



Tratamiento racional de la alergia respiratoria

Eduardo Urdaneta P.¹.

¹Pediatra Unidad de Inmunología Hospital Dr. domingo Luciani IVSS Caracas

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes, por lo que todos los médicos atienden pacientes con alguna de ellas. Este hecho justifica ampliamente el conocimiento de la inmunopatología de la respuesta frente a alergenos. Aún cuando existen diferencias entre algunas de estas enfermedades, una "respuesta inmediata" posterior a la exposición a un alergeno caracteriza a la mayoría y es común la presentación de otra fase "respuesta retardada", que aparece pocas horas después de la reacción inicial y luego de la desaparición de los síntomas que la acompañan. Las consideraciones terapéuticas hacia ambas fases son de gran importancia para el control de las manifestaciones fisiopatológicas y clínicas, así como la aplicación de medidas y formas de tratamiento orientadas a la profilaxis. Este artículo revisa la inmunopatología de la respuesta alérgica bifásica, empleando el modelo de rinitis alérgica, y sus consideraciones terapéuticas.

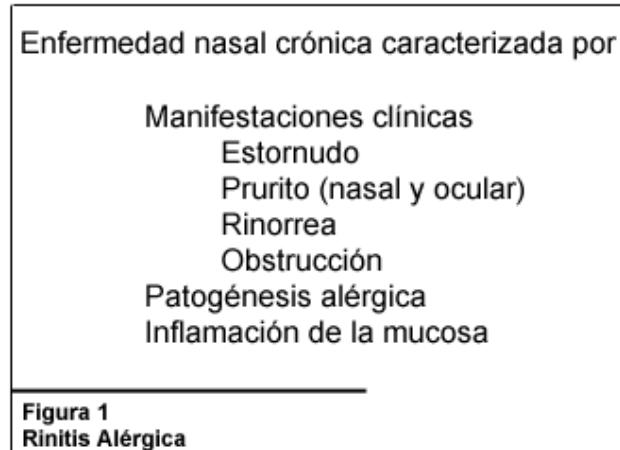
INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes, por lo que todos los médicos atienden pacientes con alguna de ellas. Este hecho justifica ampliamente el conocimiento de la inmunopatología de la respuesta frente a alergenos. Aún cuando existen diferencias entre algunas de estas enfermedades, una "respuesta inmediata" posterior a la exposición a un alergeno caracteriza a la mayoría y es común la presentación de otra fase "respuesta retardada", que aparece pocas horas después de la reacción inicial y luego de la desaparición de los síntomas que la acompañan. Las consideraciones terapéuticas hacia ambas fases son de gran importancia para el control de las manifestaciones fisiopatológicas y clínicas, así como la aplicación de medidas y formas de tratamiento orientadas a la profilaxis. Este artículo revisa la inmunopatología de la respuesta alérgica bifásica, empleando el modelo de rinitis alérgica, y sus consideraciones terapéuticas.

El presente número lo dedicaremos a revisar la patogénesis de la inflamación alérgica y vincular a este proceso con la conducta terapéutica con la finalidad de racionalizar la intervención que ejercemos sobre nuestros pacientes.

Para explicar un proceso fisiopatológico es conveniente tomar un modelo y poder realizar consideraciones y ejemplos en el mismo. Así, abordaremos el tema Rinitis Alérgica (RA), fisiopatología y tratamiento.

Aún cuando no existe una definición universal de la RA, consideraremos 3 elementos diagnósticos indispensables



- a) La presencia de las manifestaciones clínicas de RA.
- b) El mecanismo fisiopatológico debe involucrar la inmunoglobulina E (IgE).
- c) Existe una alteración inflamatoria mediada por eosinófilos.

La respuesta alérgica es bifásica. En la segunda figura , se muestra la concentración de mediadores inflamatorios en la secreción nasal luego del estímulo con polen de ambrosía. Inicialmente se aprecia aumento en la concentración de histamina, kininas y prostaglandina D2 (PGD2), lo cual se normaliza en las siguientes dos horas. Seis horas después del estímulo inicial ocurre un nuevo incremento espontáneo de los mediadores. Es importante resaltar que el aumento descrito sólo se observa para histamina y kinina, no para la PGD2.

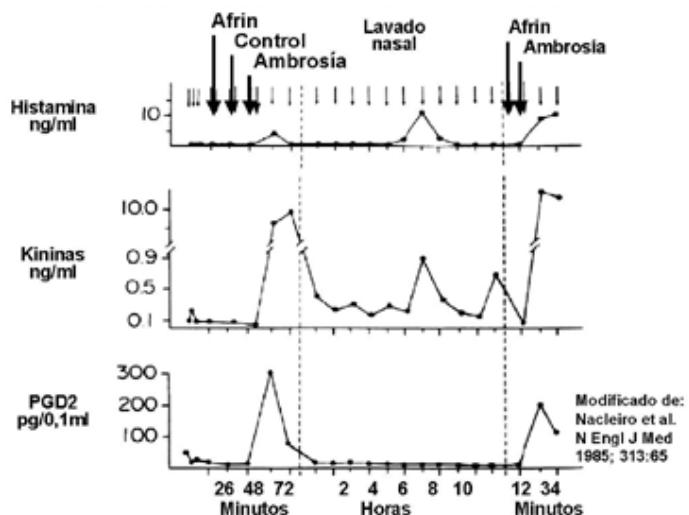


Figura 2
La respuesta alérgica es bifásica

Estudios realizados con recuperación de células provenientes de la mucosa, demuestran que la respuesta inmediata está asociada con la presencia de mastocitos y la respuesta tardía con los basófilos. La curva de PGD2 avala esa asociación, debido a que es producida sólo durante la fase inmediata (mastocitaria) y no en la fase tardía; los basófilos no son una fuente de PGD2.

Por otra parte, resulta lógico que células residentes de la mucosa (mastocitos) sean responsables de una respuesta rápida "inmediata" y células que migran desde la circulación sean causantes de efectos más tardíos.

La respuesta bifásica ha sido observada experimentalmente en otras partes del cuerpo, como por ejemplo, en la mucosa bronquial y la piel.

A continuación estudiaremos un poco ambas fases y su tratamiento.

Agradecimiento

Al Dr. Rubén Urdaneta neumonólogo infantil del Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Domingo Luciani por la revisión crítica del presente manuscrito

FASE TEMPRANA O INMEDIATA DE LA RESPUESTA ALÉRGICA

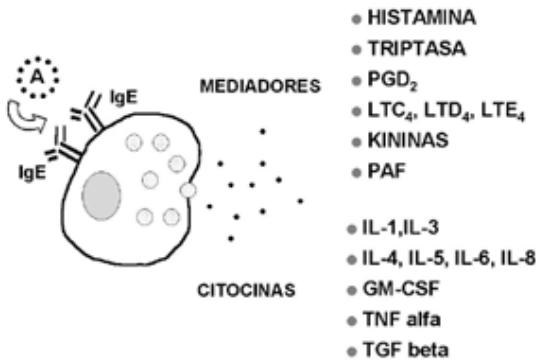


Figura 3
Mastocitos

Es bien conocido que, con el estímulo apropiado, los mastocitos residentes de la mucosa pueden liberar el contenido de sus gránulos y también productos lipídicos proinflamatorios derivados de su membrana celular.

Para que una respuesta inmunológica se considere "alérgica", el mecanismo de degranulación mastocitaria debe involucrar a la IgE, de lo contrario otra terminología resulta más apropiada (no alérgica, pseudoalérgica, otra).

Así, el alergeno (representado con la letra "A" en la figura 3) penetra a la mucosa nasal y se une a la IgE presente en la membrana plasmática de mastocitos previamente sensibilizados, provocando la degranulación.

Por su puesto que los mastocitos no producen IgE, sino que portan receptores para esa inmunoglobulina denominados Fc épsilon.

La producción de IgE por los linfocitos B, requiere la participación moduladora de los linfocitos T (subtipo Th2). Ese proceso no será motivo de revisión, pero involucra aspectos genéticos, entre otros, que explican el carácter hereditario de las enfermedades alérgicas. Resulta obvio que sustancias exógenas (alergenos) deben participar como agentes desencadenantes de la respuesta alérgica, los síntomas y signos. En teoría, si se logra evitar completamente la exposición con la sustancia a la cual determinado paciente es alérgico, se logrará la cura de la enfermedad

CONSIDERACIONES PARA EVITAR LOS ALERGENOS

La eliminación de los alergenos presenta algunas dificultades y requiere el desarrollo de destrezas por parte del médico y del paciente. A continuación enumeramos algunas consideraciones que deben tenerse presentes:

- No todos los alergenos son la causa de enfermedad en todos los pacientes. De lo anterior se deduce que deben individualizarse las recomendaciones según cada caso.
- Es inusual que los alimentos sean causantes de rinitis o asma en ausencia de manifestaciones alérgicas gastrointestinales o cutáneas³. Por ello, en los niños, la eliminación de alimentos indispensables para su crecimiento y desarrollo no debe realizarse de rutina. De ser posible, en caso de duda, se recomienda establecer una relación causa--efecto mediante la provocación controlada. Por otra parte, la alergia a los alimentos como la leche, suele resolverse espontáneamente en los primeros 3 años de edad^{3,4}.

- La identificación de los alergenos responsables puede realizarse mediante un interrogatorio acucioso, que establezca el vínculo entre la exposición y la aparición de síntomas "inmediatamente" (10-30 min.), o con la determinación de IgE específica.
- El paciente debe concienciar sobre los agentes que le afectan o no colaborará con su eliminación. La destreza del médico y su dedicación son fundamentales para lograr este objetivo.
- El control de cada alergeno implica técnicas específicas, aun cuando sólo algunas recomendaciones poseen suficiente evidencia científica de soporte⁵. Esas técnicas pueden obtenerse de la literatura o ser motivo de otro número de Noticias en Alergia.
- El control ambiental orientado a cada paciente es la única forma de curar la alergia de la vía respiratoria. Las recomendaciones pertinentes deben acompañar a cualquier modalidad terapéutica seleccionada. Es frecuente observar a pacientes tratados con medicamentos excelentes, presentar recurrencia de sus manifestaciones clínicas al suspender el tratamiento farmacológico e igualmente, posterior a la reducción quirúrgica de estructuras como los cornetes.

MEDIADORES DE MASTOCITOS, ACCIONES Y TRATAMIENTO

Histamina	Permeabilidad capilar, vasodilatación broncoespasmo, hipersecreción
PGE	Permeabilidad capilar, vasodilatación broncodilatación
PGD	Permeabilidad capilar, vasodilatación broncoespasmo
LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄	Broncoespasmo, hipersecreción permeabilidad capilar, vasodilatación
Kininas	Permeabilidad capilar
PAF	Permeabilidad capilar (1000X)

Figura 4
Efecto de los mediadores de la respuesta alérgica

La histamina es un mediador inflamatorio de gran importancia, debido a sus múltiples efectos y la gran cantidad que es liberada por los mastocitos (2-5 picogramos por cada célula)⁶.

Los antihistamínicos son considerados por la mayoría de los autores como la primera línea de tratamiento en las enfermedades alérgicas y especialmente en la RA⁷.

Se pueden describir dos modalidades para su utilización. Una forma es administrar el antihistamínico poco tiempo después de la aparición de los síntomas, con la finalidad de brindar alivio de los mismos. En este caso se recomienda emplear antihistamínicos con rápido inicio de acción.

Sin embargo, los antihistamínicos son más eficaces como agentes profilácticos, para lo cual, se requiere administrarlos regularmente⁸. Para esta segunda modalidad se recomienda emplear antihistamínicos no sedantes y de cómoda posología (una vez al día)⁹.

Los leucotrienos, particularmente los cisteinyl leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄), son importantes por la potencia que exhiben, su efecto sobre la permeabilidad vascular y el edema e incluso en la atracción

de eosinófilos^{10,11}. En la respuesta alérgica, los mastocitos, eosinófilos y basófilos son la principal fuente de estos mediadores^{12,13}.

Actualmente se está evaluando la asociación de un antihistamínico con antagonistas de receptores de leucotrienos para mejorar la eficacia del tratamiento en la RA¹⁴.

Otros productos orientados a evitar la fase temprana de la respuesta alérgica como el cromoglicato y el nedocromil (cromonas), interfieren con la degranulación mastocitaria a través del bloqueo de canales de cloro, impidiendo la hiperpolarización de la célula, necesaria para permitir la entrada de calcio hacia el citoplasma¹⁵.

Algunos antihistamínicos han demostrado, igualmente, la capacidad de interferir con la degranulación de los mastocitos^{16,17,18}.

Además de los mediadores mostrados en la figura 4, los mastocitos producen y liberan al tejido circundante varias enzimas y citocinas de gran importancia¹⁹. La figura 5 resume los efectos fisiopatológicos de los mediadores de los mastocitos y las acciones más importantes de las enzimas y citocinas producidas.

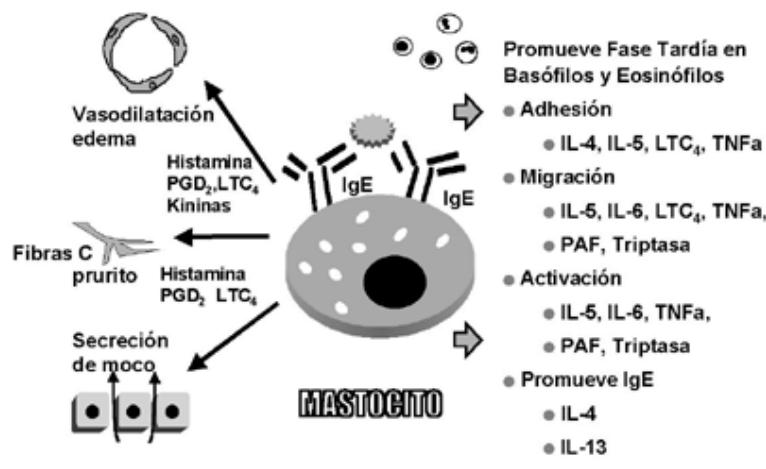


Figura 5
Fase efectora de la respuesta alérgica

Las Interleucinas IL-5 y GM-CSF ejercen efecto sobre los eosinófilos (ver más adelante) y la IL-1 e IL-4 actúan en células endoteliales promoviendo la expresión de algunas moléculas que permiten la adhesión y migración de eosinófilos y otros leucocitos desde la circulación. La IL-4 e IL-13 (ambas producidas por mastocitos)¹⁹, pueden contribuir con la IL-4 de los linfocitos Th2 en el estímulo para la producción de IgE por parte de los linfocitos B. Nuevas formas de tratamiento se enfocan sobre estos aspectos y pueden estar disponibles en un futuro cercano (ej. anticuerpos anti IL-5).

FASE TARDÍA DE LA RESPUESTA ALÉRGICA

Esta etapa de la respuesta bifásica es dependiente en gran medida de la acción de los mediadores inflamatorios y las citocinas, liberadas previamente en el tejido, sobre el endotelio subyacente y las células circulantes, principalmente los eosinófilos.

La expresión de algunas moléculas de adhesión en la superficie endotelial permite la marginación de los eosinófilos, su adherencia firme y finalmente la diapédesis, (figuras 6 y 7). Es importante resaltar la

acción de algunos mediadores y citocinas en la expresión de determinada molécula de adhesión.

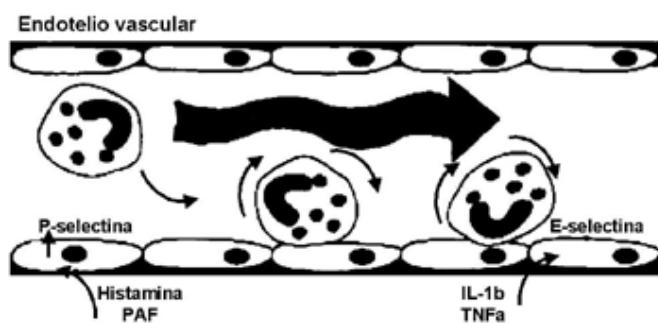


Figura 6
Adherencia de eosinófilos

Etapa inicial de la adherencia de los eosinófilos, en la cual ocurre la marginación y el enlentecimiento²⁰

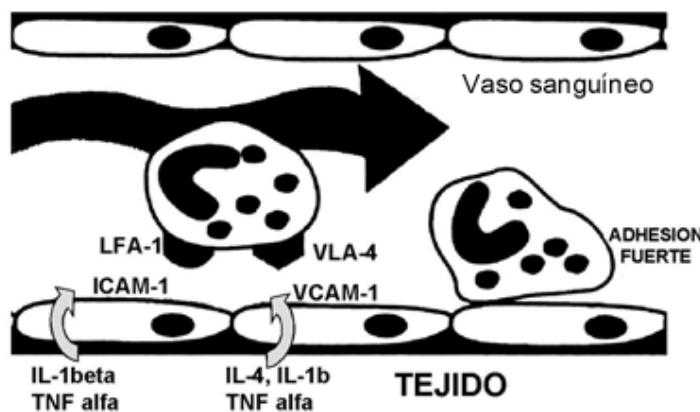


Figura 7
Adherencia de eosinófilos

Etapa final de la adherencia de los eosinófilos, en la cual ocurre la adherencia firme y la diapédesis. Moléculas denominadas integrinas median esta fase.

Los eosinófilos son leucocitos "inflamatorios" que amplifican la respuesta inicial, la prolongan y además causan alteraciones sobre el tejido; son células efectoras (figuras 8 y 9).

- Leucotrieno C₄
- Factor activador de plaquetas (PAF)
- IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, GM-CSF, Rantes, Ecotaxina, MIP-1
- Factor de necrosis tumoral (TNF α)
- TGF alfa, TGF beta (promueve fibrosis)
- Enzimas (triptasa, otras)
- Proteínas catiónicas: PBM, PCE, EDN, EPO

Figura 8
Productos del eosinófilo

Proteína básica mayor: citotoxina, segretagogo de mastocitos, tóxica para el epitelio respiratorio

Neurotoxina : helmintotoxina, neurotoxina

Proteína catiónica: neurotoxina

Peroxidasa: microbicida y tumoricida en presencia de H₂O₂; puede dañar el epitelio respiratorio directamente

Charcot-Leyden: Lisofosfolipasa

Figura 9
Actividad de las proteínas del eosinófilo

La activación de los eosinófilos y la prolongación de su vida media (efecto anti-apoptosis) son una parte importante de la inmunopatología de esta forma de inflamación. La IL-5 y el GM-CSF son las interleucinas responsables de este fenómeno. Como consecuencia, los efectos de los productos de los eosinófilos se prolongan, magnificando aún más la inflamación, produciendo citotoxicidad y alteraciones epiteliales.

La modulación de la expresión de las moléculas de adhesión, fundamentalmente de ICAM-1, se ha logrado con algunos antihistamínicos de segunda generación y con corticoesteroides. Esta propiedad novedosa de los antihistamínicos resulta atractiva, aún cuando la importancia clínica de la misma requiere mayor definición.

Los corticoesteroides son los medicamentos más potentes y eficaces sobre las diferentes manifestaciones de esta etapa tardía, por su efecto sobre las células inflamatorias, el endotelio, la restauración vascular y tisular. Algunos aspectos de los corticoesteroides serán ampliados más adelante.

Finalmente, es importante mencionar que *in vivo*, se pueden superponer ambas etapas y el proceso inflamatorio es más complejo e involucra a otras células. A manera de ejemplo citamos:

- a) La participación activa del epitelio respiratorio mediante la producción de citocinas de bajo peso molecular como rantes, eotaxina y otras, con función quimiotáctica para los eosinófilos y
- b) La activación de fibroblastos con depósito de colágeno subepitelial en el asma.

TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA

En los párrafos anteriores se ha hecho mención a varios medicamentos empleados en el tratamiento de la respuesta alérgica, justificando su aplicación en un contexto fisiopatológico (ver figura 10).

Educación y control ambiental
Antihistamínicos
Antihistamínicos + Descongestionantes
Corticoesteroides intranasales
Otros anti-inflamatorios (modificadores de leucotrienos, cromonas)
Inmunoterapia

Figura 10
Rinitis alérgica. Tratamiento

El mecanismo de acción de los corticoesteroides no será revisado en este número. Los efectos de estos medicamentos sobre las células de la mucosa respiratoria y sobre el epitelio pueden apreciarse en las figuras 11 y 12.

Linfocitos T: Disminuye el número, activación, producción de IL-2, IL-2R, IL-4
Eosinófilos: Disminuye el número, la apoptosis, bloqueo de la fase tardía, opone la acción de la IL-5 y GM-CSF
Mastocitos / Basófilos: Reduce el número circulante y la infiltración tisular / contenido de histamina en gránulos
Neutrófilos: Reduce la infiltración tisular
Macrófagos: Disminución del número circulante, bloquea la liberación de IL-1, TNF α , IFNg, GM-CSF

Figura 11
Efecto de los corticoesteroides sobre las células inflamatorias

Restauración del epitelio
Normalización de las células caliciformes y glándulas
Disminución del infiltrado leucocitario
Normalización del número de mastocitos
Disminución de las alteraciones de la membrana basal
Reducción del edema y la permeabilidad vascular
Mejoría de la hiperreactividad
Aumento de los receptores B₂ adrenérgicos

Figura 12
Efecto de los corticoesteroides en la mucosa respiratoria

No hay duda de los múltiples efectos antiinflamatorios beneficiosos de los corticoesteroides en la mucosa del aparato respiratorio, desde la nariz hasta los bronquios. Por otra parte, también son conocidos los efectos secundarios indeseables cuando estos fármacos ingresan a la circulación (efecto sistémico).

Sin embargo, el índice terapéutico (relación entre los efectos beneficiosos sobre los efectos secundarios) favorece significativamente a los preparados tópicos (moléculas diseñadas para acción fundamentalmente local) en comparación a los productos de administración oral o parenteral.

Su uso racional y supervisado puede ser altamente beneficioso y seguro.

Debido a la cantidad de recursos disponibles para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, un grupo de consenso ha desarrollado guías para su manejo, que cuales pueden ser de gran ayuda (figuras 13 y 14).

Todos los casos
Evitar alergenos

Casos leves o con síntomas intermitentes

Antihistamínico oral de acción rápida no sedante
Uso ocasional de descongestionante oral

Casos moderados o con exposición prolongada

Corticoesteroide intranasal
Antihistamínico oral no sedante con o sin
descongestionante para las exacerbaciones

En casos con poca respuesta al control ambiental y la farmacoterapia

Referir al especialista y considerar inmunoterapia

Figura 13
Rinitis alérgica. Guía de tratamiento

Guía para el tratamiento

Evitar alergenos e irritantes (ej. combatir los ácaros del polvo casero y la exposición al humo del cigarrillo de los padres)

Cromoglicato sódico intranasal

Antihistamínicos no sedantes diarios

Corticoesteroides intranasales si lo anterior es ineficaz o cuando hay exposición prolongada

Figura 14
Rinitis alérgica en niños

Recientemente, estos esquemas han recibido el aval por parte de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, acompañado de una excelente revisión del tema. En este trabajo se sugiere la combinación de fármacos en las enumeramos siguientes situaciones:

- Dos o más agentes antialérgicos pueden ser prescritos cuando un solo medicamento no es suficiente para producir alivio de los síntomas
- Cuando los síntomas son moderadamente severos o diversos (ej. nasales y oculares)
- Ante síntomas intensos o de larga duración.
- En caso de complicaciones de la rinitis.

Un aspecto orientador y de interés adicional, vincula las manifestaciones clínicas de la RA con la eficacia de cada categoría de fármaco²⁶ (figura 15)

Medicamento	Prurito/Estornudo	Rinorrea	Congestión	Alt. Olfato
Cromoglicato sódico	+	+	0,+	0
Antihistamínicos orales	+++	++	0,+	0

Bromuro de Ipratropium	0	+++	0	0
Descongestionantes tópicos	0	0	+++	0
Corticoesteroides tópicos	+++	+++	++	+
Corticoesteroides orales	+++	+++	+++	++

Figura 15

Eficacia relativa de los medicamentos en la rinitis alérgica

Se recomienda restringir los descongestionantes tópicos a 7 días. Los descongestionantes orales son una alternativa.

Otra modalidad terapéutica muy utilizada en el pasado es la Inmunoterapia, la cual ha demostrado ser eficaz. Su uso, según la mayoría de los especialistas en los Estados Unidos y Europa, debe limitarse a las siguientes condiciones.

- El tratamiento farmacológico es insuficiente o produce efectos indeseables.
- Las medidas de control ambiental de alergenos intradomiciliarios fracasan en lograr el control de los síntomas.
- Existe historia de rinitis alérgica estacional al menos en dos estaciones o durante 6 meses en rinitis alérgica perenne.
- Se demuestra positividad en las pruebas cutáneas de IgE, y correlación de las mismas con los síntomas de rinitis²⁶.

Finalmente, la evaluación de la respuesta puede realizarse con mayor objetividad mediante el empleo de sistemas de puntuación clínica y medición de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naclerio R, Proud D, Togias A, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985;313:65-70.
2. Naclerio R. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52 (suppl36):S7-S13.
3. Sampson H. Adverse Reactions to Foods. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy*. St Louis: Mosby, 1998:1162-1182.
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. *Food Allergy and Intolerances*, January 1999.
5. Platts-Mills T, Woodfolk J, Vaughan J. Allergen Avoidance What Work, What Doesn't. *Proceedings of the 54th Am. Academy of Allergy, Asthma and Immunology*: 1998 Mar 13-18; Washington, D.C. AAAAI, 1998.
6. Church M, Holgate S, Shute J, Walls A, Sampson A. Mast Cells-Derived Mediators. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy*. St Louis: Mosby, 1998:146-167.
7. Dykewicz M, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-68
8. Simons E, Simons K. The Pharmacology and Use of H1 Receptor-Antagonist Drugs. *New Engl J Med* 1994;330: 1663-70
9. Simons E. H1-Receptor Antagonist. Comparative Tolerability and Safety. *Drug Safety* 1994;10 (5):350-80
10. Songzhu An, Goetzl E. Lipid Mediators of Hypersensitivity and Inflammation. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy*. St Louis: Mosby, 1998:168-182.

11. Wenzel S. Arachidonic Acid Metabolites. *Pharmacotherapy* 1997;17:S3-S12.
12. Taylor I. Measurements of Leukotrienes in Asthma: In Holgate S, Dahlén S, editors. *SRS-A to Leukotrienes*. London: Blackweel Science Ltd., 1997:203-234
13. Rouadi P, Naclerio R. Leukotrienes as Mediators in the Nose: In Holgate S, Dahlén S, editors. *SRS-A to Leukotrienes*. London: Blackweel Science Ltd., 1997: 301-320.
14. Prenner B. The Potential Benefits of Leukotriene Antagonist and Antihistamines on the Upper Airway. *Proceedings of the 55th Am. Academy of Allergy, Asthma and Immunology*: 1999 Feb 27; Orlando Fla. AAAA&I, 1999.
15. Norris A, Holgate S. Cromolyn Sodium and Nedocromil Sodium. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy*. St Louis: Mosby, 1998:661-667.
16. Letari O, Miozzo A, Folco G, Belloni P, Sala A, et al. Effects of Loratadine on Cytosolic Ca^{2+} Levels and Leucotriene Release: novel mechanism of action independent of the anti-histaminic activity. *Eur J Pharmacol* 1994;266:219-227.
17. Patella G, Crescenza G, Paulis A, Spadaro G, Marone G. Loratadine and Desethoxylcarbonyl-loratadine Inhibit the Immunological Release of Mediators from Human Fc ϵ RI+ Cells. *Clin Exp Allergy* 1997;27:559-567.
18. Kalayci O, Adalioğlu G, Sekerel B, Tuncer A. The Effects of Cetirizine on Sulfidoleukotriene Production by Blood Leukocytes in Children with Allergic Rhinitis. *Allergy* 1995;50:964-969.
19. Church M, Levi-Schaffer F. The Human Mast Cell. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:155-60
20. Howarth P. Allergic Mechanisms in Rhinitis. *Proceedings of the 53th Am. Academy of Allergy, Asthma and Immunology*: 1997 Feb 24; San Francisco. AAAA&I.
21. Aldrey O, Moléculas de Adhesión. Publicación Centro Nacional de Inmunología Clínica MSAS/UCV. Instituto de Inmunología UCV. Caracas 1998.
22. Galli S, Lantz C. Allergy. In: Paul W, editor. *Fundamental Immunology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999:1127-1174.
23. Canonica G, Cipriani G, Passalacqua G, Pesce G, et al. Molecular Events in Allergic Inflammation: Experimental Models and Possible Modulation. *Allergy* 1997;52 (suppl 34):25-30.
24. Bousquet J, Czarlewski W, Danzin M. Antiallergic Properties of Loratadine: A Review. *Advances in Therapy* 1995;12 (5):283-298.
25. Barnes P, Pedersen S, Busse W. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1-S53.
26. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994;49 (suppl 19):1-34.
27. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. The Impact of Allergic Rhinitis on Quality of Life and Other Airway Diseases. *Allergy* 1998;53 (suppl. 41):7-31
28. Meltzer E. Evaluating Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:900-8.
29. Juniper E. Impact of Upper Respiratory Allergic Diseases on Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: S386-391.