

## Uso del interferón alfa-2 recombinante en la prevención de la conjuntivitis hemorrágica aguda

A. AGUILERA y P. LÓPEZ

Centro de Investigaciones Biológicas, Apartado 6996, Habana 6, Cuba.

*Recibido en enero de 1990*

*Aprobado en abril de 1990*

### RESUMEN

Se describen los resultados de un ensayo controlado, a doble ciegas, de prevención de la conjuntivitis hemorrágica aguda causada por el virus Coxsackie A-24, durante el brote epidémico de 1986 en Cuba. El estudio se llevó a cabo en una escuela secundaria básica en el campo (con régimen de internado) con el consentimiento del Consejo de escuela. Se distribuyeron 30 estudiantes (ambos sexos, 12 a 14 años) al azar y a doble ciegas, entre dos grupos: uno recibió colirio de IFN alfa-2b producido en Cuba (500 000 UI/ml, 2 gotas cada 6 horas) y el otro colirio placebo según el mismo esquema. El tratamiento duró 3 días. Los estudiantes fueron examinados diariamente por un oftalmólogo durante 9 días. Fue mayor el número de estudiantes que desarrollaron la enfermedad en el grupo que recibió placebo que en el se trató con IFN. La diferencia máxima se produjo entre los días 4 y 7 (10/15 vs. 3/15), pero fue estadísticamente significativa (test chi-cuadrado,  $p < 0,05$ ) a partir del día 2 hasta el 8, por lo que el efecto protector del interferón estuvo presente hasta seis días después de haber concluido el tratamiento. No hubo reacciones locales o sistémicas adversas. Este resultado constituye el primer reporte del efecto beneficioso del IFN en forma de colirio en la prevención de esta molesta enfermedad.

### SUMMARY

A double-blind, randomized trial for the prevention of Acute Hemorrhagic Conjunctivitis due to

Coxsackie A-24 virus was performed during the 1986 epidemic outbreak in our country. The trial took place in a Secondary Boarding School with the consent of the School Council. Thirty students (both sexes; 12-14 years old) were randomized into two groups: one received alfa-2b IFN (produced in Cuba) eye-drops (500 000 IU/ml, 2 drops every 6 hours) and the other placebo eye-drops with the same schedule. Treatment lasted 3 days. The students were examined daily for 9 days by an ophthalmologist. More students developed the disease in the placebo group than in the IFN group. The maximal difference was from day 4 to day 7 (10/15 vs 3/15) but was statistically significant ( $p < 0,05$ , chi-square test) from day 2 to 8. Therefore IFN protective effect was present up to six days after the end of the treatment. There were no local or systemic adverse side effects. This is the first report of the beneficial use of IFN eye-drops for the prevention of this disease.

### INTRODUCCION

La conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA) es una infección viral altamente contagiosa que se extiende rápidamente en la población. Se caracteriza por un corto período de incubación. El lagrimeo y el edema e hiperemia de la conjuntiva son los síntomas clínicos más frecuentes. La recuperación se logra generalmente a las 1-2 semanas del comienzo de los

síntomas, sin dejar secuelas. Desde 1969 esta enfermedad ha sido reportada en Africa, Europa y Asia. En Cuba se reportó en 1981 una epidemia de CHA producida por el Enterovirus 70 y en 1986 otra por el virus Cocksackie A-24 (CA-24).

No existe un tratamiento específico para la conjuntivitis causada por el Enterovirus 70, o por el virus CA-24.

El empleo del IFN en forma de colirio se ha referido por diferentes grupos en el tratamiento de infecciones virales de la córnea y conjuntiva, lográndose un efecto beneficioso en la queratitis herpética aguda, queratitis por adenovirus y conjuntivitis hemorrágica aguda producida por el Enterovirus 70 (Negoro *et al.*, 1972; Kaufman *et al.*, 1976; Romano *et al.*, 1980; Limonta *et al.*, 1984).

En 1977, Stanton *et al.*, detectaron IFN en muestras de lágrimas en los primeros 3 días del comienzo de la conjuntivitis causada por el CA-24, demostrando además la sensibilidad *in vitro* de este virus al IFN beta. Sin embargo, no hay ningún reporte sobre el uso profiláctico de IFN en estas infecciones.

ciegas, de prevención de la conjuntivitis hemorrágica aguda causada por el CA-24, durante el brote epidémico de 1986 en nuestro país.

## MATERIALES Y METODOS

Este estudio se llevó a cabo en una escuela secundaria básica en el campo (con régimen de internado), con la aprobación del Consejo de escuela.

### Voluntarios

Se seleccionaron 30 estudiantes sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 12 y 14 años. Todos habían tenido contacto con personas afectadas de conjuntivitis hemorrágica aguda dentro de la misma escuela, al menos 24 horas antes del comienzo del estudio y durante el tiempo de desarrollo de la experiencia, pues en ese centro escolar se registraron 360 casos, de 508 alumnos, en las dos semanas que siguieron al inicio del estudio. En la tabla 1 se muestra la distribución de los grupos.

### Interferón y placebo

Se usó interferón alfa 2 recombinante producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, con una actividad específica de  $2 \times 10^8$  unidades internacionales por mg de

Tabla 1  
CARACTERISTICAS DE LOS VOLUNTARIOS ESTUDIADOS

Voluntario	Grupo placebo	Grupo IFN
Total	15	15
Sexo:		
Masculino	8	7
Femenino	7	8
Grupos etáreos:		
12 años	5	5
13 años	5	5
14 años	5	5

En el presente trabajo describimos los resultados de un ensayo controlado, a doble

proteína, estabilizado con albúmina bovina y solución salina tamponada a pH 7,2.

El colirio se preparó a 500 000 UI/ml. El placebo solo contenía albúmina humana y solución salina tamponada a las mismas concentraciones que el excipiente del IFN. Ambos colirios contenían clorobutanol 0,5 mg/ml como preservativo.

**Diseño del estudio**

Los voluntarios fueron divididos en dos grupos. Un grupo de 15 estudiantes recibió IFN y el otro grupo de 15 estudiantes recibió placebo. La distribución fue al azar.

De acuerdo con el grupo a que perteneciera cada voluntario, recibió 2 gotas de IFN o placebo en cada ojo a intervalos de 6 horas durante 3 días (200 000 UI/día).

Diariamente un especialista realizó el examen médico a cada estudiante, buscando síntomas y signos de conjuntivitis aguda. El diagrama del estudio desarrollado fue el siguiente:

Días	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tratamiento		x	x	x						
Examen clínico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Los frascos de colirio se numeraron del 1 al 30, correspondiéndole uno a cada estudiante sin que ni él, ni la enfermera que aplicó el colirio, ni el oftalmólogo examinador, conocieran el contenido de los frascos. De esta forma se garantizó el carácter doble ciego del estudio.

**RESULTADOS**

Se evaluó el tratamiento profiláctico con IFN alfa 2 recombinante en 15 voluntarios, sin síntomas ni signos de CHA al inicio del estudio.

En la figura 1 se observa el resultado obtenido. Todos los días fue mayor el número de estudiantes que desarrollaron la enfermedad en el grupo que recibió

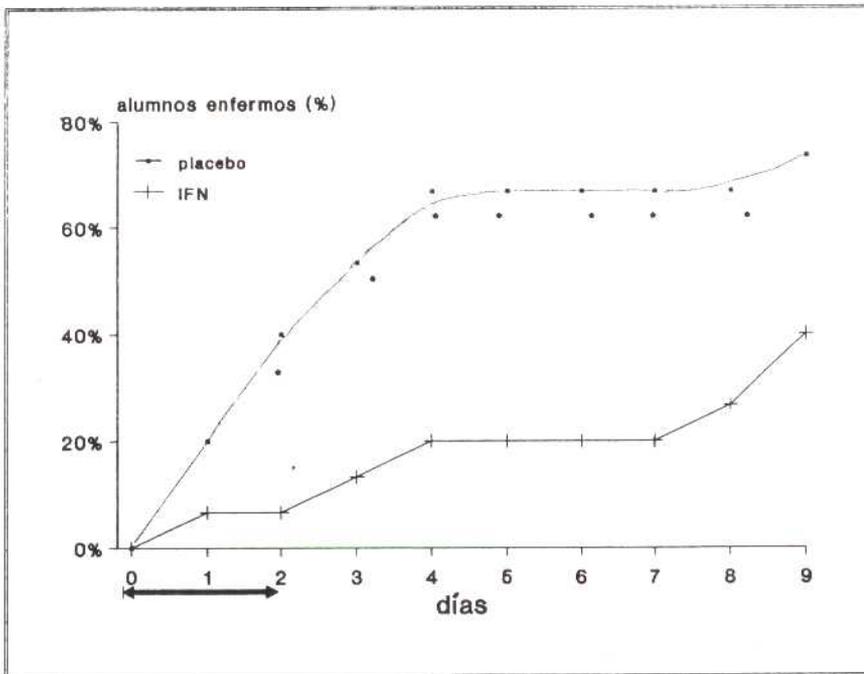


FIG. 1. Efecto de IFN en forma de colirio en la prevención de la CHA.

placebo, que en el que se trató con IFN. La diferencia es estadísticamente significativa (test chi-cuadrado) a partir del día 2 hasta el 8. No hubo reacciones locales o sistemáticas adversas.

## DISCUSION

Estudios previos realizados por otros investigadores demostraron el efecto beneficioso del IFN en la prevención de diferentes enfermedades de origen viral (Soloviev, 1969; Negoro *et al.*, 1972; Kaufman *et al.*, 1976; Imanishi *et al.*, 1980 y Douglas *et al.*, 1985 y 1986). No hemos encontrado en la literatura estudios del uso profiláctico del IFN en la conjuntivitis hemorrágica aguda provocada por el virus Cocksackie A-24, por lo que este constituye el primer reporte en ese sentido.

Nuestros resultados ofrecen claras evidencias del efecto beneficioso del IFN en forma de colirio en la prevención de esta molesta enfermedad.

El efecto protector del interferón pudo demostrarse hasta seis días después de haber concluido el tratamiento. Como no es de esperar que el IFN persista tanto tiempo, esto indica que el estado antiviral inducido por él sí lo hace, lo cual debe confirmarse con estudios *in vitro*.

Este resultado sugiere la posibilidad del uso profiláctico del IFN durante epidemias de conjuntivitis hemorrágica provocadas por el virus Cocksackie A-24.

Por otra parte, la relativamente baja cantidad de interferón necesaria para lograr un adecuado tratamiento preventivo lo hace compatible con el uso masivo del IFN en brotes epidémicos. Otro aspecto interesante de nuestro estudio lo constituye el hecho de no haber encontrado efectos adversos con el uso tópico del IFN, considerándose muy buena la tolerancia al mismo.

Finalmente observamos que durante el período de tratamiento, un voluntario tratado con IFN y seis tratados con placebo, presentaron la enfermedad. Una posible explicación es que estos estudiantes ya estaban incubando la infección cuando se inició el tratamiento; de ser así, se demuestra el efecto beneficioso del IFN también durante el período de incubación de la enfermedad.

## REFERENCIAS

- DOUGLAS, R.M.; J.K. ALBRECHTY y H.B. MILES (1985). *Intranasal interferon alpha 2 prophylaxis of natural respiratory virus infection*. J. Infect. Dis. **151**: 731-736.
- DOUGLAS, R.M.; B.W. MOORE; H.B. MILES y L.M. DAVIES (1986). *Prophylactic efficacy of intranasal alpha 2 interferon against rhinovirus infections in the family setting*. New Eng. J. Med. **314**: 65-70.
- IMANISHI, J.; T. KARAKI; O. SASAKI y A. MATSUO (1980). *The preventive effect of human interferon-alpha preparation on Upper Respiratory Disease*. J. Interferon Res. **1**: 169-178.
- KAUFMAN, H.E.; R.R. MEYER; P.R. LAIBSON y S.R. WALTMAN (1976). *Human Leukocyte interferon for the prevention of recurrences of herpetic keratitis*. J. Infect. Dis. **133**: (suppl): 165-168.
- LIMONTA, M.; J. ALEMANY; D. PELAEZ; P. LOPEZ; A. AGUILERA; P. MAS; M.A. PASCUAL; F. CASCAR y E. SELMAN (1984). *Tratamiento local con interferón leucocitario alfa humano en la conjuntivitis hemorrágica epidémica*. Interferon y Biotecnología **1**: 23-28.
- NEGORO, Y.; J. IMANISHI; T. KISHIDAY; K. HARA (1972). *Prevention of keratoconjunctivitis*. J. Clin. Ophthalmol. **26**: 108-115.
- ROMANO, A.; M. REVEL; D. GUARARI-ROTMAN; M. BLUMENTHAL y R. STEIN (1980). *Use of human fibroblast-derived (beta) interferon in the treatment of Epidemic Adenovirus Keratoconjunctivitis*. J. Interferon Res. **1**: 95-100.
- SOLOVIEV, V.D. (1969). *Result of controlled observation on the prophylaxis of influenza with interferon*. Bull. World Health Organiz. **41**: 683-690.
- STANTON, B.H. (1977). *Effect of interferon, elevated temperature and cell type on replication of acute hemorrhagic conjunctivity viruses*. Infect. and Immun. **18**: 370-376.