N. Mygind, D. Passali, G. K. Scadding, D. Y. Wang.* Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Volume 55 Issue 2 Page 116 - February 2000*
12. Sheldon S. Pathophysiology and pharmacotherapy of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 917-22
13. Rachelefsky G. Childhood Asthma and allergic rhinitis: the role of leukotriens. *J Pediatrics* 1997; 131 (3): 348-345
14. Volovitz B, Faden H, Ogra P. Release of Leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection. *J Pediatr* 1988; 112: 218-22
15. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Hanby MS, Bonuccelli CM. Efficacy and Safety of Zafirlukast (Accolate) in Pediatric Patients with exercise induced asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1997; 78 (1): 113
16. Alvarez J. Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Rev Alerg Mex.* May-Jun 1999, 46(3): 72-7.
17. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83