

Expertos Invitados

PERFIL CLÍNICO E IMUNOLÓGICO DAS MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS RESPIRATÓRIAS EM PACIENTES INFECTADOS COM HTLV-1



Columnista Experto de SIIC
Dr. Adelmir Souza-Machado

Professor Adjunto de Farmacologia, Salvador, Brasil

Introdução

O vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus que altera funcionalmente células que são importantes para a imunorregulação do sistema imune. Inicialmente, o HTLV-1 infecta linfócitos T e se incorpora ao genoma celular; em seguida as proteínas regulatórias alteram as vias de ativação e morte celular facilitando a progressão da doença; finalmente o HTLV-1 induz uma forte resposta antiviral, incapaz entretanto de eliminá-lo.

O genoma do HTLV-1 contém 3 genes estruturais *gag*, *pol* e *env* e dois regulatórios (*tax* e *rex*). Os genes *tax* e *rex* regulam a transativação da replicação viral e regulam a expressão das proteínas virais.¹ O HTLV-1 tem tropismo por linfócitos T CD4⁺, mas também pode infectar linfócitos T CD8⁺;² gera uma resposta predominante do tipo 1, com produção elevada de IFN γ , TNF α , MIP-1 α e -1 β .^{3,4} Os linfócitos T CD4⁺ infectados apresentam atividade de aderência ao endotélio e de migração através das membranas basais aumentadas.⁵ Do ponto de vista clínico, a infecção pelo HTLV-1 pode causar malignidades hematológicas - leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) - e doenças neurológicas - paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) em uma minoria dos infectados.⁶

As doenças alérgicas e parasitárias caracterizam-se por manifestações imunológicas predominantemente do tipo 2 com elevação de IL4 e ativação de mastócitos e eosinófilos.⁷ Moléculas bivalentes de IgE acopladas a superfície de mastócitos e basófilos promovem a liberação de histamina e outros mediadores a partir destas células. A IL4 e a histamina suprimem a produção de IL2, IFN γ e IL12.^{8,9}

Citocinas produzidas pelos diferentes subgrupos de linfócitos -Th1/Th2, exercem função regulatória antagônica da resposta imune.^{7,9-11} Indivíduos infectados com o vírus HTLV-1, por apresentarem forte resposta imune do tipo 1, podem estar susceptíveis a doenças autoimunes e inflamatórias. Como esta forte resposta tipo 1 pode inibir a produção de citocinas por células Th2, indivíduos infectados pelo HTLV-1 são mais susceptíveis a doenças causadas por helmintos e podem ter reduzidas as manifestações de natureza alérgica. Este estudo tem como objetivo, revisar os principais aspectos clínicos e imunológicos da relação entre atopia e infecção pelo HTLV-1.

Ação do HTLV-1 sobre os diferentes grupos celulares

O vírus HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4⁺, porém outros grupos celulares estão envolvidos tais como linfócitos T CD8⁺ e células NK.^{12,13} Além destas células observou-se a susceptibilidade de células epiteliais e dendríticas tornarem-se infectadas pelo HTLV-1 *in vitro*.¹⁴⁻¹⁶ As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos que tem a capacidade de estimular linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. Em alguns estudos *in vitro* e *in vivo* nas quais estas células foram infectadas com o HTLV-1, houve a apresentação do antígeno viral a linfócitos proliferação

linfocitária.^{15,16} Pode haver também reconhecimento de células T CD4⁺ por linfócitos autólogos levando a ativação e proliferação destas células.¹² Todavia, estas não parecem ser as vias preferenciais de ativação e proliferação celular para este tipo de infecção.

A infecção pelo vírus HTLV-1 gera uma proliferação de linfócitos T, produção espontânea elevada de IFN γ , TNF α , e IL6,^{3,4} e há uma redução nos níveis de IL-4.^{17,18} Citocinas do tipo Th1, especialmente o IFN γ , são essenciais para a função citotóxica adequada das células T,¹⁹ e modulam negativamente a resposta Th2, enquanto a IL4 e IL10 suprimem a resposta Th1 e regulam negativamente a ação do IFN γ sobre as células Th2.^{18,20}

Wu e colaboradores²¹ examinaram as alterações de subgrupos de linfócitos T de memória e células NK do sangue periférico de pacientes com HTLV-1 em relação aos seus respectivos receptores de superfície, utilizando a técnica de citometria de fluxo. Alguns receptores de linfócitos T CD4⁺ ativadas apresentavam características dos dois clones Th1 e Th2.²¹ Em um outro estudo, Yoshie e colaboradores²² demonstraram que células T imortalizadas freqüentemente expressavam CCR4, molécula correlacionada com a produção seletiva Th2. A produção de citocinas do tipo 2 por linfócitos T infectados pelo HTLV-1 pode contribuir para o desvio da resposta imune e evasão viral *in vivo*. Todavia, é amplamente documentado que as respostas imunes no curso da infecção pelo HTLV-1 são caracterizadas por um aumento de citocinas Th1. Em comparação com indivíduos não infectados, existe na infecção pelo HTLV-1 forte predominância da síntese de TNF α e IFN γ em relação a IL4, IL5 e IL10. Estes dados são observados em portadores do HTLV-1 e HAM/TSP.¹⁸ A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) é caracterizada por infiltração perivascular inflamatória com desmielinização.²³ Grandes quantidades de células T CD8⁺ citotóxicas circulantes produtoras de IFN γ são encontradas no sangue periférico de pacientes com HAM/TSP e estas estão positivamente correlacionadas com a carga viral, porém esta correlação não foi observada em portadores assintomáticos do vírus.²⁴ Além disso, Wu e colaboradores observaram que o percentual de células NK maduras estava reduzido em pacientes com HAM/TSP quando comparados a controles não infectados, evento este que poderia estar relacionado a persistência da infecção viral.²¹

Características da produção de citocinas durante a infecção pelo HTLV-1

Citocinas do tipo Th1, especialmente o IFN γ , são essenciais para a função citotóxica das células T,¹⁹ por outro lado a IL4 e IL10 desempenham papel crucial para a resposta imune do tipo 2 e para a regulação negativa da ação do IFN γ .^{18,20} Esta polarização da resposta imune pode ser observada nas infecções pelo HIV em que a progressão para SIDA parece estar associada a uma mudança do perfil Th1 para Th2 em um subgrupo de pacientes.²⁹ Drogas anti-virais em pacientes com HIV restauram a resposta tipo 1, evidenciada pelo aumento da produção de IFN γ e redução da IL10.³⁰ A IL 10 é reconhecida como uma inibidora potente de citocinas pró-inflamatórias e da polarização Th1 *in vitro* e *in vivo*.^{31,32} Experimentos *in vitro* têm evidenciado que linfócitos T não estimulados de pacientes com HTLV-1 secretam grandes quantidades de IFN γ , sendo observados dois padrões de produção (alta e baixa).¹⁸ A adição de IL10 à cultura de células periféricas do sangue de indivíduos com infecção pelo HTLV-1 modula negativamente a produção de IFN γ , porém o efeito regulador mais intenso sobre as células infectadas só foi observado com concentrações elevadas da IL10. Em culturas de células de indivíduos controles soronegativos, estimuladas com PPD, observou-se grande inibição do IFN γ com doses de muito menores.¹⁸

Van den Broek e colaboradores³¹ estudaram a resposta imune na infecção pelo vírus da vaccínia em camundongos deficientes de IL12, IFN γ , IL4, e IL10. Os camundongos deficientes de IL4 e IL10 foram mais resistentes a infecção viral e a ausência de IL10 contribuiu para uma resposta anti-viral mais eficiente do que a ausência de IL4. Neste mesmo experimento, um subgrupo de camundongos imunocompetentes infectados com vírus vaccínia expressando gene para IL4, apresentou uma redução da resposta citotóxica mediada por linfócitos CD8⁺. Estes achados corroboram o efeito modulador destas citocinas na resposta imune antiviral.³¹

A proteína viral *tax* do HTLV-1 aumenta a expressão de IL4 em células T ativadas nas fases iniciais de infecção.³³ Nesta fase, o aumento da IL4 e de outros genes podem facilitar a infecção e acelerar a proliferação de linfócitos.^{33,34} Outras citocinas com perfil Th2 (IL5 e IL10) também podem ser observadas em sobrenadantes de cultura de células de portadores assintomáticos do HTLV-1.¹⁸ Essas observações sugerem que clones de células Th2 também são estimulados, pela própria disregulação da resposta imune ou na tentativa de modular negativamente a ativação dos linfócitos T.³³

A IL-5 é uma potente indutora de eosinofiloiose e responsável por várias funções eosinofílicas. A persistente infiltração de eosinófilos na mucosa respiratória contribui para a fisiopatologia das doenças alérgicas tais como as rinossinusites e a asma.³⁴ Todavia, nem toda infiltração eosinofílica é de origem alérgica ou depende da ação da IgE.^{34,35}

Em indivíduos com HTLV-1 a proteína viral *tax* pode regular a expressão de IL5 em células Th2 ou células leucêmicas transformadas, de forma que a presença de IL5 e a eosinofilia podem ser observadas em pacientes com HTLV-1-1/ATL.^{35,36}

As quimiocinas RANTES e eotaxina são potentes quimioatraentes para eosinófilos, linfócitos e monócitos, contudo a eotaxina é a mais específica para migração de eosinófilos.³⁴ Indivíduos alérgicos apresentam maior número de células subepiteliais expressando esta quimiocina (eotaxina- RNAm) quando comparados a controles. Além disso, foi observada uma forte associação entre eotaxina expressada em células subepiteliais e o número de eosinófilos.³⁴ Estudos *in vitro* têm demonstrado que a presença de IFN γ inibe a síntese de eotaxina e a eosinofilia.³⁷⁻³⁹

O TNF α isoladamente é capaz de estimular a produção de eotaxina e este efeito é potencializado na presença de IL4. Experimentos com células epiteliais brônquicas humanas mostraram que a produção de RANTES pelo TNF α aumentou na presença de IFN γ de modo dose dependente, sem alterar a produção de eotaxina.³⁸ Em indivíduos com elevada produção de IFN γ e TNF α , como na infecção como HTLV-1, é possível que a migração eosinofílica seja mínima e ocorra independentemente de eotaxina, talvez estimulada preferencialmente por RANTES.³⁵⁻³⁹ Observa-se portanto que a estimulação das respostas imunes Th1 e Th2 não pode ser considerada mutuamente excludente; os dois subgrupos celulares podem cooperar para gerar uma inflamação eosinofílica.⁴⁰

Supressão da produção de IgE e da reatividade cutânea

Um dos mais poderosos mecanismos efetores do sistema imune é a reação iniciada nos tecidos pela ação da IgE sobre os mastócitos e sobre os basófilos circulantes. Quando o antígeno se liga a moléculas de IgE pré-fixadas à superfície destas células, há uma liberação de vários mediadores que estão envolvidos no mecanismo de defesa contra agentes infectantes, mas quando disregulados levam ao aparecimento de reações de hipersensibilidade imediata com dano aos nossos próprios tecidos. A IgE elevada tem sido identificada como o maior fator de risco para asma.⁴¹ Em coortes de crianças asmáticas os níveis de IgE foram associados ao diagnóstico de asma e hiperreatividade brônquica. Desta forma, a IgE pode ser considerada uma molécula essencial para o desenvolvimento de inflamação em vários sistemas. A principal função protetora da IgE é a erradicação de helmintos.

A IgE regula positivamente os receptores Fc ϵ RI e Fc ϵ RII (CD23) da membrana celular de mastócitos e de vários outros grupos celulares.⁴² Os mastócitos são células muito sensíveis a ativação pelo receptor de alta afinidade Fc ϵ RI; apenas 10³ receptores ocupados seriam necessários para a completa ativação e a liberação de histamina, mediadores neoformados e citocinas.^{42,43}

O Fc ϵ RII (CD23) ligado a célula está elevado em indivíduos atópicos e durante as exacerbações da doença. Ao contrário, na remissão da doença alérgica e na presença de IFN γ observa-se a queda dos níveis de CD23.⁴⁴ Em monócitos e macrófagos o CD23 influencia atividades tais como citotoxicidade contra parasitos, libera mediadores e regula a síntese de IgE.⁴⁵

O IFN γ inibe o CD23 de modo dose dependente. Matsumoto e colaboradores avaliaram os níveis de CD23 solúvel e IgE em indivíduos com HTLV-1 comparados a um grupo controle não-infectado. Os autores observaram decréscimo dos níveis de IgE e CD23 solúvel no grupo infectado quando comparado ao controle.⁴⁵ Em indivíduos assintomáticos infectados com o HTLV-1 tem sido observada a redução dos níveis de IgE total e específica para antígenos de *Dermatophagoides pteronissynus* e *farinae*.⁴⁶ Em pacientes com HAM/TSP em que a polarização Th1 é mais intensa do que nos portadores assintomáticos, a redução da IgE é ainda mais pronunciada.⁴⁶

A infecção pelo helminto *Strongyloides stercoralis* deflagra uma resposta imune tipicamente Th2, caracterizada por eosinofilia e elevados níveis de IgE. Vários autores têm estudado a associação entre HTLV-1 e a co-infecção causada pelo *Strongyloides stercoralis*.^{25,48-51} Porto et al.⁵¹ avaliaram a resposta imune humoral de indivíduos com HTLV-1 co-infectados com *Strongyloides stercoralis* comparados a um grupo somente infectado pelo *Strongyloides stercoralis* e observaram um decréscimo dos níveis de IgE específica para o parasito assim como da reatividade cutânea aos testes de leitura imediata nos indivíduos co-infectados com HTLV-1. Em um outro estudo, Satoh e colaboradores²⁵ estudaram indivíduos parasitados pelo *S. stercoralis* co-infectados ou não com

HTLV-1, tratados com albendazol e observaram que os pacientes com *S. stercoralis* co-infectados pelo HTLV-1 exibiam não só níveis mais reduzidos de IgE específica para o parasito, como menor índice de cura quando comparados aos grupo sem HTLV-1. Nos pacientes co-infectados não curados houve também maior freqüência da expressão de IFN γ em células mononucleares. Além disso os casos de hiperinfecção com *S. stercoralis* são mais freqüentes em pacientes co-infectados com o HTLV-1.^{58,61} Estes resultados demonstram que em pacientes com estrogiloidíase a infecção persistente com o HTLV-1 suprime a resposta imune tipo 2, afeta a imunidade específica ao *S. stercoralis*, reduz a eficácia terapêutica e aumenta a freqüência de aparecimento de formas graves e disseminação de estrogiloidíase.⁴⁹⁻⁵¹

Horiuchi et al.⁴⁶ compararam a expressão de IFN γ e IL4 em pacientes com esclerose múltipla, mielite aguda alérgica, HTLV-1 (portadores assintomáticos e HAM/TSP) e outras doenças neurológicas. A regulação da resposta imune nos indivíduos com HTLV-1 e esclerose múltipla estava associada a uma maior razão intracelular de IFN γ /IL4 em linfócitos T CD4⁺. Nos pacientes com HTLV-1 esta relação elevada deveu-se a uma redução significativa do percentual de células T CD4⁺ que expressavam IL4. O aumento da razão intracelular de IFN γ /IL4 indica que a resposta imune predominantemente tipo 1 reduz a produção de IL4. Neste mesmo estudo, em pacientes com HTLV-1, os níveis de IgE sérica mostraram-se bastante reduzidos, principalmente naqueles com HAM/TSP, em comparação aos demais subgrupos.⁴⁶

No modelo de doença alérgica, a polarização Th2 faz-se principalmente às custas de uma deficiência de IFN γ e produção aumentada de IL4.⁵³ Pacientes infectados pelo HTLV-1, produzem mais IFN γ , produzem menos IL4 e IgE e, têm menor reatividade aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata.^{18,46,50,22} Estas características podem conferir proteção contra as manifestações de atopia. Souza-Machado et al observaram que a freqüência de atopia e reatividade cutânea a aeroalérgenos estavam reduzidas em carreadores do HTLV-1 quando comparados a controles não infectados. A infecção pelo HTLV-1 foi protetora (RP = 0.44; p < 0.005) contra atopia neste subgrupo de indivíduos.⁵³

Discussão integrada e comentários finais

O HTLV-1 é um retrovírus de DNA que infecta preferencialmente linfócitos T do tipo CD4⁺, mas que também pode infectar outros subgrupos de células do sistema imune e células epiteliais. Citocinas do tipo Th1, especialmente IL12 e IFN γ , são essenciais para função citotóxica adequada das células T¹⁹ e modulam negativamente a resposta Th2, enquanto IL4 e IL10 suprimem a resposta Th1 e regulam negativamente a ação do IFN γ sobre as células Th2.¹⁸ As doenças alérgicas e parasitárias caracterizam-se grosseiramente por manifestações imunológicas predominantemente do tipo 2 com elevação de IL4 e ativação de mastócitos e eosinófilos.^{7,41} Em pacientes co-infectados com HTLV-1 e helmintos foi claramente observado a susceptibilidade destes pacientes a aquisição de parasitoses, falência terapêutica e formas graves ou disseminadas de infestação.^{25,49-52} Desta forma dever-se-ia esperar que houvesse supressão da resposta imune tipo 2 e redução da gravidade da asma em pacientes atópicos. Todavia, existem evidências de que a resposta imune tipo 2 pelo HTLV-1 possa exacerbar ou perpetuar algumas formas de asma. A observação de que pacientes com HTLV-1 podem cursar com manifestações respiratórias sugestivas de rinite e asma brônquica alérgicas desperta grande interesse no mecanismo regulador dessa associação.⁵³⁻⁵⁵ O caso índice para a nossa coorte⁵⁵ tratou-se de uma paciente de 45 anos com sintomas pronunciados de rinite e asma brônquica, sem sinais de mielopatia, que apresentava laboratorialmente testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos positivos, elevados níveis de IgE total e específica para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*, associados a produção bastante aumentada de IFN γ , TNF α , IL5 e IL10. Embora seu estado de infecção tenha sido identificado há no mínimo 5 anos, o estímulo imunológico predominante tipo 1 não foi suficiente para suprimir a resposta tipo 2 e a gravidade dos sintomas de rinite e asma, naquela paciente.

Ainda que não tenha sido amplamente aceito, em modelo experimental, tem sido descrito que a coexistência de respostas Th1 e Th2 concorre para maior estímulo inflamatório na asma, por potencialização da resposta tipo 2.⁴⁰

A infecção por helmintos deflagra uma resposta tipicamente Th2, caracterizada por eosinofilia e elevados níveis de IgE. Vários autores tem observado que indivíduos com HTLV-1 co-infectados pelo *Strongiloides stercoralis* apresentam redução da resposta imune ao parasito, evidenciada pela redução das citocinas Th2, dos níveis de IgE específica contra o parasito e da reatividade cutânea

aos testes de leitura imediata (SPT).^{50,51}

Souza-Machado et al⁵³ observaram que a freqüência de atopia e reatividade cutânea a aeroalérgenos comuns na região Nordeste do Brasil estava reduzida a metade em indivíduos atópicos com manifestações de rinite e asma infectados com HTLV-1, quando comparados a controles atópicos não infectados. A infecção pelo HTLV-1 constituiu-se fator protetor para reatividade cutânea em modelo de regressão logística, neste grupo de indivíduos (RP = 0.44). Conceitualmente, alergia caracteriza-se por uma resposta imune aberrante a determinado estímulo antigênico. Embora tenha sido observado que a reatividade cutânea a alérgenos está reduzida em uma proporção elevada dos indivíduos com HTLV-1,⁵³ a melhor avaliação da produção de citocinas tais como IFN γ , IL5 e IL10, e da capacidade moduladora da IL10 naqueles indivíduos com história de atopia, SPT positivos e IgE específica para *D. pteronyssinus* constituiu-se em uma etapa crucial para o melhor entendimento deste fenômeno.

A associação entre dois mecanismos de resposta imune com elevado perfil inflamatório e persistente, não tem sido descrita – atopia em indivíduos carreadores sadios do HTLV-1, na literatura mundial. A co-existência destes fenômenos reforça a hipótese de que estímulos pró-inflamatórios Th1, em um subgrupo de indivíduos, podem exacerbar a resposta Th2, tornando ambas deficientes e lesivas se não adequadamente reguladas por mecanismos intrínsecos e ainda parcamente esclarecidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Manns A, Hisada M, Grenade LL. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353:1951-58.
2. Macchi B, Grelli S, Matteucci C. Human Th1 and Th2 T-cell clones are equally susceptible to infection and immortalization by human T lymphotropic virus type I. *J Gen Virol* 1998; 79:2469-74.
3. Biddison WE, Kubota R, Kawanishi T, Taub DD, Cruikshank WW, Center DM, Connor EW, Utz U, Jacobson S. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)-specific CD8+ CTL clones from patients with HTLV-I-associated neurologic disease secrete proinflammatory cytokines, chemokines and matrix metalloproteinase. *J Immunol* 1997; 159:2018-25.
4. Ghezzi S, Alfano M, Biswas P, Mengozzi M, Delfanti F, Cota M, Sozzani S, Lazzarin A, Mantovani A, Poli G, Vicenzi E. Chemokines and HIV: more than just suppression. *J Acquired Hum Defic Hum Retrov* 1997; 15 (Suppl 1):531-33.
5. Nakamura T. Immunopathogenesis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Med* 2000; 32:600-7.
6. Catovsky D, Greaves MF, Rose M, Galton DAG, Golden AWG, McCluskey DR, White JM, Lampert I, Bourikas G, Ireland R, Brownell AI, Bridges JM, Blattner WA, Gallo RC. Adult T cell lymphoma/leukemia in blacks from the West Indians. *Lancet* 1982; 1:639-43.
7. Araújo MI, Bacellar O, Ribeiro de Jesus A, Carvalho EM. The absence of gamma-interferon production antigens in patients with schistosomiasis. *Brazilian J Med Biol Res* 1994; 27(7):1619-25.
8. Lagier B, Lebel B, Bousquet J, Pene J. Different modulation by histamine of IL-4 and interferon-gamma (IFN-g) release according to the phenotype of human Th0, Th1 and Th2 clones. *Clin Exp Immunol* 1997; 108:545-51.
9. Kraan TCTM, Snijders A, Boeije LCM, Groot ER, Alewijnse AE, Leurs R, Aarden LA. Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H2 receptors. *J Clin Invest* 1998; 102:1866-73.
10. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77-9.
11. Umetsu DT, DeKruyff RH. Updates on cells and cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:1-6.
12. Takamoto T, Makino M, Azuma M, Kanzaki T, Baba M, Sonoda S. HTLV-1- infected T cells activate autologous CD4+ T cells susceptible to HTLV-1 infection in a co-stimulatory dependent fashion. *Eur J Immunol* 1997; 27:1427-32.
13. Nagai M, Brennan MB, Sakai JA, Mora CA, Jacobson S. CD8+ T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood* 2001; 98:1858-61.
14. Southern SO, Southern PJ. Persistent HTLV-1 infection of breast luminal epithelial cells: role in HTLV-1 lymphotropic virus type I infected T cells: Its efficiency as an antigen-presenting cell. *Virology transmission? Virology* 1998; 241:200-14.
15. Makino M, Shimokubo S, Wakmatsu SI, Izumo S, Baba M. The role of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected dendritic cells in the development of HTLV-1- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Virol* 1999; 73:4575-81.
16. Shimokubo S, Wamakatsu SI, Maeda Y, Baba M, Makino M. Fusion of mature dendritic cells and human T- 2002; 301:13-20.
17. Lal RB, Rudolph DL, Dezzutti CS, Linsley OS, Prince HE. Costimulatory effects of T cell proliferation during infection with human T lymphotropic virus type I and II are mediated through CD80 and CD86 ligands. *J Immunol* 1996; 157:1288-96.
18. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvão-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J Acq Immune Def Synd* 2001; 27:1-6.
19. Kostense S, Ogg GS, Manting EH, Gillespie G, Joling J, Vandenbergh K, Veenhof EZ, van Baarle D, Jurriaans S, Klein MR, Miedema F. High viral burden in the presence of major HIV-specific CD8+ T cell expansion: evidence for impaired CTL effector function. *Eur J Immunol* 2001; 31:677-86.
20. Mossman TR, Moore KW. The role of IL10 in cross regulation of Th1 and Th2 responses. *Immunol Today* 1991; 12:48-53.
21. Wu XM, Osoegawa Y, Yamasaki K, Kawano Y, Ochi H, Horiuchi I, Minohara M, Ohya Y, Yamada T, Kira J. Flow cytometric differentiation of Asian and Western types of multiple sclerosis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and hyperIgEaemic myelitis by analysis of memory CD4 positive T cell subsets and NK subsets. *J Neurol Sci* 2000; 177:24-31.

22. Yoshie O, Fusijawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, Hieshima K, Tatsumi Y, Matsushima K, Hasegawa H, Kanamaru A, Kamihira S, Yamada Y. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type I-transformed T cells. *Blood* 2002; 99:1505-11.
23. Azikuki S, Setoguchi M, Nazakato O. An autopsy case of human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Hum Pathol* 1988; 6:988-90.
24. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A, Jacobson S. HTLV-I specific IFN + CD8+ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. *J Neuroimmunology* 2000; 102:208-15.
25. Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Kiyuna S, Hirayama K. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta 1. *Clin Exp Immunol* 2002; 127:354-9.
26. Bugeon L, Dallman MJ. Costimulation of T cells. *Am J Crit Care Med* 2000; 162(Suppl I):164-8.
27. Leng Q, Bentwich Z, Magen E, Kalinkovich A, Borkow G. CTLA-4 upregulation during HIV infection: association with anergy and possible target for therapeutic intervention. *AIDS* 2002; 16:519-29.
28. Krinzman SJ, De Sanctis GT, Cernadas, Mark D, Wang Y, Listman J, Kobzik L, Donovan C, Nassr K, Katona I, Christiani DC, Perkins DL. Inhibition of T cell costimulation abrogates airway hyperresponsiveness in a murine model. *J Clin Invest* 1996; 98:2693-99.
29. Clerici M, Shearer GM. A Th1-Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993; 14:107-11.
30. Reuben JM, Lee BN, Paul M, Kline MW, Cron SG, Abramson S, Lewis D, Kozinetz CA, Shearer WT. Magnitude of IFN production in HIV-1-infected children is associated with virus suppression. *J Allerg Clin Immunol* 2002; 110:255-61.
31. Van den Broek M, Bachmann MF, Köhler G, Barner M, Escher R, Zinkernagel R, Kopf M. IL-4 and IL-10 antagonize IL-12-mediated protection against acute vaccinia virus infection with a limited role of IFN and nitric oxide synthetase 2. *J Immunol* 2000; 164:371-78.
32. Schopf LR, Hoffmann KF, Cheever AW, Urban-Jr JF, Wynn TA. IL-10 is Critical for host resistance and survival during gastrointestinal helminth infection. *J Immunol* 2002; 168:2383-92.
33. Li-Weber M, Giaisi M, Chlichlia K, Khazaie K, Krammer PH. Human T cell leukemia virus type I tax enhances IL-4 gene expression in T cells. *Eur J Immunol* 2001; 31:2623-32.
34. Nakamura H, Weiss ST, Israel E, Luster AD, Drazen JM, Lilly CM. Eotaxin and impaired lung function in asthma. *Am J Crit Care Med* 1999; 160:1952-56.
35. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microb Mol Biol Rev* 2001; 65:131-50.
36. Blumenthal SG, Aichele G, Wirth T, Cernilofsky AP, Nordheim A, Dittimer J. Regulation of the human interleukin-5 promoter by Ets transcription factors. *J Biol Chem* 1999; 274:12910-16.
37. Miyamasu M, Yamaguchi M, Nakajima T, Misaki Y, Morita Y, Matsushima K, Yamamoto K, Hirai K. Th-1 derived cytokine IFN is a potent inhibitor of eotaxin synthesis in vitro. *Int Immunol* 1999; 6:1001-4.
38. Fujisawa T, Kato Y, Atsuta J, Terada A, Iguchi K, Kamiya H, Yamada H, Nakajima T, Miyamasu M, Hirai K. Chemokine production by BEAS-2B human bronchial epithelial cells: Differential regulation of eotaxin, IL-8, and RANTES by Th2 and Th1-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:126-33.
39. Yoshida M, Leigh R, Matsumoto K, Wattie J, Ellis R, O'Byrne PM. Effect of interferon- on allergic airway responses in interferon- deficient mice. *Am J Crit Care Med* 2002; 166:451-56.
40. Randolph DA, Stephens R, Carruthers CJL, Chaplin DD. Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104:1021-29.
41. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350:5-9.
42. Yamaguchi M, Sayama K, Yano K, Lantz CS, Noben-Trauth N, Chisei Ra C, Costa JJ, Galli SJ. IgE Enhances Fc receptor I expression and IgE-dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cells: synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fc receptor I expression and mediator release. *J Immunol* 1999; 162:5455-65.
43. Pawankar R. Mast cells as orchestrators of the allergic reaction: the IgE-IgE receptor mast cell network. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:3-6.
44. Delespesse G, Sarfati M, Peleman R. Influence of recombinant IL-4, IFN- and IFN on the production of human IgE-binding factor (soluble CD23). *J Immunol* 1989; 142:134-38.
45. Delespesse G, Sarfati M. Na update on human CD23 (FCeRII) and IgE-BFs (soluble CD23) play a essential role in the regulation of human IgE synthesis. *Clin Exp Allergy* 1990; 21(Suppl 1):153-61.
46. Matsumoto T, Miike T, Mizoguchi K, Yamaguchi K, Takatsuki K, Hosoda M, Kawabe T, Yodoi J. Decreased serum levels of IgE and IgE binding factors in individuals infected with HTLV-I. *Clin Exp Immunol* 1990; 81:207-11.
47. Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, Minohara M, Furue M, Taniwaki T, Miyazaki T, Kira J. Th1 dominance in HAM/TSP and optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in mite antigen-specific IgE myelitis. *J Neurol Sci* 2000; 172:17-24.
48. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, Murakami H, Kashiwagi S. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and Strongyloides stercoralis infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56:71-5.
49. Terashima A, Gotuzzo E, Alvarez H, Infante R, Tello R, Watts D, Freedman D. Strongyloides stercoralis: clinical severe forms associated to HTLV-1 infection. *Rev Gastroenterol Peru* 1999; 19:35-40.
50. Porto AF, Neva FA, Bitencourt H, Lisboa W, Thompson R, Alcantara L, Carvalho EM. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasit Immunol* 2001; 23:503-7.
51. Porto AF, Oliveira Filho J, Neva FA, Orge G, Alcantara L, Gam A, Carvalho EM. Influence of Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:610-13.
52. Neva FA. Letter to editor: a reply to Strongyloides stercoralis hyperinfection in patients coinfecting with HTLV-1 and S. stercoralis. *Am J Med* 1993; 94:448-9.
53. Souza-Machado A., Galvão TS, Porto A, Figueiredo J, Cruz AA. Skin reactivity to aeroallergens is reduced in human T-lymphotropic virus type I-infected healthy blood-donors (asymptomatic carriers). *Allergy* 2005; 60:379-84.
54. Souza-Machado, Cunha C, Porto A. Frequency of respiratory disorders in HTLV-1 infected subjects. *J Pneumol* 2002; 28:66.
55. Souza-Machado A, Cruz AA, Galvão TS, Santos S, Carvalho EM. Paradoxical coexistence of atopic asthma and Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infection: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 348-51.

● LA OLOPATADINA ES EFICAZ Y SEGURA EN ENFERMEDADES ALÉRGICAS OCULARES



Columnista Experto de SIIC
Dr. Mark B Abelson

At Harvard: Associate Clinical Professor At Schepens: Senior Clinical Scientist Ophthalmology, Boston, EE.UU.

Introducción

La incidencia de alergia ocular está en aumento en todo el mundo, particularmente en países del hemisferio sur, en los cuales la enfermedad es, además, más grave.¹ Un estudio reciente de las consecuencias económicas y sobre la calidad de vida de la conjuntivitis alérgica estacional demostró disminución de los parámetros de calidad de vida así como gastos privados considerables, lo cual refleja la disposición de los enfermos a pagar para lograr el alivio de los síntomas.²

Este artículo revisará la investigación preclínica y clínica de la olopatadina, una agente tópico que combina acción estabilizante de células cebadas y antihistamínica, eficaz en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. El fármaco se transformó en la medicación estándar para la alergia ocular, prescrito hasta la fecha en más de 14 millones de pacientes con conjuntivitis alérgica.³

Investigación preclínica y farmacología

La olopatadina tiene elevada afinidad por los receptores H1 y menor afinidad por los receptores H2. Su selectividad por los H1 es superior a la del ketotifeno, a la de levocabastina, antazolina y feniramina, otros agentes con propiedades antihistamínicas comúnmente utilizados en los ojos. La unión a receptores no histamínicos es mínima o nula.⁴

Cuando la olopatadina se agregó a células leucémicas basófilas de rata estimuladas con IgE y a células cebadas conjuntivales humanas (CCCH) *in vitro*, se inhibió la liberación de histamina, en relación dependiente de la concentración. No se observó toxicidad sobre las células cebadas aun con una dosis 10 veces por encima de la máxima eficaz. La potencia de la olopatadina *in vitro* también se identificó por su capacidad de antagonizar el recambio de fosfatidilinositol (PI) inducido por histamina en una variedad de células humanas del epitelio conjuntival, fibroblastos de córnea y red trabecular, que se sabe expresan receptores H1.^{5,6}

En un estudio, la liberación de histamina por células cebadas no fue estimulada por la olopatadina mientras que el ketotifeno, en concentración ligeramente más alta que la dosis inhibitoria eficaz, indujo su liberación.⁵ La conjuntivitis alérgica inducida por antígeno y por histamina en cobayos se suprimió eficazmente con la olopatadina, al igual que el modelo de anafilaxia pasiva en la misma especie. En cobayos, la actividad antihistamínica *in vivo* se demostró desde los 5 minutos hasta las 24 horas.

El creciente interés en células epiteliales de conjuntiva ha forjado la búsqueda de los efectos de los agentes antialérgicos, relevantes para el ojo. Se evaluaron la antazolina, emedastina, levocabastina, olopatadina y fenilamina en términos de inhibición del recambio de PI inducido por histamina y secreción de las interleuquinas 6 y 8 por células epiteliales conjuntivales humanas. Se vio que la olopatadina es un inhibidor más fuerte de la secreción de citoquinas en relación con los datos esperados a partir de estudios con ligandos, mientras que los restantes antihistamínicos fueron mucho menos potentes.⁷

Los primeros datos acerca de las marcadas diferencias en relación con la estabilización de células cebadas lograda con el ketotifeno y con la olopatadina,⁵ en combinación con los datos aún incompletos de cómo estos compuestos actúan intracelularmente, motivaron trabajos sobre la interacción de los antihistamínicos en modelos y membranas biológicas.^{8,9} Los resultados de un estudio mostraron que todos los antihistamínicos eran activos en superficie pero que la olopatadina lo era mucho menos en comparación con todos los otros agentes estudiados. La actividad de los

fármacos en superficie, desde "muy activos" a "débilmente activos" siguió el siguiente orden: desloratadina > clemastina > azelastina ~ ketotifeno > difenhidramina > pirilamina > emedastina > epinastina > olopatadina. La olopatadina mostró la menor actividad intrínseca de superficie y fue el único compuesto que inhibió la liberación de histamina a partir de las células cebadas conjuntivales humanas sin causar desgranulación.⁹

En membranas naturales, la olopatadina es el único agente que no induce perturbación inespecífica de la membrana. La evaluación del potencial de desgranulación de otros agentes en las concentraciones comercializadas (ketotifeno al 0.025%, azelastina al 0.05% y epinastina al 0.05%) mostró perturbación significativa de la membrana de CCCH y de las células epiteliales humanas de córnea. Esto fue contrario a lo observado con la concentración comercializada de olopatadina (0.1%) que mantiene la función normal de la membrana de las células cebadas y de las células del epitelio corneal. Todos los agentes con acción mixta –ketotifeno, azelastina y epinastina– se comportaron similarmente con supresión de la liberación de histamina en concentraciones bajas (las que se comercializan) con posterior perturbación de la membrana y estimulación de la liberación de histamina al alcanzar un umbral de concentración (figura 1). Este efecto fue una consecuencia directa de la interacción de estos agentes con la membrana de las células cebadas de conjuntiva humana, independiente del antagonismo sobre el receptor de histamina.⁹

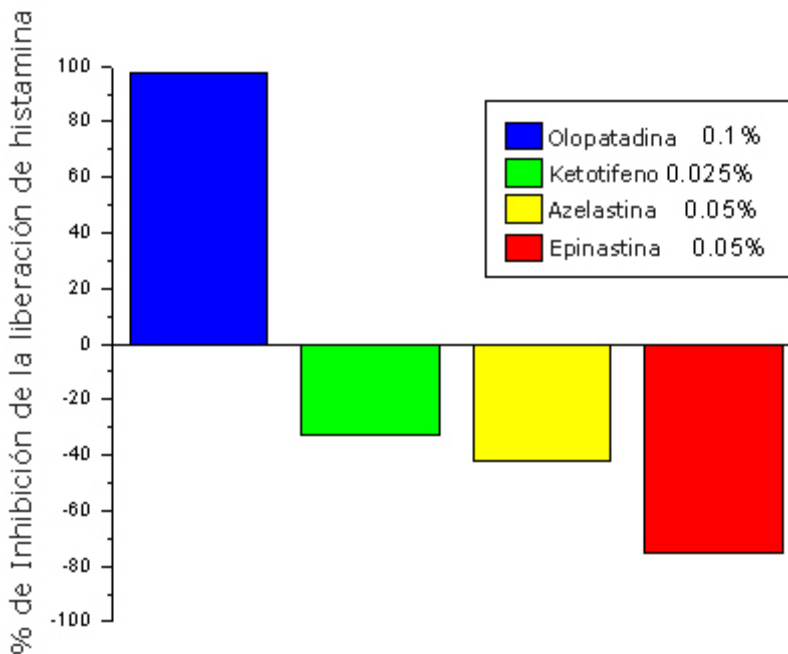


Figura 1. Efectos de las concentraciones clínicamente aceptadas y comercialmente disponibles de soluciones oftálmicas de olopatadina, ketotifeno, azelastina y epinastina sobre la liberación de histamina de células cebadas de conjuntiva humana estimuladas inmunológicamente *in vitro*.⁹ Sólo la olopatadina no desencadena una respuesta bifásica de inhibición y estimulación. En células epiteliales de córnea se obtuvieron resultados similares. Reproducido de *Current Medical Research and Opinion: Rosenwasser et al. 2005*; con autorización.

Los efectos únicos de la olopatadina, o su falta de acción, sobre la membrana de las células cebadas son otra indicación de su divergencia en relación con otros antialérgicos existentes. Su eficacia, en combinación con la estabilidad estadísticamente superior de las células cebadas, claramente distingue la olopatadina de otras medicaciones oftálmicas antialérgicas disponibles. La interacción restringida de la olopatadina con los fosfolípidos de la membrana, cuya consecuencia es la perturbación limitada de la membrana, es una nueva propiedad de la molécula que podría contribuir con la eficacia superior y con la mayor tolerancia del paciente, efectos observados en estudios clínicos.

Uno de los trabajos más importantes que se publicó sobre la investigación preclínica de la

olopatadina evaluó la inhibición de la liberación de histamina a partir de células cebadas conjuntivales estimuladas con IgE *in vitro*; su eficacia se comparó con la del cromoglicato, nedocromil y pemirolast, estabilizantes de células cebadas oculares bien conocidos. El cromoglicato y el pemirolast no inhibieron la liberación de histamina en las células conjuntivales humanas. El nedocromil mostró una inhibición débil del 28% en la liberación de histamina que desapareció rápidamente, mientras que la olopatadina suprimió la liberación de histamina en relación dependiente de la concentración en dosis terapéuticamente relevantes.¹⁰

Un estudio posterior reveló un efecto directo de este agente antialérgico ocular sobre la liberación de citoquinas por las células cebadas. La olopatadina inhibió, en forma dependiente de la concentración, la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa de CCCH.¹¹ En un trabajo siguiente que evaluó directamente la expresión de molécula de adhesión intercelular (*intercellular adhesion molecule-1*) ICAM-1, la olopatadina disminuyó significativamente el aumento de la expresión de ICAM-1 mediada por anti-IgE en sobrenadante de células conjuntivales epiteliales humanas *in vitro*.¹² Estos efectos podrían tener un papel importante para limitar la atracción de células que migran, entre ellas eosinófilos, al sitio de la reacción alérgica. La capacidad de la olopatadina para inhibir estos eventos inflamatorios torna a esta droga en un candidato interesante para ser usado en formas más graves de alergia, como la queratoconjuntivitis atópica y vernal (QCA y QCV, respectivamente), ambas con un componente inflamatorio significativo.

Una investigación reciente demostró que la olopatadina ejerce efectos estabilizantes en otras células inflamatorias al inhibir la liberación de neurotoxina derivada de eosinófilos (*eosinophil-derived neurotoxin*, EDN) por parte de eosinófilos estimulados *in vitro* (13). En forma dependiente de la dosis, la olopatadina también bloqueó la expresión de antígeno de función leucocitaria (*leukocyte-functioning antigen*, LFA)-1 y de Mac-1 inducida por IL-5 en eosinófilos peritoneales de rata (14). En otro trabajo reciente, la olopatadina inhibió significativamente la inducción de la expresión de IL-4 por células cebadas tanto *in vivo* como *in vitro* (15).

Debido a que la investigación extraocular de la olopatadina continúa, en paralelo con estudios para otras indicaciones alérgicas, se ha comprendido más su mecanismo de acción y se alentó aún más su evaluación y corroboración en tejido conjuntival. En algunos interesantes estudios extraoculares recientes que evaluaron el proceso alérgico, la olopatadina bloqueó por completo el aumento de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-8 e IL-6 inducido por histamina en queratinocitos.¹⁶ Esta molécula también suprimió el efecto rebote, por ejemplo, la producción de IL-1 beta, IL-4, IL-18, GM-CSF, factor de crecimiento neural e histamina después de la interrupción del tratamiento tópico con esteroides en ratones con hipersensibilidad crónica por contacto.¹⁷ Además, se vio que la olopatadina inhibió importantes quimioquinas que regulan el reclutamiento de Th2 en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con dermatitis atópica.¹⁸ Estos hallazgos ponen de manifiesto la pluralidad de los mecanismos de acción de la olopatadina, los cuales todavía deben ser mejor definidos en el ojo. No existen dudas de que la mucosa conjuntival es un tejido con características únicas y por ello los efectos de los fármacos deben compararse en el mismo sistema; sin embargo, las acciones múltiples de la olopatadina evaluadas en tejidos muy distintos ciertamente dan fe de sus efectos inhibidores fuertes y globales sobre citoquinas, quimioquinas y mediadores.

Eficacia clínica de la olopatadina

En un análisis combinado de dos estudios que aplicaron el modelo de prueba de provocación conjuntival con alérgeno (PPCA) (n = 169) se evaluó la eficacia, la seguridad, la concentración óptima, el inicio y la duración de acción de la olopatadina en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.¹⁹ Las concentraciones de olopatadina al 0.05% (n = 84) y al 0.1% (n = 85) redujeron significativamente el prurito y el eritema ocular inducidos por el alérgeno. La actividad antialérgica duró por lo menos 8 horas, lo cual permite su administración 2 veces por día. Un trabajo posterior confirmó la eficacia de estas concentraciones de la olopatadina así como el rápido inicio de acción de la droga, su prolongado efecto y la tolerancia superior en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.²⁰

Si bien la fuerte capacidad de la olopatadina como estabilizante de células cebadas fue demostrada *in vitro* en células cebadas conjuntivales humanas, un estudio patognomónico en este sentido confirmó recientemente estos resultados en el contexto clínico. Se realizó un trabajo con un modelo de PPCA modificado con niveles muy elevados de polen, con lo cual se indujeron las fases temprana y tardía de alergia ocular, así como infiltración tardía de mediadores inflamatorios en un

subgrupo de personas. Cuando se aplicó olopatadina antes de la prueba de provocación, se produjeron reducciones significativas en el número de eosinófilos, neutrófilos, células totales, niveles de histamina en lágrima, infiltrado celular y expresión de ICAM-1 en comparación con placebo, en todos los momentos de evaluación luego del PPCA. Esta reducción se correlacionó con un descenso significativo en los signos y síntomas clínicos, lo cual convierte la olopatadina en la primera droga de su clase para la cual se demuestra una disminución en la liberación de mediadores proinflamatorios de células cebadas en el ámbito clínico.²¹

Aunque los efectos de la olopatadina sobre el prurito y el eritema se documentaron ampliamente en estudios clínicos, los signos más recalcitrantes de alergia, tales como el edema palpebral y la quemosis – habitualmente de importancia secundaria en los trabajos clínicos por su resistencia a la terapia– también fueron motivo de atención en ensayos especiales. El edema de párpados es un componente importante de la reacción alérgica, afecta la calidad de vida de muchos individuos y a menudo es referido por mujeres. Asimismo puede ocasionar efectos a largo plazo, entre ellos, daño tisular y párpados crónicamente edematizados y arrugados y con estiramiento. Se vio que la olopatadina es eficaz en el tratamiento del edema palpebral en respuesta a la provocación con alérgeno en un estudio de una única consulta, aleatorizado, controlado con placebo y de PPCA contralateral.²²

Un estudio con un objetivo similar evaluó el efecto de la olopatadina sobre la quemosis de la conjuntiva, que es consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular inducida por una mezcla de mediadores vasoactivos durante la reacción alérgica ocular. Este estudio aleatorizado, a doble ciego demostró quemosis significativamente inferior en los ojos tratados con olopatadina en comparación con los ojos que recibieron placebo.²³

Estudios comparativos

Olopatadina en comparación con antihistamínicos

En varios estudios se mostró que la olopatadina es superior al antihistamínico levocabastina. La eficacia y tolerancia de la olopatadina fueron superiores a las de la levocabastina en el control de los signos y síntomas de alergia ocular al cabo de un período de 6 semanas en un estudio estacional europeo que abarcó pacientes pediátricos.²⁴ Los resultados de ese trabajo se confirmaron posteriormente en un estudio reciente de provocación alérgica de comparación entre olopatadina y levocabastina en 68 pacientes con conjuntivitis alérgica.²⁵

El agregado de olopatadina tópica a la terapia con loratadina oral redujo más eficazmente el prurito ocular asociado con la conjuntivitis alérgica y la rinoconjuntivitis en comparación con la loratadina utilizada aisladamente.²⁶ En una investigación posterior se confirmó que el prurito que se observa en la alergia ocular, una enfermedad tópica, se controla mejor con el uso de olopatadina, una medicación tópica, respecto de la loratadina.²⁷ Más aun, la loratadina, al igual que otros antihistamínicos orales, ocasiona sequedad ocular que exacerba la inflamación alérgica y el malestar,^{28,29} mientras que la incidencia de sequedad ocular después de la aplicación repetida de olopatadina es inferior o igual a la que se registra con placebo.³⁰

Olopatadina en comparación con estabilizadores de las células cebadas

Se vio que la olopatadina (n = 91) es superior al cromoglicato de sodio (n = 94) en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y que se tolera mejor que el cromoglicato en un subgrupo de enfermos de menos de 11 años.³¹ Otro estudio (n = 52) evaluó el pretratamiento durante 2 semanas (29 gotas) con nedocromil sódico al 2% con 1 gota de olopatadina.³² Se encontró que la olopatadina es significativamente más cómoda y más eficaz que el nedocromilo en la reducción del prurito asociado con la conjuntivitis alérgica (p < 0.001).

Olopatadina en comparación con agentes antiinflamatorios

Mediante el modelo de PPCA un estudio comparó la olopatadina con el antiinflamatorio no esteroide ketorolac al 0.5%, aprobado para el alivio del prurito ocular asociado con la conjuntivitis alérgica estacional.³³ La olopatadina redujo significativamente (p < 0.001) la picazón de ojos y la hiperemia en todos los momentos de evaluación, mientras que el ketorolac no tuvo este efecto; más aun, se asoció con aumento del eritema, probablemente como consecuencia de la irritación causada por la propia gota. Asimismo, la olopatadina fue significativamente más cómoda para usar que el ketorolac (p < 0.05).

Se efectuó un estudio con el modelo de PPCA para comparar la eficacia del corticoide etabonato de

loteprednol al 0.2% y olopatadina.³⁴ Una gota de olopatadina fue más eficaz que 57 gotas de loteprednol. La olopatadina fue significativamente ($p < 0.05$) más útil que el loteprednol y el placebo en inhibir el prurito de ojos y el eritema en todos los momentos de evaluación. Más aun, el loteprednol originó un aumento significativo ($p < 0.001$) de la presión intraocular en comparación con la olopatadina.

Olopatadina comparada con otros agentes de acción antialérgica mixta

Los otros fármacos con acción mixta introducidos para el tratamiento de la alergia ocular incluyen ketotifeno, azelastina y epinastina. Se realizaron muchos estudios comparativos con ketotifeno y los resultados mostraron que la comodidad, la eficacia y la duración de acción son superiores con la olopatadina.³⁵⁻³⁷ Un trabajo reciente en seres humanos también demostró que la olopatadina se asocia con ocupación mínima de los receptores de histamina en el cerebro en comparación con una ocupación sustancial del 72% para el ketotifeno, lo cual pone de manifiesto la posibilidad que tiene este último fármaco de inducir sedación y otros efectos adversos en el sistema nervioso central.³⁸ La mayor comodidad que se constató sistemáticamente, la falta de toxicidad y la ausencia de perturbaciones de la membrana, efectos que se demostraron con la olopatadina, en contraste con las acciones del ketotifeno en dosis terapéuticamente relevantes, indican una ventaja decisiva para olopatadina en términos de seguridad y comodidad.^{8,9}

La azelastina, similar al ketotifeno, está aprobada para el tratamiento del prurito asociado con la conjuntivitis alérgica. En el modelo de PPCA, la olopatadina es más cómoda y significativamente más eficaz que la azelastina en el tratamiento del prurito desde los 3.5 minutos hasta los 20 minutos después de la provocación ($p < 0.05$; figura 2).³⁹

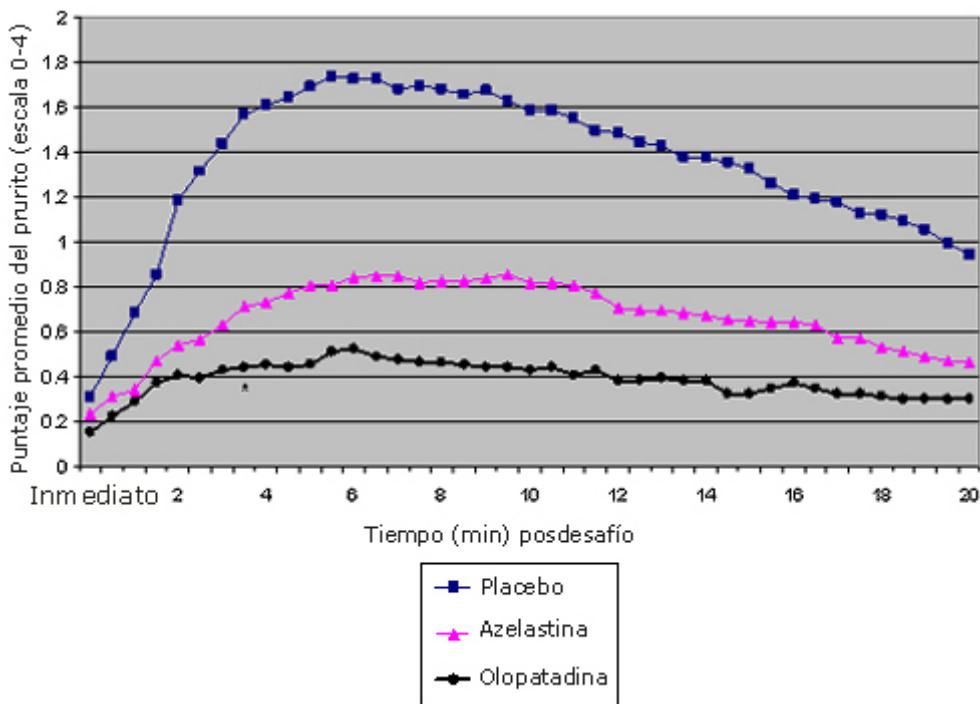


Figura 2. En un estudio de olopatadina, azelastina y placebo con un modelo de provocación de la conjuntiva con alérgeno (CAC), la olopatadina evitó significativamente el prurito en comparación con azelastina y placebo desde los 3.5 a los 20 minutos ($p < 0.05$).⁴⁴ El prurito se determinó en una escala estandarizada de 0 a 4 puntos cada 30 segundos después de la provocación con el alérgeno. De Abelson MB. A review of olopatadine for the treatment of ocular allergy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004 Sep; 5(9): 1979-94; con autorización.

La epinastina es una de las moléculas más nuevas a la que se le atribuye capacidad inhibitoria sobre el receptor y en la liberación de histamina. En una comparación directa de olopatadina y epinastina en 53 sujetos sometidos a prueba de provocación con alérgeno, la olopatadina inhibió

significativamente el prurito, el eritema conjuntival y la quemosis, el efecto fue más eficaz que el observado en los ojos del lado opuesto tratados con epinastina.⁴⁰

Olopatadina y rinoconjuntivitis

Se comparó el tratamiento tópico con aerosol nasal de fluticasona y olopatadina y fluticasona más fexofenadina, un antihistamínico sistémico (terapia tópica más sistémica).⁴¹ La terapia tópica fue globalmente más eficaz en el tratamiento de los signos y síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica. Un estudio similar con un modelo de PPCA y de provocación nasal alérgica mostró que la terapia con olopatadina es superior para los síntomas oculares y que la terapia nasal tópica es superior para los síntomas nasales (figura 3).⁴²

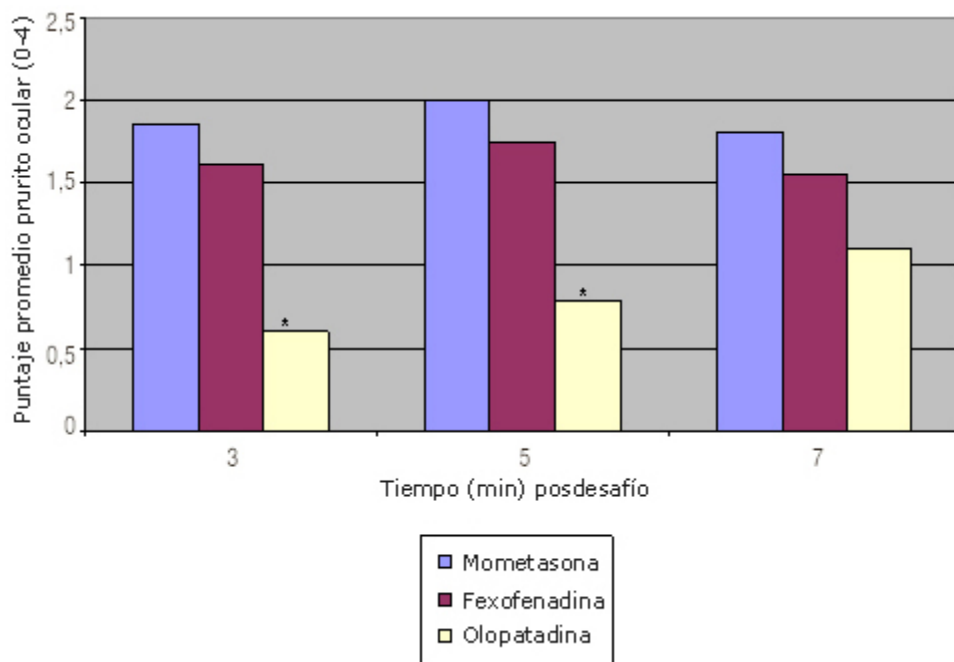


Figura 3. En un estudio en el cual se compararon varios sitios de liberación de terapia antialérgica, la eficacia de la olopatadina en reducir el prurito de ojos luego de la provocación conjuntival con alérgeno (CAC) se comparó con la de un aerosol nasal (mometasona) y con la de un antihistamínico por vía oral (fexofenadina).⁴⁹ En sujetos tratados con olopatadina se registró una reducción significativa del prurito respecto de aquellos que recibieron las otras formas de tratamiento.

De Abelson MB. A review of olopatadine for the treatment of ocular allergy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004 Sep;5(9): 1979-94; con autorización.

Un hallazgo sorprendente en varios estudios de rinoconjuntivitis fue la capacidad de la olopatadina de aliviar los signos y síntomas de alergia nasal además de los oculares, una característica única de una gota que se aplica en los ojos. En un trabajo ambulatorio (n = 131), la olopatadina fue capaz de evitar los signos y síntomas nasales y oculares en pacientes con conjuntivitis y rinoconjuntivitis alérgica estacional.⁴³ En general, sin embargo, se considera que es mejor tratar la enfermedad local tópicamente (por ejemplo, en la conjuntivitis alérgica es más eficaz el uso de gotas oftálmicas y en la rinitis es más útil el aerosol nasal).

Otro estudio evaluó los efectos de la terapia adyuvante con olopatadina sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica que utilizaron terapia nasal o sistémica.⁴⁴ Los resultados indicaron que el 90.5% de los enfermos con rinitis alérgica tratados nasal o sistémicamente también tenía síntomas de alergia oftálmica. El agregado de 2 semanas de tratamiento con olopatadina mejoró la calidad de vida de los enfermos en un 49% en comparación con un 5% en el grupo sin olopatadina, según la medición del *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (figura 4).

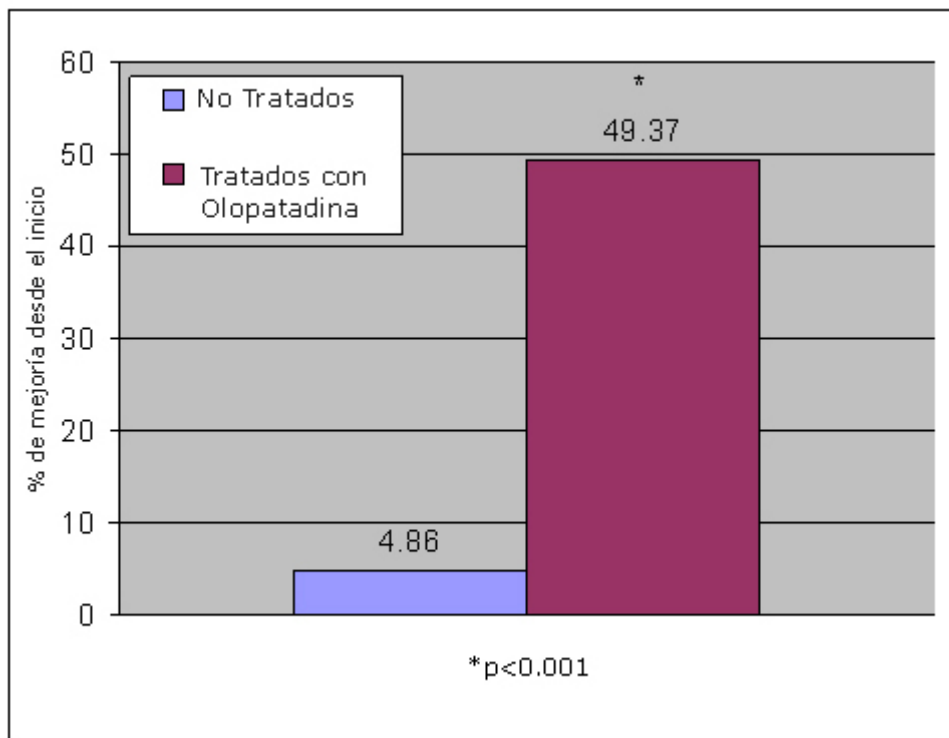


Figura 4. Mejoría relativa global de la calidad de vida según el *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ).⁵⁰ Los pacientes que utilizaron gotas oftálmicas (olopatadina) en las 2 semanas previas presentaron una mejoría significativamente mayor en comparación con los registros basales respecto de aquellos que no usaron un agente oftalmológico tópico (49% de mejoría respecto de 5%; $p < 0.001$).

De *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:361-371. Copyright 2005; con autorización.

Olopatadina y uso de lentes de contacto

Se observó que la olopatadina trata eficazmente los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica en pacientes que utilizan lentes de contacto.⁴⁵

Si los pacientes utilizan la olopatadina en las dosis recomendadas mientras usan lentes de contacto, no hay acumulación significativa de la droga en las lentes.⁴⁶ Otro estudio mostró que los pacientes con lentes, sometidos a prueba de provocación y tratados con olopatadina refirieron más comodidad que los que recibieron placebo. También utilizaron sus lentes por más tiempo.⁴⁷ En una investigación diferente, la olopatadina realmente mejoró la calidad de la película de la lágrima en pacientes con conjuntivitis alérgica, disminuyó la disfunción lagrimal, la metaplasia escamosa y la pérdida de células caliciformes de la superficie ocular.⁴⁸ Estas características hacen que la olopatadina sea una droga ideal no sólo para pacientes que tienen "prácticamente" ojo seco sino también para enfermos que utilizan lentes de contacto y que requieren lubricación adicional y una calidad lagrimal óptima.

Olopatadina y queratoconjuntivitis vernal

Un estudio reciente analizó la eficacia de dos meses de tratamiento con olopatadina en el tratamiento de 20 pacientes con queratoconjuntivitis vernal. Los síntomas subjetivos y los signos clínicos mejoraron con la terapia. En la medida que los signos y los síntomas disminuyeron, se redujo el número de células caliciformes en la citología de las muestras obtenidas por cepillado. Más aun, el descenso en la cantidad de células caliciformes se asoció con una reducción en la secreción de moco.⁴⁹ Estos datos indican que la olopatadina podría ser útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas graves como la queratoconjuntivitis vernal.

Conclusiones

Los primeros estudios de la olopatadina que utilizaron células cebadas conjuntivales humanas

revelaron su eficacia como agente estabilizador de las células cebadas y como un fuerte agente antihistamínico. Otras actividades de la olopatadina incluyen inhibición de la triptasa, del factor activador de plaquetas, leucotrienos, disminución de prostaglandinas e inhibición de la expresión de ICAM-1. *In vivo*, se demostró su rápido inicio de acción y su efecto prolongado, como también su eficacia en la reducción de todos los signos y síntomas. La investigación clínica de la olopatadina ha incluido numerosos trabajos comparativos; ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados demostraron la mayor eficacia de la olopatadina en comparación con estabilizantes tópicos de células cebadas, corticosteroides y otros agentes en la categoría de acción mixta. También se estudió la eficacia de gotas oftálmicas, por ejemplo, olopatadina en combinación con aerosol nasal, y se vio que la olopatadina ejerce un efecto obvio sobre los síntomas de alergia nasal además de aliviar por completo las manifestaciones de la patología ocular. La eficacia superior, la duración y la tolerancia asociadas con olopatadina permiten que se la siga considerando la elección óptima para el tratamiento de los signos y los síntomas de la conjuntivitis alérgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Belfort R, Marbeck P, Hsu CC, Freitas D. Epidemiological study of 134 subjects with allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 230:38-40.
2. Smith AF, Pitt AD, Rodriguez AE et al. The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a Spanish setting. *Ophthalmol Epidemiol* 2005; 12:233-242.
3. Prescription Audit (SPA) from Verispan LLC. February 1997 - July 2003. 3(5):541-53.
4. Sharif NA, Xu SX, Miller ST et al. Characterization of the ocular antiallergic and antihistaminic effects of olopatadine (AL-4943A), a novel drug for treating ocular allergic diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(3):1252-61.
5. Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST et al. The *in vitro* and *in vivo* ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/antihistaminic agent. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12(4):389-400.
6. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): Ligand binding and functional studies on a novel, long acting H1-selective histamine antagonist and anti-allergic agent for use in allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12(4):401-7.
7. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA et al. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(5):643-7.
8. Brockman HL, Graff G, Spellman J, Yanni J. A comparison of the effects of olopatadine and ketotifen on model membranes. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 230:10-15.
9. Brockman HL, Momen MM, Knudtson JR, Miller ST, Graff G, Yanni JM. Interactions of olopatadine and selected antihistamines with model and natural membranes. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11(4):247-68.
10. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, et al. Comparative effects of topical ocular anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79(6):541-5.
11. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Olopatadine inhibits TNF- α release from human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(5):504-8.
12. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Olopatadine inhibits anti-immunoglobulin E-stimulated conjunctival mast cell upregulation of ICAM-1 expression on conjunctival epithelial cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(5):424-9.
13. Cook EB, Stahl JL, Sedgwick JB et al. The promotion of eosinophil degranulation and adhesion to conjunctival epithelial cells by IgE-activated conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(1):65-72.
14. Fukuishi N, Matsuhisa M, Shimono T et al. Inhibitory effect of olopatadine on antigen-induced eosinophil infiltration and the LFA-1 and Mac-1 expression in eosinophils. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88:463.
15. Matsubara M, Masaki S, Ohmori K, Karasawa A, Hasegawa K. Differential regulation of IL-4 expression and degranulation by anti-allergic olopatadine in rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(7):1315-26.
16. Matsubara M, Tamura T, Ohmori K, Hasegawa K. Histamine H1 receptor antagonist blocks histamine-induced proinflammatory cytokine production through inhibition of Ca²⁺-dependent protein kinase C, Raf/MEK/ERK and IKK/I κ B/NF- κ B signal cascades. *Biochem Pharmacol* 2005; 69(3):433-49.
17. Tamura T, Matsubara M, Hasegawa K, Ohmori K, Karasawa A. Olopatadine hydrochloride suppresses the rebound phenomenon after discontinuation of treatment with a topical steroid in mice with chronic contact hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(1):97-103.
18. Furukawa H, Takahashi M, Nakamura K, Kaneko F. Effect of an anti-allergic drug (Olopatadine hydrochloride) on TARC/CCL17 and MDC/CCL22 production by PBMCs from patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2004; 36(3):165-172.
19. Abelson MB, Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(6):797-804.
20. Abelson MB. Evaluation of olopatadine, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity, using the conjunctival allergen challenge model. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(3):221-8.
21. Leonardi AA, Abelson MB. Double-masked, randomized, placebo-controlled clinical study of the mast cell stabilizing effect of treatment with olopatadine in the conjunctival allergen challenge model in humans. *Clin Ther* 2003; 25(10):2539-2552.
22. Abelson MB, Pratt S, Mussoline JF, Townsend D. One-visit, randomized, placebo-controlled, conjunctival allergen challenge study of scanning and imaging technology for objective quantification of eyelid swelling in the allergic reaction with contralateral use of olopatadine and artificial tears. *Clin Ther* 2003; 25(7):2070-2084.
23. Abelson MB, Spangler D, Giovanoni A, Gomes P. Chemosis is an important diagnostic tool for evaluating new ophthalmic anti-allergic agents using the conjunctival allergen challenge model. Poster presented at ACAAI, 1998.

24. Bertin D, Fedrigo A, Cano-Parra J, for the International Patanol Clinical Group. Efficacy and safety of olopatadine (Patanol®) eyedrops 0.1% compared to levocabastine 0.05% in seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthal Res* 2001; EVER suppl, abstract 3201.
25. Abelson MB, Greiner JV. Comparative efficacy of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus levocabastine 0.05% ophthalmic suspension using the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(12):1953-8.
26. Abelson MB, Lanier RQ. The added benefit of local Patanol therapy when combined with systemic Claritin for the inhibition of ocular itching in the conjunctival allergen challenge model. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999; (228):53-6.
27. Abelson MB, Welch DL. An evaluation of onset and duration of action of Patanol (olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.1%) compared to Claritin (loratadine 10 mg) tablets in acute allergic conjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; (230):60-3.
28. Ousler GW, Wilcox KA et al. An evaluation of the ocular drying effects of 2 systemic antihistamines: loratadine and cetirizine hydrochloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:460-464.
29. Welch D, Ousler GW, Nally LA, Abelson MB, Wilcox KA. Ocular drying associated with oral antihistamines (loratadine) in the normal population -an evaluation of exaggerated dose effect. *Adv Exp Med Biol*; 506(Pt B):1051-55.
30. Torkildsen G, MB Abelson. Comparison of Topical and Systemic Anti-Allergy Treatments Relative to Ocular Dryness. Abstract accepted for poster presentation: Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2006.
31. Katelaris CH, Cipriandi G, Missotten L et al. A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 2002; 24(10):1561-75.
32. Butrus S, Greiner JV, Discepolo M, Finegold I. Comparison of the clinical efficacy and comfort of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and nedocromil sodium 2% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther* 2000; 22(12):1462-72.
33. Deschenes J, Discepolo M, Abelson MB. Comparative evaluation of olopatadine ophthalmic solution (0.1%) versus ketorolac ophthalmic solution (0.5%) using the provocative antigen challenge model. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999; 228:47-52.
34. Berdy GJ, Stoppel JO, Epstein AB. Comparison of the clinical efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and loteprednol etabonate 0.2% ophthalmic suspension in the conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther* 2002; 24(6):918-929.
35. Berdy GJ, Spangler DL, Bensch G, et al. A comparison of the relative efficacy and clinical performance of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther* 2000; 22(7):826-33.
36. Artal MN, Luna JD, Discepolo M. A forced choice comfort study of olopatadine hydrochloride 0.1% versus ketotifen fumarate 0.05%. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 78:64-5.
37. Aguilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 230:52-5.
38. Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y et al. Brain histamine H receptor occupancy of orally administered antihistamines measured by positron emission tomography with (11)C-doxepin in a placebo-controlled crossover study design in healthy subjects: a comparison of olopatadine and ketotifen. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(1):16-26.
39. Spangler DL, Bensch G, Berdy GJ. Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and azelastine hydrochloride 0.5% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther* 2001; 23(8):1272-80.
40. Lanier BQ, Finegold I, D'Arienzo P, Granet D, Epstein AB, Ledgerwood GL. Clinical efficacy of olopatadine vs epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8):1227-1233.
41. Lanier RQ, Abelson MB, Berger WE, et al. Comparison of the efficacy of combined fluticasone propionate and olopatadine versus combined fluticasone propionate and fexofenadine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis induced by conjunctival allergen challenge. *Clin Ther* 2002; 24(7):1161-1174.
42. Spangler DL, Abelson MB, Ober A, Gomes PJ. Randomized, double-masked comparison of olopatadine ophthalmic solution, mometasone furoate monohydrate nasal spray, and fexofenadine hydrochloride tablets using the conjunctival and nasal allergen challenge models. *Clin Ther* 2003; 25(8):2245-2267.
43. Abelson MB, Turner D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2003; 25(3):931-947.
44. Berger W, Abelson MB, Gomes P et al. Effects of adjuvant therapy with 0.1% olopatadine hydrochloride ophthalmic solution on quality of life in patients with allergic rhinitis using systemic or nasal therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:361-371.
45. Brodsky M. Allergic conjunctivitis and contact lenses: experience with olopatadine hydrochloride 0.1% therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 230:56-9.
46. Dassanayake NL, Carey TC, Owen GR. A laboratory model to determine the uptake and release of olopatadine by soft contact lenses. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78:16-17.
47. Brodsky M, Berger WE, Butrus S et al. Evaluation of comfort using olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution in the treatment of allergic conjunctivitis in contact lens wearers compared to placebo using the conjunctiva allergen-challenge model. *Eye Contact Lens* 2003; 29(2):113-6.
48. Dogru M, Ozmen A, Erturk H, Sanli O, Karatas A. Changes in tear function and the ocular surface after topical olopatadine treatment for allergic conjunctivitis: an open-label study. *Clin Ther* 2002; 24(8):1309-21.
49. Corum I, Yeniad B, Bilgin LK, Ilhan R. Efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% in the treatment of vernal keratoconjunctivitis and goblet cell density. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21(5):400-5.