

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 330

CUARTO
GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS
DE INVESTIGACIONES
SOBRE EL TRACOMA

Informe

	Página
Introducción	3
1. Estado actual de los métodos de diagnóstico de laboratorio de las infecciones Tr-CI	4
2. Relaciones entre el tracoma, la conjuntivitis de inclusiones y el linfogranuloma venéreo ocular y entre los agentes aislados en estos procesos	7
3. Diferencias entre las cepas desde el punto de vista de la morfología, las necesidades nutritivas, las propiedades serológicas y la patogenicidad para diversos huéspedes	10
4. Indicios de latencia en las infecciones Tr-CI	12
5. Vacunas antitracomatosas	14
6. Tratamiento del tracoma	20
7. Centro Internacional de Referencia de la OMS para el Tracoma	21
8. Recomendaciones sobre futuras actividades de la OMS	22
Anexo. Encuestas sobre el tracoma	23

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1966

**CUARTO GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS DE INVESTIGACIONES
SOBRE EL TRACOMA**

Ginebra, 9-14 de agosto de 1965

Miembros :

- Profesor H. Bernkopf, Director del Departamento de Virología, Escuela de Medicina Hadassah de la Universidad Hebrea, Jerusalén, Israel
- Profesor G. B. Bietti, Director de la Clínica Oftalmológica de la Universidad de Roma, Italia
- Dr. L. H. Collier, Honorary Director, Medical Research Council Trachoma Research Unit, The Lister Institute of Preventive Medicine, Londres, Inglaterra
- Profesor Barrie R. Jones, Professor of Clinical Ophthalmology, University of London, Institute of Ophthalmology, Londres, Inglaterra
- Profesor J. C. Snyder, Dean, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos de América

Secretaría :

- Dr. F. Maxwell-Lyons, Servicio de Virosis, División de Enfermedades Transmisibles, OMS (*Secretario*)
- Profesor P. Thygeson, Director, Francis I. Proctor Foundation for Research in Ophthalmology, University of California Medical Center, San Francisco, California, Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)
- Dr. R. L. Woolridge, Chief, Microbiology Division, United States Naval Medical Research Unit No. 2, Taipeh, Taiwán (*Asesor temporero*)

© Organización Mundial de la Salud 1966

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

CUARTO GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS DE INVESTIGACIONES SOBRE EL TRACOMA

Informe

El Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre el Tracoma se reunió en Ginebra del 9 al 14 de agosto de 1965 con objeto de informar al Director General sobre los últimos progresos realizados en la materia y asesorarle sobre las investigaciones necesarias. Inauguró la reunión el Dr. F. Grundy, Subdirector General. El Grupo nombró Presidente al Profesor H. Bernkopf y Relatores al Profesor Barrie Jones y al Dr. L. H. Collier.

INTRODUCCION

Desde la última reunión del Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre el Tracoma, celebrada en 1963, se han obtenido nuevos datos sobre las relaciones existentes entre el tracoma (Tr) y la conjuntivitis de inclusiones (CI) y entre los agentes Tr-CI y los restantes miembros del grupo psitacosis-linfo granuloma-tracoma (PLT). El perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico de laboratorio ha facilitado el estudio de los diversos tipos de infecciones oculogenitales del grupo Tr-CI y es posible que también facilite la identificación de las formas benignas y atípicas de tracoma que se observan en las zonas sometidas a tratamientos en masa o que aparecen a raíz de los programas de vacunación. Las recientes técnicas de aislamiento primario de los agentes Tr-CI en cultivo celular quizá permitan abordar desde un ángulo nuevo diversos problemas todavía pendientes. Aunque en los dos últimos años no se ha hecho ningún progreso notable en materia de vacunación antitracomatosa, es muy posible que el aumento de los conocimientos básicos sobre los agentes PLT tanto de origen humano como extrahumano prepare el terreno para la producción de vacunas más eficaces. Por último, la reciente creación del Centro Internacional de Referencia de la OMS para el Tracoma constituye un importante y oportuno acontecimiento que contribuirá considerablemente al progreso de los estudios en colaboración sobre una amplia gama de problemas conexos.

1. ESTUDIO ACTUAL

DE LOS METODOS DE DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES Tr-CI

1.1 Aislamiento de los agentes Tr-CI

1.1.1 *Embrión de pollo*

Las recientes investigaciones efectuadas en distintos laboratorios han revelado ciertos puntos de especial interés. En un estudio comparativo se ha visto que los huevos de las gallinas de Gambia parecen ser más susceptibles a las infecciones Tr-CI que los de las gallinas de Londres. Se ha observado que la sensibilidad de los huevos a una dosis fija de la misma cepa tracomatosa aumentaba en Milán al mismo tiempo que disminuía en Etiopía y viceversa. Respecto al aislamiento primario, hoy se admite que las posibilidades de éxito son mayores cuando los huevos proceden de aves no tratadas con antibióticos y si además se regulan rigurosamente la temperatura y la humedad en todas las partes de la incubadora ; especialmente importante a este respecto es mantener los embriones inoculados a una temperatura lo más próxima posible de los 35°C.

En relación con la posibilidad de que un raspado a fondo de la conjuntiva pueda provocar la presencia en el inóculo de sangre, y por consiguiente de anticuerpos séricos, la mayoría de los miembros del Grupo se mostraron partidarios de utilizar la cucharilla metálica en lugar de torundas de algodón, pero reconociendo que debe hacerse todo lo posible para evitar que la sangre se mezcle al raspado.

1.1.2 *Cultivos celulares*

En varios laboratorios se han estudiado comparativamente la utilidad de diversas técnicas de cultivo celular para el aislamiento primario rápido de los agentes Tr-CI. En fecha reciente se ha dado a conocer un nuevo método de aislamiento y cultivo en serie sobre células sinoviales humanas de McCoy irradiadas, con el que se consigue una proporción de aislamientos primarios análoga a la obtenida en embrión de pollo. Sin embargo, la resiembra de las células infectadas en el saco vitelino de esos embriones ha dado resultados irregulares : sólo se ha obtenido una ligera correlación entre el número de inclusiones observado en las capas monocelulares y la gravedad de la infección provocada en el embrión de pollo. El Grupo Científico ha recomendado, por consiguiente, que se trate de perfeccionar más este método con miras a aplicarlo a los agentes Tr-CI.

1.2 Demostración de las inclusiones

En lo que respecta a los métodos actualmente utilizados para demostrar la presencia de inclusiones, el Grupo estimó conveniente señalar las siguientes técnicas :

Tinción con yodo. El examen microscópico a $200\times$ de las muestras cuidadosamente secadas sobre el portaobjeto con papel de filtro da resultados más satisfactorios que el de las preparaciones « húmedas » montadas bajo cubreobjeto. El examen gana en precisión si se recubre la preparación con una fina película de aceite de inmersión.

Tinción de los anticuerpos fluorescentes (AF). Este método se emplea cada vez más y por lo menos dos laboratorios han señalado que si se absorben los sueros para reducir la coloración inespecífica y se utiliza una tinción de contraste, los resultados son tan buenos o mejores que los obtenidos con el Giemsa.

Es muy conveniente comparar los resultados obtenidos en los raspados de un mismo enfermo teñidos respectivamente por el yodo, el Giemsa o el método de anticuerpos fluorescentes. Lo ideal es examinar la totalidad del raspado, para lo que conviene extender con la mayor uniformidad posible el material conjuntival sobre una pequeña zona bien delimitada del portaobjeto. En el caso de la tinción de Giemsa parece preferible utilizar extensiones muy finas, mientras que en las tinciones de yodo y AF, las extensiones gruesas facilitan el descubrimiento de las inclusiones.

1.3 Métodos serológicos

1.3.1 Método de los anticuerpos fluorescentes

Varios grupos de investigadores estudian en la actualidad las posibilidades de mejorar este método y los últimos trabajos parecen indicar que la prueba indirecta de inmunofluorescencia proporciona títulos de anticuerpos más elevados que la de fijación del complemento (FC).

Dos laboratorios han utilizado la inmunofluorescencia para diferenciar el agente de la psitacosis de los del linfogranuloma venéreo (LGV) y de las infecciones Tr-CI. Por otra parte, la prueba de AF practicada con sueros sometidos a una absorción cruzada ha permitido descubrir dos tipos de agentes de protección antitóxica del ratón ; la prueba ha permitido también demostrar la analogía existente entre una cepa de linfogranuloma venéreo con las cepas tracomas Bour y T'ang y con la cepa IC Cal-3 de la conjuntivitis de inclusiones. La identificación por inmunofluorescencia de los anticuerpos presentes en el líquido del saco conjuntival de los enfermos de tracoma parece ofrecer especial interés.

1.3.2 *Pruebas de fijación del complemento*

En las pruebas realizadas con sueros de enfermos tracomatosis, el porcentaje de reacciones positivas y los títulos de anticuerpos fueron más elevados con un antígeno de grupo fenicado y tratado por ebullición, procedente del agente del tracoma, que con un antígeno de grupo procedente de los agentes de la psitacosis o del LGV. Análogos resultados han obtenido los investigadores que utilizaron antígenos purificados de corpúsculos elementales.

El examen de muestras seriadas de sueros obtenidos en el curso de la infección tracomatosa ha permitido demostrar con frecuencia un aumento de los anticuerpos FC correspondientes al antígeno de grupo; en muchos casos, sin embargo, no se han observado estas modificaciones. Nada indica por ahora que los anticuerpos FC estén en relación con las propiedades neutralizantes.

Conviene subrayar que las pruebas FC con un antígeno de grupo, aunque son fáciles de practicar y dan resultados reproducibles, sólo sirven para titular los anticuerpos del grupo PLT en bloque; por consiguiente, desde el punto de vista diagnóstico sería muy conveniente disponer de un antígeno específico, sensible y fácil de preparar.

1.3.3 *Pruebas de neutralización*

En dos laboratorios se ha visto que los sueros de los animales inmunizados reducen el número de corpúsculos de inclusiones en los cultivos celulares infectados con agentes Tr-CI. Análogos resultados se han obtenido con la inoculación por vía conjuntival de sueros no diluidos a tres voluntarios. También se ha observado una reducción del poder infectante incubando un agente Tr-CI con suero de conejo inmunizado e inyectándolo después al ratón lactante; sin embargo, con los sueros de enfermos tracomatosis el resultado ha sido negativo. Salvo en raros casos, ha sido difícil demostrar la neutralización en el embrión de pollo.

1.3.4 *Microaglutinación*

Tanto con el microscopio óptico ordinario como con el ultramicroscopio se ha visto que cuando se ponen en contacto los corpúsculos elementales purificados con sueros de animales inmunizados o de enfermos de tracoma se produce una microaglutinación. Ciertamente es, sin embargo, que algunos sueros de sujetos no tracomatosis provocan una aglutinación inespecífica de los corpúsculos elementales. El empleo de suspensiones más purificadas de corpúsculos elementales aumentaría probablemente la especificidad de la prueba.

El empleo de sueros de animales inmunizados ha permitido establecer una diferenciación bastante neta entre el tracoma y la ornitosis. Esta

prueba, convenientemente mejorada, podría resultar útil para las encuestas serológicas y para identificar los agentes del grupo PLT.

1.4 Reacciones cutáneas diferidas

La inmunización con agentes Tr-CI puede provocar una hipersensibilidad diferida tanto en el hombre como en los animales, como lo demuestran las reacciones cutáneas que producen no sólo los antígenos de grupo tratados por ebullición sino también los antígenos purificados de corpúsculos elementales. Estas reacciones se han manifestado con más frecuencia e intensidad en los enfermos tracomatosos de Eritrea que en los sujetos normales estudiados en Italia.

Las numerosas reacciones inespecíficas observadas se deben posiblemente a las sustancias derivadas del huevo presentes en el material antigénico utilizado para las pruebas cutáneas. Este problema podría resolverse utilizando reactivos más purificados. De momento no se puede descartar que llegue a obtenerse un antígeno específico del tracoma que permita diagnosticar la enfermedad en el hombre mediante una prueba cutánea.

2. RELACIONES ENTRE EL TRACOMA, LA CONJUNTIVITIS DE INCLUSIONES Y EL LINFOGRANULOMA VENEREO OCULAR Y ENTRE LOS AGENTES AISLADOS EN ESOS PROCESOS

Desde la última reunión del Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre el Tracoma se han efectuado algunas nuevas observaciones de gran interés; así, por ejemplo, la inoculación a voluntarios de cepas aisladas en enfermos con una típica conjuntivitis de inclusiones y cultivadas ulteriormente en el saco vitelino ha permitido obtener una queratitis punctata y un micropannus que no son característicos del síndrome clásico. Sabido es que el tracoma puede curar espontáneamente dejando cicatrices y pannus tan ligeros que sólo un examen minucioso con la lámpara de hendidura permite descubrir. Por otra parte, algunos autores sostienen que un tracoma, incluso no tratado, puede curarse sin dejar secuelas perceptibles en la córnea o la conjuntiva.

En el cuadro adjunto se resumen las diferencias biológicas y epidemiológicas existentes entre los tres síndromes.

Los datos resumidos en el cuadro precedente sugieren la existencia de diferencias biológicas entre los agentes del tracoma, de la conjuntivitis de inclusiones y del linfogranuloma venéreo.

DIFERENCIAS BIOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE EL TRACOMA,
LA CONJUNTIVITIS DE INCLUSIONES
Y EL LINFOGRANULOMA VENEREO OCULAR

Signo distintivo	Síndrome		
	Tracoma	Conjuntivitis de inclusiones	LGV ocular
1. Folículos	Sí	Sí	No ^a
2. Cicatrices conjuntivales	Sí	No	Sí ^a (pronunciadas)
3. Cicatrices corneales	Sí	No	Sí ^a
4. Pannus macroscópico	Sí	No	Sí ^a
5. Pannus microscópico	Sí	Sí ^b	Sí
6. Ceguera o disminución de la visión	Sí (importante)	No	Rara ^c
7. Origen genital de la infección	Datos insuficientes	Habitual	Casi siempre
8. Transmisión de ojo a ojo	Habitual	Rara	Sin datos
9. Signos microscópicos observados en los raspados conjuntivales:			
Inclusiones en las células epiteliales	Sí	Sí	No
Matriz hidrocarbonada	Sí	Sí	No
Inclusiones en los monocitos	No	No	Sí
10. Aislamiento primario del agente:			
En el cerebro del ratón	No	No	Sí ^d
En cultivo celular	No ^e	No	Sí ^a
11. Reacción de Frei (antígeno del agente del LVG cultivado en huevo)	No	No	Normalmente positiva ^d

^a Según los contados casos que han sido publicados hasta ahora.

^b Recientemente observado; su frecuencia está todavía por determinar.

^c Se han registrado casos de ceguera consecutivos a un LGV, aunque son raros.

^d Dato basado en las infecciones genitales, además de en los escasos casos oculares publicados.

^e El aislamiento sólo se ha logrado en un laboratorio y por ahora no ha sido confirmado por otros autores.

Otra posible explicación de las observaciones efectuadas es que en cada uno de estos tres síndromes clínicos tenga diversos agentes causales: el síndrome tracomatoso, por ejemplo, se ha podido provocar recientemente por inoculación de material procedente del aparato genital. A ese respecto, un autor ha propuesto que se clasifiquen aparte los casos de conjuntivitis folicular asociados a un agente Tr-CI en los que con frecuencia se observan infiltrados corneales localizados en un foco, a veces en la región central de la pupila, sin pannus ni alteraciones permanentes.

Otra cuestión examinada por el Grupo Científico es la de las relaciones entre el LGV con la conjuntivitis de inclusiones y el tracoma. Se ha señalado que el virus del LGV puede distinguirse en el laboratorio del de las conjuntivitis y el tracoma por su poder invasor y su patogenicidad para el

ratón a raíz de la inoculación intracerebral primaria y que la aparición de alteraciones clínicas oculares provocadas por el LGV no debe plantear serias dificultades de diagnóstico. Sin embargo, el Grupo Científico ha considerado que antes de concluir que los agentes capaces de producir inclusiones aislados del aparato genital masculino o femenino corresponden a organismos Tr-CI y no a virus del LGV, y antes de proceder a la inoculación de voluntarios, conviene someter a esos agentes a las actuales pruebas de laboratorio¹ para cerciorarse de que no poseen las propiedades invasoras del virus del LGV.

Aunque se sabe que en algunos casos el síntoma más patente puede ser una queratoconjuntivitis punctata debida a los agentes Tr-CI, todavía está por aclarar la relación existente entre esos casos, por una parte, y el tracoma y la conjuntivitis de inclusiones por otra. En consecuencia, el Grupo Científico estima que, de momento, los agentes aislados en esos casos no deben clasificarse ni como virus tracomatosis ni como virus de la conjuntivitis de inclusiones.

El Grupo Científico recomienda por unanimidad que se prosigan las investigaciones sobre los microorganismos PLT aislados en el ojo y en el aparato genital, insistiendo particularmente en el estudio de sus características biológicas y en la búsqueda de nuevos métodos de laboratorio que permitan identificar con rapidez y precisión sus caracteres distintivos.

2.1 Importancia del diagnóstico clínico diferencial en las encuestas sobre el terreno

Los problemas planteados por la definición clínica del tracoma, de la conjuntivitis de inclusiones y de la blenorrea de inclusiones (e incluso de la conjuntivitis por LGV) no afectan al ensayo clínico de las vacunas anti-tracomatosis. Estos ensayos se practican en zonas donde la distribución epidemiológica de las infecciones Tr-CI del ojo coincide perfectamente con la del tracoma y donde la frecuencia y gravedad del proceso justifican la intervención sanitaria. Ahora bien, las variaciones locales de las características clínicas y de la evolución de la enfermedad pueden influir en los criterios utilizados para el diagnóstico y para evaluar la gravedad. En consecuencia, antes de iniciar cualquier plan de vacunación es indispensable efectuar un análisis crítico de las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la enfermedad, a fin de establecer los criterios pertinentes. Estos criterios siempre que se respeten rigurosamente y se mantengan invariables durante todo el estudio, proporcionarán los índices necesarios para determinar cualquier modificación de la incidencia o de la distribución de la enfermedad.

¹ Entre ellas la inoculación intracerebral, tanto al ratón lactante como al ratón adulto joven, del material obtenido en los primeros pases en huevo, seguida de un periodo de observación de diez días.

3. DIFERENCIAS ENTRE LAS CEPAS DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA MORFOLOGIA, LAS NECESIDADES NUTRITIVAS, LAS PROPIEDADES SEROLOGICAS Y LA PATOGENICIDAD PARA LOS DIVERSOS HUESPEDES

3.1 Morfología y necesidades nutritivas

En su informe (inédito), el precedente Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre el Tracoma señaló que las inclusiones producidas por los agentes Tr-CI difieren morfológicamente de las observadas en la psitacosis. Estas diferencias han sido confirmadas últimamente tanto por microscopía óptica como por microscopía electrónica. El microscopio electrónico ha revelado además una estrecha semejanza entre los mecanismos de reproducción de los agentes Tr-CI y el del LGV.

En el cultivo celular, por lo menos una cepa de laboratorio de la psitacosis (la 6 BC) parece haberse mostrado menos exigente que los agentes Tr-CI en lo que respecta a sus necesidades nutritivas. Convendría estudiar desde este punto de vista una mayor variedad de agentes.

3.2 Serología

3.2.1 Prueba de protección antitóxica del ratón

El Grupo Científico ha recomendado que no se utilice el término « neutralización » para referirse a esta prueba.

El número de cepas examinadas por este método es todavía limitado debido a las dificultades técnicas de la prueba. Aunque se ha dicho que los gérmenes aislados que dan reacciones cruzadas con los representantes de los dos tipos principales descubiertos mediante esta prueba pueden proceder de infecciones mixtas, esta posibilidad no está enteramente confirmada y exige un estudio más detenido.

El Grupo recomienda que se trate de llegar a un acuerdo sobre la nomenclatura de los diversos tipos descritos por los laboratorios que practican esta prueba.

3.2.2 Inmunofluorescencia

La prueba de anticuerpos fluorescentes permite distinguir netamente los agentes Tr-CI y LGV de la cepa 6 BC de la psitacosis o de los gérmenes aislados en los casos de aborto del ganado lanar. El empleo de sueros absorbidos apropiados ha permitido demostrar que los agentes Tr-CI pueden dividirse por inmunofluorescencia en dos serotipos que por lo

general coinciden con los dos tipos que revela la prueba de protección anti-tóxica del ratón ; el método de los anticuerpos fluorescentes quizá no permita establecer diferencias tan finas como la prueba en el ratón, pero su relativa sencillez hace que resulte más útil que esta última para examinar un gran número de cepas o tipificar rápidamente los gérmenes aislados.

3.2.3 *Pruebas de fijación del complemento*

Informes recientes confirman que en los miembros del grupo PLT es posible descubrir, si bien con algunas dificultades, antígenos específicos de especie. Por desgracia, sin embargo, todavía no se dispone de un método sencillo para preparar esos antígenos o para titular los anticuerpos séricos específicos de especie.

3.3 **Patogenicidad para el embrión de pollo**

Varios autores han demostrado que la virulencia de ciertos agentes Tr-CI para el embrión de pollo se modifica por el pase repetido en saco vitelino. A igualdad de dosis, estas cepas modificadas, que aparentemente son mutantes, matan a los embriones con más rapidez que las cepas originales ; la adquisición de esta propiedad está relacionada con la capacidad de reproducirse fácilmente en los cultivos celulares. Hay pruebas de que este efecto letal relativamente rápido en el embrión de pollo se debe más a una aceleración del proceso de reproducción que a un aumento del cociente toxinas/partículas. Una de estas cepas modificadas, inoculada por distintas vías parenterales, ha provocado infecciones generalizadas en el ratón ; en cambio, a juzgar por los escasos estudios realizados hasta ahora, la patogenicidad de estas cepas para la conjuntiva de los primates está disminuida. Ahora bien, teniendo en cuenta la imprecisión de los datos respecto a la patogenicidad de esas cepas para el hombre y la posibilidad de que provoquen infecciones generalizadas, el Grupo Científico opina que en ningún caso deben inocularse a seres humanos mientras no se haya demostrado que son susceptibles a la quimioterapia o a la antibioterapia y que carecen de neurotropismo cuando se inyectan a los primates por vía intracerebral.

3.4 **Patogenicidad para los cultivos celulares**

Las variantes descritas en el párrafo anterior, caracterizadas por su rápido efecto letal, provocan la formación de inclusiones en una amplia gama de cultivos celulares. Este efecto se observa tanto en las estirpes de células transformadas o diploides como en los explantes primarios ; en esos medios los pases pueden repetirse indefinidamente. En cambio, los agentes Tr-CI « naturales » o de efecto letal lento sólo reproducen en los cultivos

celulares dispuestos en capa monocelular por centrifugación y, aun en ese caso, su crecimiento está limitado a un ciclo o todo lo más a un pequeño número de ciclos. Una excepción a esta regla es el reciente descubrimiento de que las células sinoviales humanas de McCoy tratadas con irradiación gamma constituyen un buen medio de cultivo para los agentes Tr-CI y pueden utilizarse para el aislamiento primario. En estas condiciones es posible hacer pases seriados de esos agentes en las células irradiadas; en cambio, la resiembra de los agentes cultivados en el saco vitelino del embrión de pollo ha dado resultados irregulares. La importancia de este hallazgo para el mejoramiento de las técnicas de aislamiento está fuera de toda duda, por lo que convendría que otros autores trataran de confirmarlo cuanto antes.

3.5 Patogenicidad para el animal

El precedente Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre el Tracoma señaló las amplias variaciones de la patogenicidad de los agentes Tr-CI para la conjuntiva de los primates. Desde entonces se han efectuado diversas observaciones en nuevos huéspedes y se ha estudiado desde distintos puntos de vista el poder patógeno de los agentes Tr-CI y de los microorganismos afines. La observación de que los agentes del grupo PLT provocan conjuntivitis en el cobayo y en el gato sugiere la posibilidad de utilizar estos animales en lugar de los primates para el estudio de las infecciones oculares provocadas por esos agentes. Por otra parte, varios investigadores han señalado la existencia de analogías serológicas y morfológicas entre los agentes Tr-CI y el agente del LGV, más acentuadas que las existentes entre este último y los microorganismos del subgrupo psitacosis/ornitosis. Por último el aislamiento de un posible agente Tr-CI en el recto de un enfermo con proctitis obliga a revisar el concepto anterior, relativamente restringido, de las relaciones entre esos microorganismos, y exige un estudio más profundo de la patogenicidad de esos gérmenes para los diferentes tejidos.

4. INDICIOS DE LATENCIA EN LAS INFECCIONES Tr-CI

Desde hace mucho tiempo se conoce la existencia de infecciones latentes o subclínicas en la psitacosis y la ornitosis de las aves y en el linfogranuloma venéreo del hombre. Ahora bien, en las infecciones provocadas por agentes PLT no existe probablemente una auténtica latencia, tal como la que se observa en las verdaderas virosis del tipo del herpes simple (es decir, con imposibilidad de descubrir elementos formes en los periodos latentes).

En el caso del tracoma se han descrito con todo detalle algunos casos en los que la enfermedad parecía quedar latente para exacerbarse luego espon-

táneamente o por influencia de estímulos exteriores (v.g., tratamiento con corticosteroides, infecciones bacterianas o traumatismos). No obstante, en todos esos casos hay indicios de que la enfermedad clínica subsiste durante los intervalos, aunque con una intensidad mínima. Experimentalmente se ha podido demostrar con frecuencia la presencia de inclusiones en el periodo de incubación previo a la aparición de los síntomas clínicos. Además, diversos autores pretenden haber descubierto corpúsculos de inclusión en conjuntivas clínicamente normales, de preferencia en los lactantes. El Grupo Científico estima que esas afirmaciones deben acogerse con reservas, ya que la falta de experiencia hace muchas veces que un observador confunda ciertos elementos citoplásmicos inespecíficos, como los gránulos de melanina, con las típicas inclusiones de Halberstaedter-Prowazek; en consecuencia, el Grupo recomienda que se siga estudiando esta importante cuestión.

Más urgente que el problema de la latencia es el de los tracomatosis asintomáticos o con síntomas muy escasos que pueden actuar en el seno de la familia o de la colectividad como un reservorio de infección y contagiar a los sujetos sanos, especialmente a los niños pequeños. Es evidente que en los lugares donde abundan las infecciones conjuntivales crónicas o leves provocadas por el polvo, el viento, el sol o ciertas bacterias poco patógenas, los casos de tracoma pueden pasar inadvertidos. El Grupo Científico estima a ese respecto que convendría precisar los criterios que actualmente se aplican para el diagnóstico clínico de los grados I y IV. En vista de la sensibilidad de las pruebas de inmunofluorescencia para descubrir los agentes Tr-CI en la conjuntiva, se ha sugerido completar la observación clínica con el empleo de este método para determinar la exactitud del diagnóstico clínico en los dos grados mencionados.

Según un reciente informe procedente de Sudáfrica, el tracoma puede ofrecer a veces el aspecto de una conjuntivitis catarral y en algunos casos de grado IV ha podido aislarse el germen causal. Si estas observaciones se confirman habrá que revisar los conceptos actuales sobre el diagnóstico del tracoma y la lucha contra esta enfermedad, y hacer un uso práctico de las técnicas de laboratorio muy superior a todo lo que ahora puede preverse. También en este caso es urgente proseguir las investigaciones.

Los epidemiólogos que han observado casos de reinfección en niños de edad escolar aparentemente tratados con éxito señalan que en muchos casos la enfermedad estaba latente en los familiares del niño que mantenían un estrecho contacto con éste. En consecuencia, el problema del tracoma latente o casi inactivo tiene una enorme importancia epidemiológica.

Aunque apenas hay datos sobre la importancia de las fases de latencia y de hipoactividad de la conjuntivitis de inclusiones, tanto en la uretra como en el cuello uterino de los sujetos sin síntomas se han podido aislar agentes Tr-CI. Es evidente que tales casos pueden tener extrema importancia en la propagación del microorganismo.

5. VACUNAS ANTITRACOMATOSAS

El Grupo Científico subrayó una vez más la necesidad de una vacuna antitracomatosa eficaz. Desde la última reunión del Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre el Tracoma se han hecho progresos considerables, tanto en el laboratorio como en la clínica. Los principios generales formulados en esa ocasión y reproducidos en el tercer informe del Comité de Expertos de la OMS en Tracoma¹ deberán observarse escrupulosamente en todo programa de preparación o evaluación de nuevas vacunas.

5.1 Programas de preparación de vacunas

La preparación de una vacuna antitracomatosa, al igual que la de cualquier otro antígeno destinado a un empleo en gran escala, presupone la ejecución de una serie preliminar de estudios epidemiológicos y de laboratorio estrechamente coordinados, seguida de los correspondientes ensayos sobre el terreno. Si los resultados de estos últimos lo justifican, la etapa siguiente será la realización de ensayos prácticos en gran escala en varias zonas endémicas y, si procede, la producción industrial de la vacuna.

5.1.1 *Requisitos fundamentales*

Una vacuna destinada al empleo en gran escala no debe provocar nunca reacciones generales ni reacciones locales graves, ni tampoco una sensibilización al propio antígeno o a otros componentes de la vacuna. La administración de un número limitado de inyecciones debe conferir al vacunado una inmunidad suficientemente prolongada contra las variedades antigénicas del agente Tr-CI prevaeciente en el país. La vacuna debe ser fácil de almacenar y administrar en las condiciones de uso de los climas cálidos y, por supuesto, el coste de la producción debe ser lo suficientemente bajo para que la vacunación en masa resulte económica.

5.1.2 *Pruebas de actividad*

Es evidente que antes de someter una vacuna a un ensayo clínico complicado y costoso hay que verificar su actividad en el laboratorio. Las pruebas de actividad a que se someten las vacunas existentes comprenden la determinación de ciertas características relacionadas con su capacidad de proteger contra la infección natural, por ejemplo, la actividad para conferir a una especie susceptible una protección eficaz contra la inoculación experimental del microorganismo. En algunos casos basta con practicar una

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1962, **234**, 30.

sencilla prueba cuantitativa ; así, en el caso de la vacuna antivariólica, la determinación de la concentración del virus en el conejo o en el embrión de pollo suprime la necesidad de practicar pruebas de protección engorrosas y prolongadas.

En lo que respecta a la vacuna antitracomatosa, hasta ahora no se ha podido establecer una correlación definida entre la capacidad efectiva de protección y alguna de las propiedades valorables mediante pruebas de laboratorio. Para remediar esta deficiencia es sumamente importante recoger el máximo de información posible sobre cada lote de vacuna utilizado en los ensayos clínicos. Para valorar los antígenos Tr-CI pueden utilizarse en la actualidad los siguientes métodos :

a) *Determinación de la protección conferida contra la inoculación artificial por vía conjuntival.* Como sólo los primates parecen ser sensibles a la infección por esta vía, las pruebas han de practicarse en simios o en voluntarios humanos. Ciertamente es que estos ensayos son largos y costosos, pero no lo es menos que, dejando aparte el ensayo clínico propiamente dicho, constituyen la prueba más directa de que se dispone para valorar la actividad.

b) *Determinación de la respuesta de anticuerpos provocada en el animal y el hombre.* Para titular los anticuerpos específicos de los agentes Tr-CI pueden utilizarse los siguientes métodos : fijación del complemento ; neutralización de la infecciosidad para los cultivos celulares, el ratón y el embrión de pollo ; aglutinación ; e inmunofluorescencia (directa o indirecta). En fecha reciente se ha visto que los anticuerpos específicos de los agentes PLT quizá puedan estudiarse también mediante las técnicas de difusión en gel. Aunque de momento no es posible pronunciarse sobre el valor relativo de estos métodos, a primera vista parece ser que los más útiles para los fines que aquí nos interesan son los basados en la neutralización de la infecciosidad.

c) *Determinación del contenido de toxinas letales para el ratón.* Aunque algunos investigadores han utilizado esta prueba para determinar la idoneidad de la vacuna en las condiciones de empleo clínico, nada permite afirmar por ahora que exista una correlación entre los resultados obtenidos y la capacidad de protección.

d) *Prueba de protección antitóxica del ratón.* La inmunización previa con una vacuna adecuada permite proteger al ratón contra el efecto letal de los agentes Tr-CI inyectados por vía intravenosa. Se ignora si la capacidad de una vacuna para proteger al ratón contra la administración intravenosa del antígeno homólogo está relacionada con su capacidad para proteger a los primates contra la infección conjuntival ; sin embargo, hay indicios de que los grupos antigénicos identificados mediante la prueba en el ratón coinciden con los resultados de las pruebas cruzadas practicadas en monos inoculados por vía conjuntival.

e) *Titulación del antígeno.* En último análisis, el índice de actividad más satisfactorio de un lote de vacuna parece ser la determinación de su contenido antigénico, a condición de que éste esté en relación directa con la capacidad protectora. Por ahora, la titulación de un agente Tr-CI en una preparación puede efectuarse por cualquiera de los siguientes métodos :

- i) recuento del número total de partículas ;
- ii) determinación cuantitativa del antígeno fijador del complemento ;
- iii) determinación de la cantidad de virus vivo, expresada en dosis letales para el huevo, en dosis infectantes para el huevo o, en el caso de las cepas preparadas en cultivo celular, en número de unidades formadoras de inclusiones (si se trata de vacunas inactivadas, el contenido de virus vivos puede determinarse inmediatamente antes de la inactivación).

En cierto laboratorio se utiliza también la determinación del contenido de ácido desoxirribonucleico en la vacuna purificada ; por desgracia, se ignora en qué proporción el ADN está asociado al propio agente o a las impurezas.

5.1.3 *Preparación de la vacuna*

a) *Elección de la célula huésped.* Las vacunas antitracomatosas ensayadas hasta ahora en el hombre se han obtenido a partir de cultivos intravitelinos en el embrión de pollo ; estos medios permiten el cultivo de todos los agentes Tr-CI conocidos y tienen la ventaja de proporcionar grandes cantidades de antígeno. Los inconvenientes del método son la posibilidad de provocar una sensibilización a la proteína del huevo, la dificultad relativa de la purificación y, especialmente en el caso de las vacunas vivas, la posibilidad de una contaminación por agentes extraños como el virus de la leucosis aviar, a no ser que los huevos utilizados hayan sido objeto de un examen cuidadoso. Conviene tener en cuenta a este respecto que las actuales reservas de virus de siembra pueden contener virus de la leucosis aviar.

Aunque los antígenos preparados en cultivo celular sólo se han utilizado hasta ahora en experimentos en animales, es posible que puedan utilizarse para la preparación de la vacuna. Ciertamente es que de ese modo se obtendría probablemente menos cantidad de virus que a partir del huevo ; en cambio, las preparaciones tendrían la ventaja de ser más fáciles de purificar y de estar exentas del virus de la leucosis aviar. Otro inconveniente de las resiembras primarias es que pueden contener otros contaminantes (v.g., agentes vacuolizantes), con el consiguiente riesgo si se trata de obtener vacunas vivas. El empleo de estirpes de células diploides no ha sido aprobado todavía oficialmente por las dudas existentes en relación con la importancia de las anomalías cromosómicas que se producen en los subcultivos seriados.

b) *Elección de la cepa vacunal.* El agente o agentes Tr-CI utilizados para la preparación de la vacuna deben reproducirse con facilidad en el medio de cultivo empleado y poseer una capacidad inmunógena satisfactoria en relación con las cepas prevalecientes en el país a que está destinada la vacuna. El problema de utilizar vacunas monovalentes o polivalentes merece una consideración muy especial.

c) *Vacunas vivas y vacunas inactivadas.* La mayoría de los investigadores se han servido de las vacunas inactivadas tanto en los trabajos de laboratorio como en los ensayos clínicos. Ciertos experimentos en animales parecen indicar, sin embargo, que las vacunas vivas son más eficaces y, por otra parte, el empleo de estas preparaciones en la clínica humana no ha dado lugar a efectos nocivos. No obstante, el Grupo Científico considera que no conviene utilizar estas vacunas en el hombre mientras no se haya demostrado por inyección intracerebral en el mono que carecen de efectos patógenos.

d) *Pruebas de inocuidad, pureza y ausencia de agentes contaminantes.* No existe todavía ningún reglamento nacional o internacional que trate especialmente de las vacunas antitracomatosas. Entre tanto no se promulguen esas normas, la fabricación y el ensayo de todo antígeno destinado al hombre deberán hacerse de conformidad con los reglamentos sobre vacunas víricas vigentes en los países productores o usuarios de la preparación considerada.

5.1.4 *Ensayos clínicos*

Como antes se ha indicado (pág. 14), el Comité de Expertos de la OMS en Tracoma ha enunciado en su tercer informe los principios aplicables a la organización y la ejecución de los ensayos clínicos de vacunas antitracomatosas. El Grupo Científico reafirma la necesidad absoluta de utilizar muestras perfectamente aleatorias, organizar el ensayo por el método « doble ciego », definir de antemano los criterios de diagnóstico y observarlos escrupulosamente durante todo el ensayo. En los ensayos efectuados con participación de varios oftalmólogos, éstos deberán ponerse previamente de acuerdo sobre los criterios, los métodos de examen y la valoración y el registro de los signos clínicos, efectuando con ese objeto todas las pruebas preliminares que resulten necesarias para asegurar la uniformidad.

Es evidente que un programa de vacunación antitracomatosa, aun en el caso de que no confiera a la población interesada una protección total contra la infección, puede transformar una enfermedad grave e incapacitante en una afección relativamente benigna y con menos complicaciones. Por consiguiente, es indispensable que los datos recogidos en las encuestas epidemiológicas permitan descubrir toda evolución de ese tipo. Excusado

es decir que esas modificaciones pueden ser también el resultado de factores ajenos a la vacunación.

El Grupo Científico recomienda con el máximo interés que el registro y la consignación de los signos físicos se hagan en todos los casos siguiendo los siguientes criterios.

a) *En los ensayos limitados*, en los que cada individuo es objeto de un examen detenido con el microscopio corneal clásico y tinción de la córnea con fluoresceína, se consignarán todos los signos físicos atribuibles a una infección ocular del grupo Tr-CI (véase anexo, pág. 23).

b) *En los ensayos en gran escala*, en los que no es posible someter a cada individuo a un examen completo, se consignarán los signos clínicos básicos que figuran en la lista establecida por el Grupo (véase anexo, pág. 26). El Grupo recomienda además con todo interés que en estos ensayos se efectúe un examen completo de una muestra aleatoria de la colectividad por medio del microscopio corneal clásico y de la tinción con fluoresceína de la córnea.

El Grupo recomienda también encarecidamente que tanto en los ensayos limitados como en los ensayos en gran escala se incorpore o añada al informe final un cuadro detallado de los signos físicos observados y de su evolución.

5.2 Conocimientos actuales derivados de los ensayos clínicos

Varios autores han señalado que tanto en los simios como en los voluntarios humanos, la vacunación con antígenos Tr-CI vivos o inactivados protege al sujeto contra los efectos de una dosis de prueba administrada por vía conjuntival. Por desgracia, los informes sobre el resultado de las vacunas antitracomatosas en la práctica son discordantes. En primer lugar, la comparación de los datos obtenidos por distintos grupos de investigadores resulta difícil a causa de las diferencias en la epidemiología local del tracoma y de las infecciones oculares intercurrentes, en los grupos de edad elegidos para la vacunación, en los métodos de inmunización y en los sistemas de registro y evaluación de los resultados. La principal conclusión que se desprende de todos estos informes es que los agentes Tr-CI se comportan como antígenos poco eficaces y que por lo tanto todavía no se dispone de una vacuna plenamente satisfactoria. Aunque a veces se obtenga cierta protección contra el tracoma natural o experimental e incluso haya indicios de efecto terapéutico, nada garantiza que la inmunidad obtenida sea sólida; es más, algunas observaciones hacen pensar que el efecto benéfico que a veces se obtiene es relativamente de corta duración. A pesar de todo, los conocimientos sobre los caracteres fundamentales del grupo PTL han progresado considerablemente y es de esperar que lleguen a obtenerse vacunas muy superiores a las actuales.

5.3 Futuras investigaciones

El Grupo estima que conviene proseguir el estudio de las siguientes cuestiones relacionadas con la producción de vacunas antitracomatosas :

a) Obtención de una prueba de laboratorio satisfactoria para determinar la actividad de las vacunas ; conviene señalar a este respecto que el título de anticuerpos FC producido por la vacunación apenas parece estar relacionado con el grado de inmunidad.

b) Naturaleza del antígeno inmunizante de los agentes Tr-CI ; posibilidad de utilizar fracciones antigénicas para la vacunación.

c) Refuerzo y prolongación de la inmunidad provocada ; convendría a este respecto estudiar más a fondo la acción de los coadyuvantes, sobre cuya utilidad existen actualmente divergencias de opinión.

d) Importancia de los distintos anticuerpos en la inmunidad.

e) Estudio comparativo de las vacunas vivas e inactivadas.

f) Variaciones de la capacidad inmunógena según las cepas y grado de protección cruzada conferida contra la infección conjuntival por los distintos tipos serológicos de agentes Tr-CI.

g) Dosis mínima necesaria para obtener un efecto inmunizante y estudio comparativo de las diferentes pautas de vacunación y vías de administración.

h) Posibilidad de que se produzca una sensibilización a los diversos componentes de las vacunas e influencia posible de esa sensibilización o de la inmunización incompleta en la aparición del pannus o de opacidades corneales de los tipos « nummular » o « punteado ».

i) Estudio de los distintos tejidos utilizables para la producción de las vacunas y especialmente de la obtención en el huevo de vacunas exentas del virus de la leucosis aviar ; ventajas e inconvenientes de las estirpes de células diploides y de los cultivos celulares primarios.

j) Tiempo de conservación de las vacunas almacenadas en estado líquido, congelado o desecado.

5.4 Publicidad

Es muy de temer que la difusión de resultados no confirmados o de conclusiones excesivamente optimistas a través de los órganos de información pueda incitar a las autoridades sanitarias a suspender o reducir prematuramente todas las actividades de lucha antitracomatosa distintas de la vacunación. El Grupo Científico, aun reconociendo que las investigaciones sobre la vacunación antitracomatosa constituyen un tema de interés general, recomienda encarecidamente a los especialistas en tracoma que hagan todo lo posible para evitar la aparición de informes equívocos.

6. TRATAMIENTO DEL TRACOMA

6.1 Ensayo comparativo de las sustancias de actividad antitracomatosa confirmada o presunta

Desde que se aisló por primera vez el agente del tracoma no se han interrumpido las investigaciones de laboratorio sobre su sensibilidad a los diversos antibióticos. Durante este tiempo las técnicas se han renovado y perfeccionado tanto en el embrión de pollo como en los cultivos de tejidos.

Ambos métodos de cultivo han proporcionado resultados semejantes y reproductibles, que a su vez han sido corroborados en gran parte por la experiencia clínica. Por ejemplo, la superioridad de la tetraciclina sobre la clortetraciclina, observada en el laboratorio, ha sido confirmada más tarde en ensayos clínicos controlados. Esta correlación, sin embargo, no es total: así, mientras que en algunos laboratorios se ha llegado a la conclusión de que la eritromicina es más activa que las tetraciclinas, en otros se ha obtenido el resultado contrario. En dos ensayos clínicos independientes, en cambio, se ha observado que la eritromicina supera ligeramente, pero de manera neta, a la tetraciclina. El problema, por consiguiente, requiere nuevas investigaciones además de una normalización de las técnicas empleadas.

6.2 Posibilidad de provocar una resistencia de los agentes Tr-CI a los antibióticos

Durante algún tiempo se han efectuado ensayos comparativos en dos zonas de endemia tracomatosa en las que se habían efectuado anteriormente vastas y prolongadas campañas de tratamiento con antibióticos. En los últimos estudios de este tipo los resultados han sido desalentadores en lo que se refiere a las tasas de curación. El Grupo estima que conviene estudiar sin pérdida de tiempo la posibilidad de que los gérmenes se hagan resistentes a los antibióticos y recomienda que se inicie una vigilancia ininterrumpida a ese respecto. Ciertamente es que para comprobar de manera definitiva la pérdida de eficacia de un medicamento es imprescindible efectuar ensayos clínicos bien controlados; sin embargo, estos estudios son difíciles, largos y costosos. Así, para obtener una diferencia estadísticamente significativa del 10% en las tasas de curación, es necesario incluir de 500 a 600 sujetos en cada grupo tratado y en cada grupo testigo. Por otra parte, las zonas endémicas sobre las que existen datos fidedignos acerca de las tasas de curación obtenidas en los primeros tratamientos antibióticos son muy escasas, y todavía lo son más en las colectividades no tratadas que disponen de suficientes especialistas para efectuar el estudio inicial de base.

Estos factores restringen evidentemente las posibilidades de extraer conclusiones definitivas.

En estas condiciones, el empleo de los métodos de laboratorio se revela indispensable para determinar el grado y las modificaciones de la sensibilidad de las cepas Tr-CI a los antibióticos y a otros medicamentos. La determinación de la eficacia relativa de los distintos antibióticos mediante técnicas de laboratorio no plantea serios problemas, ya que se dispone actualmente de cepas fácilmente cultivables y de patogenicidad constante. Ello no obstante, quizá resulte difícil encontrar métodos adecuados para apreciar la sensibilidad a los medicamentos de un grupo de agentes Tr-CI recientemente aislados cuyas características y propiedades culturales son de momento imprevisibles. A este respecto, el Grupo hace observar que los cultivos de células irradiadas quizá resulten útiles para determinar la sensibilidad a los antibióticos de las nuevas cepas aisladas (véase sección 1.1.2).

El Grupo Científico considera que tanto los estudios clínicos como los de laboratorio sobre este problema deben recibir una prioridad especial, habida cuenta sobre todo de las grandes campañas de tratamiento emprendidas últimamente en todo el mundo.

7. CENTRO INTERNACIONAL DE REFERENCIA DE LA OMS PARA EL TRACOMA

El Grupo ha acogido con especial satisfacción la noticia de la creación del Centro Internacional de Referencia de la OMS para el Tracoma, cuya entrada en funciones estaba prevista para el 1 de septiembre de 1965 en los laboratorios de la Francis I. Proctor Foundation for Research in Ophthalmology (University of California Medical Center, San Francisco). Las principales actividades del Centro serán la reunión de material y de información, la conservación y la distribución de cepas de referencia, la producción de inmunosueros, el intercambio de información y el fomento de la colaboración en materia de investigaciones y formación profesional. El Centro tratará de distribuir con la mayor rapidez posible todos los informes y comunicaciones de importancia entre los laboratorios interesados, posiblemente a través de un sistema de intercambio de información análogo al patrocinado por los National Institutes of Health de Bethesda (Estados Unidos de América). Según las informaciones existentes, el Centro necesitará por lo menos un período preparatorio de doce meses para iniciar un funcionamiento normal.

8. RECOMENDACIONES SOBRE FUTURAS ACTIVIDADES DE LA OMS

El Grupo Científico recomienda que la OMS prosiga y, dentro de lo posible, intensifique sus actividades relacionadas con la formación del personal científico, el fomento de las investigaciones sobre la biología de los agentes Tr-CI y la ejecución de encuestas multidisciplinarias encaminadas a facilitar toda la información necesaria para la instauración y la evaluación de las medidas profilácticas y terapéuticas.

Se ha sugerido que el Centro Internacional de Referencia de la OMS para el Tracoma se encargue de señalar a las instituciones interesadas las posibles epidemias de conjuntivitis folicular, especialmente las relacionadas con aves del grupo de los periquitos u otros animales, y de organizar estudios en colaboración sobre esos brotes.

La formación de microbiólogos, epidemiólogos, oftalmólogos y técnicos de laboratorio es cuestión de suma importancia. Dicha formación puede ser de breve duración, cuando se trata de iniciar al personal en una sola técnica, o prolongarse durante uno o varios años si lo que se pretende es formar investigadores bien preparados para llevar a cabo determinadas investigaciones. Conviene también proseguir en esta materia el programa de la OMS de becas, formación de investigadores e intercambio de especialistas científicos.

El Grupo recomienda que la OMS siga fomentando los estudios sobre los agentes terapéuticos y las pautas de tratamiento susceptibles de aplicación en campañas de masa y patrocine la ejecución de investigaciones en colaboración, clínicas y de laboratorio, sobre la posible aparición en ciertas zonas de una resistencia adquirida de los agentes Tr-CI a los antibióticos.

Por último, el Grupo recomienda que la OMS estudie la posible utilidad de los métodos inmunopatológicos para el estudio de la patogenia del tracoma y la de los métodos ecológicos para las investigaciones sobre la distribución de la enfermedad. También convendría tener en cuenta la posible utilidad de los estudios sobre los agentes PLT de origen extra-humano y revisar los criterios actualmente recomendados para los ensayos de la vacuna antitracomatosa.

NOTA

El Grupo Científico desea hacer pública su gratitud a dos miembros de la Secretaría de la OMS, los Dres. F. A. Assaad y M. L. Tarizzo, ambos del Servicio de Virosis, por la ayuda que le han prestado en el curso de sus deliberaciones.

Anexo**ENCUESTAS CLINICAS DE TRACOMA****Métodos de examen, evaluación y registro
de los signos físicos****1. Posibles métodos de examen o combinaciones de esos métodos aplicables según las circunstancias**

- a) Examen directo (a simple vista)
- b) Examen con lente binocular (de $5\times$ como máximo) e iluminación focal
- c) Examen con lente monocular (de $7,5\times$ o más) e iluminación focal
- d) Examen con microscopio corneal y lámpara de hendidura

En la mayoría de las encuestas se utilizan los métodos *a*) o *b*), o bien una combinación de los métodos *a*) y *c*), *b*) y *c*), *a*) y *d*) o *b*) y *d*).

En estado natural, el tracoma es casi siempre bilateral y generalmente simétrico. En algunas encuestas puede ser preferible registrar por separado los signos físicos observados en cada ojo ; ahora bien, cuando no se hace así y los ojos no están afectados por igual, se consignarán siempre los signos observados en el ojo más afectado.

Cabe también la posibilidad de limitar el examen al ojo derecho o al ojo izquierdo, pero en ese caso es indispensable que la decisión se tome desde el comienzo de la encuesta.

En cada caso y en cada examen se hará el diagnóstico del grado evolutivo de la enfermedad, pero esta operación sólo se efectuará una vez registrados todos los signos físicos.

En el informe final de todo estudio es indispensable describir en detalle los métodos de examen utilizados, así como los signos investigados y registrados.

2. Métodos de evaluación y registro

A. *Examen completo* (por medio de los instrumentos de diagnóstico disponibles : microscopio corneal y tinción de la córnea) ; este examen sólo es practicable en los estudios detallados de pequeños grupos.

SIGNO FISICO	GRADO DE AFECTACION	EVALUACION ¹	
<i>Ptoxis</i>	Perceptible	1	
	Neta, pero que no llega a recubrir totalmente la pupila.	2	
	Que cubre totalmente la pupila.	3	
<i>Aspecto sinuoso del borde palpebral superior</i> (signo de Herbert)	Presente	1	
<i>Exudado</i> (observado sin limpieza previa)	Mínimo	1	
	Moderado, sin aglutinación de los párpados	2	
	Agglutinación de los párpados	3	
<i>Ganglios linfáticos preauriculares</i>	Tamaño	Difícilmente palpables.	1
		Fácilmente palpables (pero imperceptibles por inspección visual)	2
		Visiblemente aumentados	3
	Sensibilidad	Ligera a la palpación	1
		Moderada a la palpación (que provoca una reacción defensiva)	2
		Pronunciada, acompañada de dolor	3
<i>Hiperemia de la conjuntiva bulbar</i>	Pericorneal o ligeramente extendida a partir de los fondos de saco.	1	
	Irregular	2	
	Total, con o sin pequeñas hemorragias	3	
<i>Edema de la lúnula superior</i> ² (signo de Wilson)	Perceptible con el microscopio corneal	1	
	Perceptible a simple vista o con la lente binocular	2	
	Quemosis bulbar	3	
<i>Folículos conjuntivales</i> ³	Conjuntiva tarsal superior	Presentes en menos de 1/3 de la superficie	1
		Presentes en 1/3 a 2/3 de la superficie	2
		Presentes en toda la superficie, pero no confluentes	3
		Confluencia total (signo de Stellwag)	4

¹ Todo signo investigado pero no descubierto se consignará con la cifra « 0 »; la ausencia de cifra indica que no se ha investigado la presencia del signo (por ejemplo, el pannus en los niños muy pequeños).

² Con el término « lúnula superior » se designa la zona semiopaca y en forma de media luna situada en el limbo superior y extendida entre las 9 y las 3; su anchura máxima, que puede llegar a 2,5 mm, se encuentra en la posición de las 12 (Busacca A. (1952) *Biomicroscopie et histopathologie de l'œil*, Zurich).

³ Las cifras indicadas corresponden a folículos inmaduros. Conviene también registrar la presencia de folículos maduros, que se consignará en cada localización *multiplicando por 2* la cifra correspondiente.

SIGNO FISICO	GRADO DE AFECTACION	EVALUACION
Fondo de saco superior	Afectación ligera	1
	Afectación moderada o intensa, pero sin confluencia	2
	Confluencia total	3
Pliegues semilunares	Afectación ligera	1
	Afectación moderada o intensa, pero sin confluencia	2
	Confluencia total	3
Conjuntiva bulbar	Presencia de folículos	1
Conjuntiva tarsal y fondos de saco inferiores	Folículos que ocupan menos de 1/3 de la superficie	1
	Folículos que ocupan 1/3 o más de la superficie, pero no toda.	2
	Folículos que ocupan toda la superficie.	3
<i>Infiltración celular difusa e hiperplasia papilar (conjuntiva tarsal superior)</i>		
	Mínimas; perceptibles únicamente con el microscopio corneal; vascularización normal	1
	Moderadas; perceptibles a simple vista o con la lente binocular; vasos normales borrosos.	2
	Pronunciadas; conjuntiva engrosada y opaca; vasos normales oscurecidos	3
<i>Cicatrices conjuntivales</i>		
	Desviación de los vasos de la conjuntiva tarsal superior y/o pequeñas cicatrices superficiales dispersas en la conjuntiva tarsal superior, o cicatrices de extensión y gravedad variables en otros puntos de la conjuntiva	1
	Cicatrices moderadas pero fácilmente perceptibles, sin acortamiento ni deformación del tarso superior	2
	Cicatrices pronunciadas en la conjuntiva tarsal superior	3
	Triquisias y/o entropión.	4
<i>Limbo y córnea :</i>		
<i>Pannus</i>		
Vascularización (medida a partir del limbo superior)		
Micropannus	En el examen con iluminación focal directa, extensión por fuera del límite normal de la opacidad límbica de 0,5 mm a < 1,0 mm	1
Macropannus	Extensión de 1,0 a < 2,0 mm	2
	Extensión de 2,0 a < 4,0 mm	3
	Extensión de 4,0 a < 6,0 mm	4
	Extensión de 6,0 mm o más.	5

SIGNO FISICO	GRADO DE AFECTACION	EVALUACION
<i>Limbo y córnea (continuación)</i>		
Infiltración inmediatamente por fuera de los vasos corneales	Mínima, perceptible únicamente con el microscopio corneal	1
	Apenas perceptible a simple vista o con la lente binocular	2
	Opacificación densa	3
<i>Folículos limbicos</i>	De 1 a 3 folículos típicos	1
	Más de tres folículos, pero sin recubrir totalmente la lúnula superior	2
	Invasión total de la lúnula superior	3
	Córnea rodeada de folículos o presencia de dos hileras de folículos en la zona supracorneal	4
<i>Pozos de Herbert</i>	De 1 a 3 pozos típicos	1
	Más de tres pozos, pero sin recubrir totalmente la lúnula superior	2
	Invasión total de la lúnula superior	3
	Córnea rodeada o presencia de dos hileras de pozos en la zona supracorneal	4
<i>Cicatrices corneales</i>	Mínimas; afectación visual nula o ligera ¹	1
	Afectación moderada de la visión; zona pupilar afectada	2
	Afectación grave de la visión de un ojo	3
	Afectación grave de la visión de los dos ojos («ceguera económica»)	4

B. *Examen mínimo* (inspección directa o con lente binocular), practicable en los estudios en gran escala.

SIGNO FISICO	GRADO DE AFECTACION	EVALUACION
<i>Folículos conjuntivales</i> ²		
Conjuntiva tarsal superior	Presentes en menos de 1/3 de la superficie	1
	Presentes en 1/3 de la superficie	2
	Presentes en toda la superficie pero no confluentes	3
	Confluencia total (signo de Stellwag)	4
<i>Infiltración celular difusa e hiperplasia papilar (conjuntiva tarsal superior)</i>	Moderadas; perceptibles a simple vista o con la lente binocular; vasos normales borrosos	2
	Pronunciadas; conjuntiva engrosada y opaca; vasos normales oscurecidos	3

¹ Confirmada mediante examen objetivo.

² Las cifras indicadas corresponden a folículos inmaduros. Conviene también registrar la presencia de folículos maduros, que se consignará en cada localización *multiplificando por 2* la cifra correspondiente.

SIGNO FISICO	GRADO DE AFECTACION	EVALUACION
<i>Cicatrices conjuntivales</i>	Desviación de los vasos de la conjuntiva tarsal superior y/o pequeñas cicatrices superficiales dispersas en la conjuntiva tarsal superior, o cicatrices de extensión y gravedad variables en otros puntos de la conjuntiva	1
	Cicatrices moderadas, pero fácilmente perceptibles, sin acortamiento ni deformación del tarso superior	2
	Cicatrices pronunciadas en la conjuntiva tarsal superior	3
	Triquiasis y/o entropión.	4
<i>Limbo y córnea :</i>		
<i>Pannus (Macropannus)</i>	<i>Vascularización</i> (medida a partir del limbo superior)	
	Extensión de 2,0 mm a < 4,0 mm	3
	Extensión de 4,0 mm a < 6,0 mm	4
	Extensión de 6,0 mm o más	5
	<i>Infiltración inmediatamente por fuera de los vasos corneales</i>	
	Apenas perceptible a simple vista o con la lente binocular	2
	Opacificación densa	3
<i>Folículos limbicos</i>	De 1 a 3 folículos típicos	1
	Más de tres folículos, pero sin recubrir totalmente la lúnula superior	2
	Invasión total de la lúnula superior	3
	Córnea rodeada de folículos o presencia de dos filas de folículos en la zona supracorneal	4
<i>Pozos de Herbert</i>	De 1 a 3 pozos típicos	1
	Más de 3 pozos, pero sin recubrir totalmente la lúnula superior	2
	Invasión total de la lúnula superior	3
	Córnea rodeada o presencia de dos hileras de pozos en la zona supracorneal.	4
<i>Cicatrices corneales</i>	Zona pupilar afectada ; afectación moderada de la visión ¹	2
	Afectación grave de la visión de un ojo	3
	Afectación grave de la visión de los dos ojos («ceguera económica»)	4

Nota : En algunos estudios puede ser conveniente investigar también otros signos, por ejemplo la presencia de folículos en el fondo de saco superior o en otros puntos.

¹ Confirmada mediante examen objetivo.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

<i>Informes recientes :</i>		Precio		
		s.d.	\$	Fr. s.
Nº				
297	(1965) Cuestiones de higiene del medio relacionadas con la ordenación urbana y la urbanización Informe de un Comité de Expertos de la OMS (74 páginas) .	6/8	1,25	4,—
298	(1965) Organización de servicios de higiene dental Informe de un Comité de Expertos de la OMS en Higiene Dental (48 páginas)	5/-	1,00	3,—
299	(1965) Comité de Expertos de la OMS en Bilharziasis Tercer informe (62 páginas)	5/-	1,00	3,—
300	(1965) Efectos del parto en el feto y el recién nacido Informe de un Grupo Científico de la OMS (34 páginas).	3/6	0,60	2,—
301	(1966) Necesidades de proteínas Informe de un Grupo Mixto FAO/OMS de Expertos (99 páginas)	6/8	1,25	4,—
302	(1965) La Nutrición durante el embarazo y la lactancia Informe de un Comité de Expertos de la OMS (58 páginas).	5/-	1,00	3,—
303	(1965) Mecanismo de acción de las hormonas sexuales y de las sustancias análogas Informe de un Grupo Científico de la OMS (25 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
304	(1965) Neuroendocrinología de la reproducción humana Informe de un Grupo Científico de la OMS (21 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
305	(1965) Fisiología de la lactancia Informe de un Grupo Científico de la OMS (24 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
306	(1965) La salud pública y el uso de radiaciones ionizantes en medicina Quinto informe del Comité de Expertos en Radiaciones (42 páginas)	5/-	1,00	3,—
307	(1965) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas 21º informe (35 páginas)	3/6	0,60	2,—
308	(1965) Problemas de salud de la adolescencia Informe de un Comité de Expertos de la OMS (30 páginas) .	3/6	0,60	2,—
309	(1966) Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: colores alimentarios y algunos antimicrobianos y antioxidantes Octavo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (29 páginas)	3/6	0,60	2,—
310	(1965) Diabetes sacarina Informe de un Comité de Expertos de la OMS (46 páginas).	5/-	1,00	3,—
311	(1965) Cursos especiales para el alto personal administrativo de los servicios sanitarios nacionales Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (36 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
312	(1965) Comité de Expertos de la OMS en Drogas que causan dependencia 14º informe (17 páginas)	3/6	0,60	2,—
313	(1965) Bioquímica y microbiología de los órganos genitales femeninos y masculinos Informe de un Grupo Científico de la OMS (16 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
314	(1965) Nutrición e infecciones Informe de un Comité de Expertos de la OMS (34 páginas).	3/6	0,60	2,—
315	(1965) Inmunología y enfermedades parasitarias Informe de un Comité de Expertos de la OMS (70 páginas).	5/-	1,00	3,—