

CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE LA ETIOLOGIA DE LA HEPATITIS ¹

Dr. Robert W. McCollum ²

La hepatitis ha cobrado en los últimos años creciente importancia, clínica y de salud pública, en todo el mundo. Las medidas que hay actualmente para combatirla son insuficientes, por lo que se aprecia la necesidad de contar con procedimientos específicos de diagnóstico, serológicos y de inmunización.

El tema de la hepatitis ocupa una posición un tanto singular en las disertaciones de una conferencia sobre vacunas contra enfermedades producidas por virus, ya que no existe vacuna contra la hepatitis, ni un virus que pueda aceptarse como base para elaborarla. Las infecciones que se deben a una serie de virus fácilmente identificables producen, algunas veces, signos, síntomas y anomalías bioquímicas indicadoras de afección hepática así como de sus síndromes clínicos más característicos. A esos virus no debe atribuirse sino una fracción extremadamente pequeña de las enfermedades diagnosticadas clínicamente como hepatitis vírica. Durante los 20 años pasados, desde el punto de vista de los virólogos, se ha logrado poco progreso si es que lo ha habido, en el conocimiento de la hepatitis, mientras que se han hecho adelantos impresionantes en el de otras enfermedades víricas. El conocimiento que se posee de los agentes etiológicos, se funda todavía casi totalmente en deducciones epidemiológicas y en estudios limitados de transmisión humana experimental. Esto no

implica que se haya descuidado la virología de la hepatitis, sino que es simplemente un reflejo de los problemas, al parecer insolubles, que ha planteado desde el principio esta enfermedad.

La creciente importancia, clínica y de salud pública, que ha alcanzado la hepatitis durante los dos decenios pasados representa un reto constante a los virólogos que tratan de aislar e identificar los agentes etiológicos. Se han publicado diversos informes sobre éxitos logrados y a esos agentes, a falta de una designación colectiva mejor, se los ha calificado de "candidatos" a virus de la hepatitis, de los que hasta la fecha, ninguno ha contado con pruebas suficientes para recibir la aceptación general.

Existe todavía cierto grado de confusión en la nomenclatura de la hepatitis. El término hepatitis vírica comprende dos entidades clínicas similares con características epidemiológicas fundamentalmente diferentes pero que se superponen parcialmente: la hepatitis infecciosa y la hepatitis por suero homólogo (41). Hace unos 20 años se obtuvieron por primera vez pruebas de la diferencia inmunológica mediante estudios de transmisión cruzada con inoculaciones de prueba (19, 31). Recientemente, Krugman y Giles (en estudios que pronto se publicarán) agregaron pruebas en apoyo de dos variedades, por lo menos, de agentes de la hepatitis, con diferencias en cuanto a sus períodos de incuba-

¹ Trabajo presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas contra las Enfermedades Producidas en el Hombre por Virus y Rickettsias, organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y celebrada en Washington, D.C., del 7 al 11 de noviembre de 1966.

El texto original en inglés se ha incluido en la colección de trabajos de la Conferencia titulada *Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases* (Publicación Científica de la OPS 147, págs. 500-504, 1967).

² Departamento de Epidemiología y Salud Pública de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, E.U.A.

ción y sus manifestaciones clínicas. Queda sin resolver si se debe atribuir a una sola cepa o a múltiples cepas antigénicas cada tipo de hepatitis. La frecuencia relativamente corta de episodios múltiples distintos de hepatitis en un individuo dado parecería estar en contra de una multiplicidad de tipos antigénicos no afines, pero no necesariamente ocurre así. La relación existente entre los agentes de la hepatitis infecciosa y de la hepatitis por suero homólogo es asimismo oscura y se funda hoy día en la similitud de sus manifestaciones clínicas y en algunas otras características que comparten, de las cuales no es la menor su resistencia a adaptarse al laboratorio.

Desde luego, es limitada una caracterización más específica de los agentes de la hepatitis. Puede incluso haber alguna base para que subsista la duda sobre si constituyen virus. Uno de los "candidatos" a agente de la hepatitis por suero homólogo [el A-1 de O'Malley (33)] se ha identificado actualmente como *Mycoplasma gallisepticum* (34) y un "candidato" a agente de la hepatitis infecciosa, [el "lipovirus" de Chang (10)] puede ser una amiba del género *Hartmanella* (trabajo inédito). Sin embargo, la creencia predominante de que los verdaderos agentes etiológicos de la hepatitis son virus, está al parecer bien comprobada. La idea de que son virus pequeños se funda en los resultados de un solo estudio de filtración (27) en el cual un suero de hepatitis por suero homólogo mantuvo su infecciosidad después de pasar por una membrana con poros de 52 $m\mu$ de diámetro como promedio (diámetro anteroposterior), lo que dejó entrever que el tamaño de la partícula era de 26 $m\mu$ o menor. Más recientemente, Krugman y Giles filtraron una mezcla de sueros (Willowbrook No. 5), que contenía virus de hepatitis tanto de incubación breve como de prolongada, que retuvo su infecciosidad después de pasar por una membrana de 200 $m\mu$ de diámetro anteroposterior, el menor diámetro con esta orientación incluido en su serie de filtrados (resultados inéditos).

Generalmente se considera que tanto los virus de la hepatitis infecciosa como los de la hepatitis por suero homólogo son extraordinariamente resistentes (21) a grados de tratamiento físico y químico que hacen no infectantes a la mayoría de los demás virus. No pueden dejarse de tener en cuenta las observaciones epidemiológicas y los estudios de transmisión experimental en que se fundan estas opiniones. Sin embargo, puede no estar justificada la interpretación rígida de esos hallazgos, sobre todo considerando que podrían aplicarse a virus propagados en condiciones artificiales. Se podría esperar que los virus, tal como existen en el inóculo original, presentaran tipos adecuados de estabilidad, pero pasado ese punto, la resistencia física y química muy bien pudiera apartarse de lo esperado.

Los estudios de transmisión humana realizados de 1940 a 1949 [que se resumen en (20)] y otros más recientes (24) han indicado que el virus de la hepatitis infecciosa se excreta en las heces durante la última mitad del período de incubación y probablemente por un período no mayor de una semana después de la aparición de la ictericia, con un total de tres a cuatro semanas. La misma serie de estudios indica un período similar de viremia y, aunque en unas cuantas situaciones epidémicas se ha sospechado la existencia de excreción faríngea y urinaria, falta la comprobación experimental adecuada en apoyo de esa hipótesis. Los estudios de transmisión del virus de la hepatitis por suero homólogo no han sido tan amplios, pero al parecer la viremia es mucho más prolongada y puede extenderse durante la mayor parte del período de incubación. Generalmente se afirma que el virus de la hepatitis por suero homólogo no se excreta y que la transmisión sólo se efectúa por una vía parentérica, aunque hay algunos autores (29) que ponen en tela de juicio las limitadas pruebas experimentales en que se funda esa restricción.

Siguiendo la pauta de esos patrones de distribución ya probada de los virus, la

mayoría de los "candidatos" a virus se han obtenido de materiales adecuados recogidos en momentos también adecuados en el curso de una infección natural o experimental. Algunos investigadores han criticado el empleo de heces, particularmente de muestras mezcladas, procedentes de lactantes y niños pequeños, con material de origen de los virus de la hepatitis infecciosa, por la abundante flora viral que suele observarse en poblaciones normales de ese grupo de edad. Por esta razón, los agentes aislados de muestras individuales de sangre, plasma o suero, han recibido en general mayor aceptación como "candidatos".

Los virus "candidatos" de la hepatitis infecciosa consignados durante los 10 años pasados no son, en modo alguno, uniformes en cuanto a sus propiedades físicas, biológicas o inmunológicas (1-5, 7, 9-11, 13, 15, 16, 18, 23, 25, 26, 30, 33, 36, 38). A algunos no se les conocen suficientes características como para poderlos clasificar. A otros no se les puede identificar fácilmente como miembros específicos de grupos reconocidos de virus, como los adenovirus, los mixovirus, los virus del herpes y de otras infecciones vesiculosas, los reovirus, los virus Cocksackie y otros enterovirus. Tales virus se prestan al estudio epidemiológico por métodos virológicos y serológicos normales, pero los resultados conocidos sobre esos estudios son, en su mayor parte, insuficientes para servir de apoyo a una significación etiológica amplia.

En algunos casos, los virus "candidatos" parecen haber estado claramente asociados, aunque no necesariamente con carácter etiológico, a múltiples casos de hepatitis ocurridos dentro de un ambiente temporal y espacial limitado. Es muy posible, sobre todo en grupos de población relativamente cerrados, que aparte de los virus de la hepatitis pueda haber otros que estén en circulación simultánea activa. En tales circunstancias, surgen dificultades considerables al atribuir importancia a la distribución comparativa de la recuperación de virus y los

resultados de las pruebas serológicas entre grupos "infectados" y "testigos", división que se complica con la amplia gama de respuestas tanto a la infección por hepatitis infecciosa, como a otros virus que probablemente puedan encontrarse. Un virus "candidato", aislado o de un solo paciente, presenta aún mayores dificultades para determinar su significación etiológica.

La confirmación de los virus "candidatos" de la hepatitis por suero homólogo parecería ofrecer un problema menor, puesto que los individuos expuestos a ciertos tipos de riesgos de transmisión y los testigos no expuestos, con los que se comparan aquellos, se identifican fácilmente. Sin embargo, el período prolongado y sumamente variable de incubación, la recolección consiguiente de muestras por largo plazo y la posibilidad de exposición intercurrente a otros riesgos de infección no identificados, se añan para introducir dificultades de comparación no fácilmente superables. Recientes estudios seriados tanto bioquímicos como de biopsias de hígado en receptores de sangre y plasma ofrecen pruebas de infecciones anictéricas y asintomáticas en proporciones inesperadamente altas (17, 37). Si estas observaciones suponen infecciones reales de hepatitis, la proporción de portadores entre los donadores de sangre, y consiguientemente entre la población general, debe considerarse muy superior a las calculadas anteriormente. Esta alta proporción de portadores por período largo o corto, así como de individuos inmunes que se supone no son portadores, muy bien pudiera trastornar por completo los resultados de grupos seleccionados de estudios que, de otra manera, proporcionarían pruebas claras en apoyo de relaciones etiológicas.

Algunos de los virus "candidatos" (por ejemplo, los del herpes y los adenovirus) pertenecen a categorías reconocidas por su capacidad para persistir en muchos individuos en forma "latente" durante períodos prolongados, pero que se hacen patentes o se reactivan de tiempo en tiempo como resultado de estímulos variados. Bien pudiera

ser que la hepatitis proporcione un estímulo adecuado y el descubrimiento de esos virus sea simplemente fortuito. No puede pasarse por alto, sin embargo, la frecuencia con que se han identificado diversos adenovirus en asociación con la hepatitis, relación que merece estudios más amplios. Aun cuando los resultados de los estudios serológicos no confirman el papel etiológico de los adenovirus, es concebible que estos y algunos de los que se aíslan menos comúnmente (por ejemplo, mixovirus y enterovirus) participen en alguna forma en la patogénesis y grado de manifestaciones clínicas de la infección por hepatitis sin que intervengan como componentes esenciales o específicos de un complejo etiológico. Esta posibilidad merece también más estudio.

Acaso los más extensamente aclamados como virus "candidato" sean los tres descritos en 1961 por Richtsel y colaboradores (36). Se ha informado que dos de ellos, en pases de cultivo tisular de alto nivel (células Detroit-6), han producido manifestaciones clínicas y bioquímicas de hepatitis en voluntarios. En general, han fracasado los intentos de duplicar los métodos de cultivo tisular en otros laboratorios. Están para publicarse dos estudios independientes, bien controlados, en Australia (G. F. Cross y B. P. Marmion; A. A. Ferris y R. A. Cole). Sus resultados niegan la especificidad previamente atribuida a los efectos citopáticos observados en las células Detroit-6 inoculadas con sueros de casos de hepatitis, con materiales de pase en cultivos tisulares "positivos", o con pase de un virus prototípico AR-17 suministrado por los investigadores originales.

Recientemente, Hatch y Dye³ revisaron los resultados de estudios realizados durante los cuatro años pasados en los laboratorios de hepatitis del Centro de Enfermedades Transmisibles del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Estos estudios han

comprendido tanto la evaluación virológica como la serológica de una serie de agentes etiológicos "candidatos", algunos de los cuales nunca se han consignado en publicaciones. Los datos hallados hasta la fecha no proveen respaldo a las relaciones etiológicas, pero todavía están en estudio unos cuantos agentes.

En años recientes, los intentos de aislamiento de virus de la hepatitis se han limitado, en gran parte, a sistemas de cultivos tisulares, aunque han aparecido algunos informes sobre transmisión animal (6, 35). La lista creciente de casos de hepatitis observados entre los cuidadores de primates recién importados (22), particularmente chimpancés, ha dado un fuerte estímulo a la exploración ulterior de primates no humanos como animales de experimentación para intentar el aislamiento de virus. Aunque varios de esos estudios han dado algunas veces resultados sugerentes, sólo un género (*Saguinus*) parece ser sumamente promotor como huésped sistemático factible para estudios sobre la hepatitis. Deinhardt y sus colaboradores (trabajo a publicarse) demostraron que se producían manifestaciones asociadas químicas y morfológicas de enfermedad hepática en títes inoculados con suero o plasma humano de enfermos de hepatitis en fase aguda. Esos efectos pueden transmitirse en serie de títi a títi, pero no se ha caracterizado ni identificado más ampliamente el agente responsable, aunque están en marcha estudios pertinentes, inclusive pruebas de neutralización.

Se dice que uno aprende de sus propias equivocaciones y de las ajenas, pero es dudoso que pueda conseguirse alguna finalidad útil reiterando una vez más la larga historia de los intentos y fracasos en relación con el aislamiento del virus de la hepatitis. Ese ha sido el tema de revisiones repetidas (12, 28, 39, 41) e incluso es de dudar que una evaluación más detallada de la información actualmente disponible sobre los virus "candidatos" que aún "ofrecen perspectivas" tenga alguna utilidad. Al observador ajeno

³ En un trabajo presentado en la 94a Reunión Anual de la Asociación Americana de Salud Pública, celebrada en San Francisco en 1966.

al problema, y quizás más aún, a algunos directamente relacionados con él, debe parecerles que la duración de la situación de probabilidad de muchos aislados ya consignados se ha prolongado excesivamente, sobre todo si se tienen en cuenta las técnicas y medios disponibles para su estudio. Este comentario no tiene como objeto condenar en forma total a los que han sido tan afortunados, o infortunados según sea el caso, de extraer un agente de materiales relacionados con un caso de hepatitis. Nadie sabrá jamás cuántos de esos agentes han dejado de ser activos calladamente, sin los beneficios de su publicación. Sin embargo, puede uno aventurarse a suponer que se han gastado varias vidas de esfuerzo científico al seguir los investigadores sus propias pistas falsas, así como las creadas por lo que, a menudo, debe considerarse como comunicaciones prematuras de otros. Quizás parte del problema y mucho de la confusión se relacione con la importancia, cada vez mayor, que se concede a la tecnología, así como con la falta de consideración suficiente a un apoyo epidemiológico firme para establecer relaciones etiológicas y, en algunos casos, con el hecho de no reconocer que las condiciones que permiten la transmisión de la hepatitis pueden también fomentar la transmisión de otros agentes. Muchos investigadores han tenido el cuidado de introducir una fuerte nota de advertencia al presentar sus observaciones e interpretaciones sobre posibles asociaciones etiológicas. A pesar de las frustraciones, al parecer inevitables, la búsqueda de agentes de la hepatitis continúa atrayendo gran atención y cierto grado de dedicación, si no un optimismo entusiasta.

Está completamente claro que el conocimiento actual de la etiología de la hepatitis dista mucho de ser completo. Queda aún sin resolver el estado final de algunos agentes "candidatos", aunque la información de que se dispone actualmente ofrece pocas esperanzas sobre su futuro. Es probable que cuando alguien rompa la barrera de la hepatitis con un virus bien comprobado, que

pueda ser distribuido y evaluado por otros, no habrá necesidad de prolongar el estado de "candidatura". Sólo entonces podrán tomarse en consideración los proyectos de elaboración de vacunas eficaces.

Resumen

Los datos de morbilidad indican que la hepatitis vírica se está manifestando como un problema clínico y de salud pública de gran importancia y de distribución mundial. Las medidas que hay actualmente para combatirla son insuficientes. Fácilmente se aprecia la necesidad de contar con procedimientos específicos de diagnóstico, serológicos y de inmunización.

La búsqueda de agentes relacionados etiológicamente con las hepatitis infecciosas y por suero homólogo continúa dando una serie de datos prometedores, pero a menudo contradictorios, confusos y discutibles, con los que hasta ahora no se ha obtenido una solución clara para esos problemas. Algunas veces pueden observarse signos de afección hepática clínicos, bioquímicos, o de ambas clases, como manifestación de mayor o menor importancia de una infección producida por diversos virus que fácilmente pueden identificarse como miembros de un grupo vírico bien caracterizado. Su aislamiento excepcional en pacientes con el diagnóstico primario de hepatitis vírica ha inducido a algunos autores a señalar una función "vicaria" mal definida a uno o más de esos virus.

A otros agentes que, por lo común, no se aíslan fácilmente mediante las técnicas virológicas habituales, que con frecuencia no se identifican claramente y que, en gran parte, no se caracterizan por completo, se les ha llamado "candidatos" a virus de la hepatitis. Faltan aún, o no han sido generalmente aceptadas, las confirmaciones independientes del aislamiento y las funciones etiológicas de esos agentes. Tampoco se han confirmado, pero merecen intensificarse considerablemente, las investigaciones recientes practicadas en tífes y otros primates no humanos

que se utilizan como animales experimentales de laboratorio en estudios de la hepatitis.

La información actual sobre los virus "candidatos" y los estudios en animales se revisa en el presente trabajo en relación con el conocimiento actual de la virología de la hepatitis, fundado en observaciones epidemiológicas y estudios experimentales en su-

jetos humanos. Debe fomentarse y apoyarse plenamente la búsqueda intensiva y sostenida de virus asociados con la hepatitis, pero debe reconocerse claramente la necesidad de verificar prontamente la metodología y de establecer una sólida base epidemiológica a las relaciones etiológicas propuestas. □

REFERENCIAS *

- (1) Aderca, I. y Ianconesw, M. "Morphological Changes Produced by the 'Motol' Virus in Human Embryo Cultures." *Stud Ceret Inframicrobiol* 13:67-72, 1962.
- (2) Aderca, I., Cajal, N., Popescw, G., Ianconesw, M. y Danielesw, G. "Investigation of the 'Motol' Virus Strain, Presumed Agent of Epidemic Hepatitis." *Stud Ceret Inframicrobiol* 13:209-215, 1962.
- (3) Anan'ev, V. A. y Shublazde, A. K. "Isolation of Strains of Virus in Infective Hepatitis." *Vop Virus* 6:584-588, 1961.
- (4) Anan'ev, V. A. y Shublazde, A. K. "Detection of Viruses in Blood of Patients with Epidemic Hepatitis." *Vop Virus* 7:342-348, 1962.
- (5) Anan'ev, V. A., Kaverin, N. V., Narskis, S. V. y Barinskii, I. F. "Properties of the Viruses Isolated from Feces of a Patient with Epidemic Hepatitis (Strain K-3)." *Vop Virus* 8:217-221, 1963.
- (6) Bertok, L. "Studies on the Transmission of Epidemic Hepatitis Virus to Guinea Pigs and Rats Prepared with Ethionine." *Z Immun Allergieforsch* 125:358-364, 1963.
- (7) Bolin, V. S., Alsever, J. B., Barger, J. B. y Jarvis, T. B. "Studies on Serum and Infectious Hepatitis Viruses of Man. I. Preliminary Report on the Isolation of Serum and Infectious Hepatitis Viruses from Man in Tissue Culture." *Transfusion* 1:360-366, 1961.
- (8) Bolin, V. S., Alsever, J. B., Barger, J. B. y Jarvis, T. B. "Studies on Serum and Infectious Hepatitis Viruses of Man. II. Complement-Fixation Studies with Serum and Infectious Hepatitis Viruses." *Transfusion* 3:455-468, 1963.
- (9) Buchner, B. K. "Tissue Culture Isolation of Transmissible Agents from Infectious Hepatitis Patients." *Canad J Public Health* 55:299-302, 1964.
- (10) Chang, R. S. "Properties of a Transmissible Agent Capable of Inducing Marked DNA Degradation and Thymine Catabolism in a Human Cell." *Proc Soc Biol Med* 107:135-138, 1961.
- (11) Chlap, Z., Georgiades, J. y Porwit-Bobrowa, Z. "Comparative Morphologic Studies on the Pathogenicity of Viruses: Motol, 01, Severowa and Adenoviruses and of Cytopathogenic Agents Isolated from Cases of Epidemic Hepatitis." *Acta Med Pol* 3:137-147, 1962.
- (12) Colbert, J. W. "Review of Animal Experimentation in Infectious Hepatitis and Serum Hepatitis." *Yale J Biol Med* 21:335-343, 1949.
- (13) Cole, R. A. "Viral Agents from Patients with Infective Hepatitis." *Aust J Exp Biol Med Sci* 43:497-504, 1965.
- (14) Cole, R. A., Danks, D. M. y Campbell, P. G. "Hepatitis Viruses in Neonatal Liver Disease." *Lancet* 1:1368-1369, 1965.
- (15) Davis, E. V. "Isolation of Viruses from Children with Infectious Hepatitis." *Science* 133:2059-2061, 1961.
- (16) Essen, W., Lembke, A. y Schlecht, S. "On the Pathogen of Epidemic Hepatitis. Electron Microscope Studies on Absorption of Virus Particles on Erythrocyte Fragments." *Zbl Bakt* 188:297-304, 1963.
- (17) Hampers, C. L., Prager, E. y Senior, J. R. "Post-Transfusion Anicteric Hepatitis." *New Eng J Med* 271:747-754, 1964.
- (18) Hartwell, W. V., Love, G. J. y Eidenbock, M. P. "Adenovirus in Blood Clots from Cases of Infectious Hepatitis." *Science* 152:1390, 1966.
- (19) Havens, W. P., Jr. "Experiment in Cross-Immunity between Infectious Hepatitis and Homologous Serum Jaundice." *Proc Soc Exp Biol Med* 59:148-150, 1945.
- (20) Havens, W. P., Jr. "Period of Infectivity of Patients with Experimentally Induced Infectious Hepatitis." *J Exp Med* 83:251-258, 1946.
- (21) Havens, W. J., Jr. y Paul, J. R. En *Viral and Rickettsial Diseases of Man*. Horsfall and Tamm, Editors. Philadelphia: Lippincott, pág. 968, 1965.
- (22) Communicable Disease Center. Hepatitis

* Esta lista incluye varias referencias que no se citan en el texto.

- Surveillance, Report No. 23, pp. 23-28, 1965.
- (23) Kachani, Z. F. Ch. "Propagation and Properties of Hepatitis Virus." *Nature* 208:605-606, 1965.
- (24) Krugman, S., Ward, R. y Giles, J. P. En *Perspectives in Virology, III*. Pollard, M., Editor. New York: Harper and Row, págs. 159-176, 1963.
- (25) László, I., Péter, M., Filep, D., Abrahám, A., Bálint, E., Domokos, L., Kasa, L., Derdi, P. y Bede, S. "Experimental Studies on Epidemic Hepatitis. Experiments on Isolation of the Virus." *Vop Virus* 8:221-224, 1963.
- (26) László, I., Bálint, E., Filep, V., Péter, M., Abrahám, A. y Almási, S. "Reproduction of the Viruses Isolated from Cases of Infectious Hepatitis on Detroit-6 (VA) Cell Line." *Nature* 207:326-327, 1965.
- (27) McCollum, R. W. "The Size of Serum Hepatitis Virus." *Proc Soc Exp Biol Med* 81: 157-160, 1952.
- (28) McCollum, R. W. "The Elusive Etiologic Agents of Hepatitis." *Amer J Public Health* 53:1630-1634, 1963.
- (29) Mirick, G. S. y Shank, R. E. "An Epidemic of Serum Hepatitis Studied under Controlled Conditions." *Trans Amer Clin Climat Ass* 71:176-190, 1959.
- (30) Muirhead, E. E. y Schneider, H. "Isolation of Candidate Viruses in Hepatitis." *Minnesota Med* 48: 17-21, 1965.
- (31) Neeffe, J. R., Stokes, J., Jr. y Gellis, S. S. "Homologous Serum Hepatitis and Infectious (Epidemic) Hepatitis. Experimental Study of Immunity and Cross-Immunity in Volunteers." *Amer J Med Sci* 210:561-575, 1945.
- (32) Nicolau, S. S. "Inframicrobial Epidemic Hepatitis, the Virus of the Disease." *Rumanian Med Rev* 5:19-23, 1961.
- (33) O'Malley, J. P., Meyer, H. M. y Smadel, J. E. "Antibody in Hepatitis Patients against a Newly Isolated Virus." *Proc Soc Exp Biol Med* 108: 200-205, 1961.
- (34) O'Malley, J. P., McGee, Z. A., Barile, M. F. y Barker, L. F. "Identification of the A-1 Agent as *Mycoplasma gallisepticum*." *Proc Nat Acad Sci* 56:895-901, 1966.
- (35) Ratcliffe, H. L. y Flick, J. A. "Apparent Transfer of Human Hepatitis Viruses to Ducks." *Amer J Path* 39:711-720, 1961.
- (36) Rightsel, W. A., Keltsch, R. A., Taylor, A. R., Boggs, J. D., McLean, I. W., Capps, R. B. y Weiss, C. F. "Status Report on Tissue Culture Cultivated Hepatitis Virus. I. Virology Laboratory Studies. II. Clinical Trials." *JAMA* 177:671-682, 1961.
- (37) Shimizu, Y. y Kitamoto, O. "The Incidence of Viral Hepatitis after Blood Transfusions." *Gastroenterology* 44:740-744, 1963.
- (38) Spies, K. "Status Report on Virus Isolation in Infectious Hepatitis." *J Hyg Epidem (Praha)* 9:441-449, 1965.
- (39) Symposium on the Laboratory Propagation and Detection of the Agent of Hepatitis. Publication 322. Washington, D. C.: National Academy of Sciences, National Research Council, 1954.
- (40) Taylor, A. R., Rightsel, W. A., Boggs, J. D. y McLean, I. W. "Tissue Culture of Hepatitis Viruses." *Amer J Med* 32:679-703, 1962.
- (41) Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos en Hepatitis, Segundo Informe*. Ser Inf Téc 285, 1964.

Present Knowledge of the Etiology of Hepatitis (Summary)

Morbidity data suggest that viral hepatitis is emerging as a major clinical and public health problem of world-wide distribution. Currently available control measures are inadequate. The need for specific diagnostic, serologic, and immunizing procedures is readily apparent.

The search for agents etiologically related to infectious and serum hepatitis continues to yield a series of hopeful, but often conflicting, confusing, and controversial findings which have so far failed to provide a clear solution to these needs. Clinical and/or biochemical evidence of hepatic involvement may be observed occasionally as a major or minor manifestation of infection due to a number of viruses readily identifiable as members of a well-recognized virus group. Their occasional recovery from patients with the primary diagnosis of viral

hepatitis has prompted some to suggest an ill-defined "helper" role for one or more of these viruses.

Other agents usually not readily isolated by routine virologic techniques, often not clearly identified, and in large part not completely characterized, have been referred to as "candidate" hepatitis viruses. Independent confirmations of the isolation and etiologic roles of these agents are either still lacking or not generally accepted. Recent investigations of marmosets and other nonhuman primates as experimental laboratory animal systems for hepatitis studies are also unconfirmed, but deserving of further intensive effort.

The current information concerning the candidate viruses and animal studies is reviewed in relation to present knowledge of hepatitis

virology based on epidemiologic observations and experimental studies in human subjects. Continued intensive search for hepatitis associated viruses should be encouraged and fully

supported, but the need for early verification of methodology and a sound epidemiologic basis for proposed etiologic relationships should be clearly recognized.

Conhecimento Atual da Etiologia da Hepatite (*Resumo*)

Os dados sobre morbidade sugerem a idéia de que a hepatite viral está emergindo como um importante problema clínico e de saúde pública de distribuição mundial. As medidas de controle atualmente executáveis são inadequadas. É facilmente perceptível a necessidade de diagnóstico sorológico específico e de processos de imunização.

A pesquisa de agentes etiológicamente relacionados com a hepatite infecciosa e com a soro-hepatite continua a produzir uma série de resultados promissores, mas freqüentemente colidentes, confusos e discutíveis, os quais não proporcionaram até agora uma solução clara que permita fazer frente a tais necessidades. Ocasionalmente, pode-se observar evidência clínica e/ou bioquímica de complicação hepática como uma manifestação importante ou secundária de infecção devida a numerosos vírus facilmente reconhecíveis como membros de um grupo de vírus bem identificado. A obtenção ocasional desses vírus de pacientes com o diagnóstico primário de hepatite viral tem induzido alguns a alvitrar um mal definido papel "auxiliar" para um ou mais deles.

Outros agentes—em geral, não facilmente isolados mediante as técnicas virológicas ordi-

nárias; freqüentemente, não claramente identificados; e, em grande parte, não completamente caracterizados—têm sido mencionados como "candidatos" a vírus de hepatite. Quanto a provas independentes do isolamento e do papel etiológico desses agentes, observa-se que ainda não existem ou ainda não são aceitas de modo geral. Pesquisas recentes, levadas a efeito com sagüis e outros primatas não humanos como sistemas de experiência de laboratório com animais para estudos de hepatite, tampouco se acham comprovadas, mas merecem novos esforços intensivos.

As informações atuais, no que diz respeito aos candidatos a vírus e aos estudos com animais, são examinadas com relação ao nosso presente conhecimento de virologia da hepatite, baseado em observações epidemiológicas e em estudos experimentais em pacientes humanos. Devem ser estimuladas e plenamente apoiadas pesquisas intensivas e continuadas de vírus associados de hepatite, mas deve ser claramente reconhecida a necessidade da verificação precoce da metodologia e de uma base epidemiológica sólida para as relações etiológicas apresentadas.

Connaissances actuelles concernant l'étiologie de l'hépatite (*Résumé*)

Les statistiques de morbidité indiquent que l'hépatite à virus commence à poser un problème clinique et de santé publique important dans le monde entier. Les mesures de lutte contre cette maladie qui existent actuellement sont insuffisantes. La nécessité de méthodes concrètes de diagnostic, de sérologie et d'immunisation est devenue évidente.

Les recherches sur les agents apparentés étiologiquement à l'hépatite infectieuse et à l'hépatite sérique continuent à produire une série de résultats prometteurs, mais souvent contradictoires, ambigus et discutables, qui n'ont pas permis jusqu'à présent de résoudre ce problème de façon satisfaisante. Des signes cliniques et/ou biochimiques de complication hépatique peuvent être constatés parfois en tant que manifestation majeure ou mineure de l'infection due à un certain nombre de virus

aisément décelables comme membres d'un groupe de virus bien connu. Leur récupération occasionnelle chez des malades où le premier diagnostic a révélé de l'hépatite à virus a amené certains chercheurs à suggérer un rôle mal défini "d'aide" pour un ou plusieurs de ces virus.

D'autres agents qui, en général, ne sont pas isolés aisément par les méthodes virologiques courantes, ne sont pas nettement identifiés et ne sont en grande partie pas complètement caractérisés, ont été appelés des virus d'hépatite "candidats". Des confirmations indépendantes des rôles isolants et étiologiques de ces agents manquent encore ou ne sont pas généralement acceptées. Des recherches récentes effectuées sur des ouistitis et autres primats non humains, et tant que systèmes expérimentaux avec des animaux de laboratoire destinés à des études

sur l'hépatite, n'ont pas non plus été confirmées mais méritent que l'on poursuive des efforts intensifs.

Les renseignements actuels concernant les virus candidats et les études sur les animaux sont examinés en tenant compte de nos connaissances actuelles en matière de virologie de l'hépatite basées sur les observations épidé-

miologiques et les études expérimentales sur des sujets humains. Il convient d'encourager et d'appuyer sans réserve les recherches intensives et continues sur les virus qui se rapportent à l'hépatite mais la nécessité d'une prompté vérification des méthodes et d'une base épidémiologique solide pour les corrélations étiologiques proposées devrait être nettement reconnue.

BARBADOS Y GUYANA: NUEVOS GOBIERNOS MIEMBROS DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

El 2 de octubre de 1967 fueron aprobadas por el Consejo Directivo de la OSP las solicitudes presentadas por los Gobiernos de Barbados y Guyana para su ingreso como Países Miembros de la Organización Panamericana de la Salud. Las resoluciones correspondientes fueron aprobadas en la segunda sesión plenaria de la XVII Reunión del Consejo, celebrada en Puerto España, Trinidad. La decisión del Consejo tuvo como base la aceptación, por parte de dichos Gobiernos, de la Constitución de la OPS y del Código Sanitario Panamericano.