



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 33: 93 - 103

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES.

Alba Cebollero Agusti.

Consorci del Laboratori Intercomarcal de l'Alt Penedès, Garraf i Anoia.

Miguel Angel Benitez Merelo.

Consorci del Laboratori Intercomarcal de l'Alt Penedès, Garraf i Anoia.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años hemos vivido diferentes episodios que han convertido a las fiebres hemorrágicas virales en una alarma social y sanitaria. El último brote de Ébola en África Occidental (2014-2016) ha sido el más complejo desde que se descubrió el virus en 1976, produciéndose más casos y más muertes en este brote que en todos los anteriores juntos. En septiembre del 2016 se declaró en Madrid el primer caso de infección autóctona por el virus Crimea-Congo, tras la picadura de una garrapata, en la que el paciente falleció, infectándose posteriormente la enfermera que lo atendió.

El término fiebres hemorrágicas virales (FHV) describe un síndrome caracterizado por fiebre y hemorragias, causado por virus pertenecientes a diferentes familias (*Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* y *Flaviviridae*) transmitidos al hombre por artrópodos (mosquitos y garrapatas), reservorios vertebrados (roedores) e incluso transmisión directa.

La elevada mortalidad que pueden presentar, la falta de tratamiento, junto con la posibilidad de transmisión persona-persona, hace que puedan presentarse en brotes epidémicos e infecciones nosocomiales si no se aplican las medidas de control adecuadas y, por tanto, han de ser identificados o excluidos eficientemente ante la sospecha de una fiebre hemorrágica.

2. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los virus causantes de FHV son zoonóticos, el huésped reservorio es un animal (roedores) o artrópodo (garrapatas o mosquitos) y se transmiten al hombre cuando accidentalmente entra en contacto con el vector, un reservorio, o bien por contacto directo por un hospedador infectado. Algunos de ellos (Lassa, Ébola/Marburg, Crimea-Congo)

tienen gran facilidad para la transmisión persona-persona y son capaces de generar brotes nosocomiales.

Su distribución geográfica depende directamente de las áreas en las que habita su reservorio hospedador habitual, que actúa como vector.

2.1. Arenaviridae

Son virus esféricos de pequeño diámetro (100 - 130 nm), con envuelta lipídica y con un genoma ARN bisegmentado, monocatenario y de doble sentido. El nombre de arenavirus se lo confieren los ribosomas de la célula huésped que se incorporan dentro del virión dando una apariencia de arena.

Son transmitidos por roedores, causando en ellos infecciones crónicas, que pueden ser completamente asintomáticas y persistir toda la vida del animal. El hombre se infecta cuando entra en contacto con el virus excretado por estos roedores, a través de aerosoles contaminados por las excretas de los roedores, contacto directo a través de mucosas o arañazos de los roedores o por consumo de alimentos contaminados por excretas de los roedores. Los agricultores y cazadores presentan un mayor riesgo de contagio, ya que en los países endémicos se practica la caza de estos roedores y su consumo como alimento. La transmisión persona-persona es poco frecuente, pero puede ocurrir en la fase aguda de la enfermedad, cuando el virus está presente en la garganta o, en el caso del virus Lassa, por contacto sexual durante las fases incubación y convalecencia.

La distribución geográfica depende de la distribución del roedor y son una causa importante de fiebres hemorrágicas en África y Sudamérica. Se clasifican en dos grupos antigénicos diferentes: los arenavirus del Viejo Mundo, que incluyen virus endémicos en África como el Lassa y el virus de la Linfocoriomeningitis (LCMV) de distribución mundial, y los arenavirus del Nuevo Mundo, también llamado complejo Tacaribe, que incluyen virus endémicos en las Américas: Junin responsable de la fiebre hemorrágica Argentina, Machupo de la fiebre hemorrágica Boliviana, Guanarito de la fiebre hemorrágica de Venezuela, Sabiá de la fiebre hemorrágica de Brasil, etc..

Aunque pueden presentarse durante todo el año, estas enfermedades normalmente siguen un patrón estacional. Los mayores picos de incidencia se presentan, entre enero y marzo (estación seca) para el virus Lassa (África Subsahariana), comienzo y finales de verano para el virus Junin (Argentina), coincidiendo con la temporada de cosecha (marzo-junio) para el virus Machupo (Bolivia) y entre noviembre y enero para el virus Guanarito (Venezuela).

2.2. Bunyaviridae

La familia *Bunyaviridae* constituye un grupo de virus transmitidos por artrópodos y roedores. Son virus esféricos de entre 85 - 100 nm, con un genoma monocatenario de polaridad negativa. La familia incluye 3 virus causantes de fiebre hemorrágica: Hantavirus transmi-

tido por roedores, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) transmitido por garrapatas (género *Hyalomma*) y el virus del Valle del Rift (FHVR) transmitido por mosquitos (*Aedes sp.*).

El virus de la FHCC se transmite a los huéspedes vertebrados (oveja, cabra, vaca, aves) a través de la picadura de garrapatas de especie *Hyalomma*. La amplia distribución del vector hace que encontremos la enfermedad en Europa del Este, Asia, África, ciertas regiones de Rusia y China. El hombre se infecta por la picadura de la garrapata infectada o por contacto directo con sangre de ganado infectado o de pacientes enfermos. Afecta mayoritariamente a granjeros, veterinarios o trabajadores de matadero. Normalmente ocurre en forma de casos esporádicos, la mayor parte de ellos en primavera u otoño. Este virus causa grave brotes de FHV, con una tasa de letalidad del 10–40 %.

La FHVR es una zoonosis del ganado, que al igual que el hombre, se infectan por la picadura de flebótomos o mosquitos (*Aedes sp.*) o por contacto directo con sangre u otros productos animales. No se ha demostrado transmisión directa persona-persona.

2.3. Flaviviridae

Los flavivirus son virus icosaédricos, envueltos, de pequeño tamaño (30-40 nm). Su genoma está compuesto por RNA monocatenario, polaridad positiva y un único marco de lectura que codifica tres proteínas estructurales (C, preM/M, E) y 8 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS4C, y NS5). La glucoproteína E participa en los procesos de adhesión y entrada en la célula y los dominios antigénicos son capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes. Las proteínas NS3 y NS5 constituyen las principales dianas para el desarrollo de antivirales.

El género flavivirus contiene más de 70 especies entre las que se encuentran el virus de la fiebre amarilla, prototipo de la familia *Flaviviridae*, siendo ésta la primera fiebre hemorrágica descrita, y el virus del dengue con 4 serotipos diferentes antigénicamente relacionados (VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3 y VDEN-4). Otros flavivirus pueden también causar fiebres hemorrágicas en el hombre como el de la fiebre de Omsk, la fiebre del bosque de Kyasanur o el virus Alkhurma.

Los virus del dengue no tienen hospedador intermediario, se transmiten persona-persona a través de vector, los mosquitos del género *Aedes sp.*, dependiendo del área geográfica, incluyendo *A. aegypti*, *A. albopicticus*, *A. polynesiensis* y otros miembros del grupo *A. scutellaris*. La hembra de *A. aegypti* es el vector más eficiente permaneciendo infectivo el resto de su vida. En España, desde 2004, encontramos a un posible vector, *A. albopicticus*, popularmente conocido como mosquito tigre.

La transmisión se produce durante todo el año en áreas endémicas tropicales, con una mayor incidencia en épocas de lluvia. El primer brote importante de fiebre por dengue ocurrió en Cuba entre 1977-1978 (causado por el serotipo DEN-1). En los últimos 50 años su inciden-

cia se ha incrementado Actualmente, el dengue causa más enfermedades y muertes que cualquier otro Arbovirus en seres humanos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) cree que la cifra de infecciones causadas anualmente por VDEN está infradiagnosticada. Se estiman 390 millones de infecciones anuales (95 IC %: 284-528 millones), de los cuales 96 millones (67-136 millones) presentarían manifestaciones clínicas (con diversa gravedad). Se estima que cada año unas 500.000 personas han requerido hospitalización debida a fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de shock por dengue, y una gran parte de estos son niños. Cerca del 2.5 % de los afectados acaba muriendo.

En los últimos años los dengues junto con la malaria constituyen una de las enfermedades importadas más frecuentes a través de viajeros.

La fiebre amarilla es endémica y epidémica en 47 países, 34 del África Subsahariana y 13 de América Latina. En Asia no se ha descrito la presencia del virus, pero sí de su mosquito vector, lo que convierte a esta zona en un área de alto riesgo de aparición de la enfermedad. La fiebre amarilla tiene dos ciclos de transmisión básicos, uno selvático y otro urbano. En África ambos ciclos se mantienen a través de mosquitos del género *Aedes*, mientras que en América los vectores de los ciclos selváticos son mosquitos del género *Haemagogus* y *Sabethes*. En el ciclo selvático el hospedador vertebrado es el mono. El hombre se infecta cuando es picado por un mosquito infectado en la selva, y cuando vuelve al entorno urbano, el virus se expande a través de su vector más importante *Aedes aegypti*. La mayor incidencia de brotes coincide con la época de lluvias. Se estima que en 2013 hubo entre 84.000 y 170.000 casos graves y entre 29.000 y 60.000 muertes. Ocasionalmente, quienes viajan a países donde la enfermedad es endémica pueden importarla a países donde no hay fiebre amarilla. Para evitar estos casos importados, muchos países exigen un certificado de vacunación antes de expedir visados, sobre todo cuando los viajeros proceden de zonas endémicas.

El Virus del Bosque de Kyasanur se encuentra en ciertas zonas de la India, donde habita la garrapata de la especie *Haemaphysafisspinigera* que actúa como vector. El virus se puede transmitir por aerosoles, y se han descrito casos de infección adquirida en el laboratorio.

La fiebre hemorrágica de Omsk es transmitida por garrapatas (*Dermacentorsp.*), aunque se ha sugerido la posibilidad de transmisión a través de agua. El virus puede transmitirse por aerosoles.

2.4. Filoviridae

La familia *Filoviridae* incluye el género ebolavirus, con cinco especies: Zaire ebolavirus, Sudan ebolavirus, Restonebolavirus, TaiForestebolavirus (antes denominado Ebola Costa de Marfil) y *Bundibugyoebolavirus*, y el género marburgvirus que tiene una única especie, Marburgmarburgvirus, con numerosas cepas.

Son virus con una morfología filamentosa de longitud variable siendo la media de 790 nm para Margburg y 920 nm para Ébola, y un diámetro medio de 80 nm. Formado por RNA

monocatenario, no segmentado y polaridad negativa, no infeccioso que codifica 7 proteínas (NP, VP35, VP40, GP, VP30, VP24 y L). Las proteínas N, VP30 y VP35 le confieren una cápside helicoidal que rodea el RNA y que a su vez está envuelta por una envoltura lipídica con glicoproteínas insertadas.

Los filovirus pueden sobrevivir en fluidos o materiales desecados durante varios días. Se inactivan por radiación ultravioleta y gamma, calentamiento a 60°C durante 60 minutos o hirviendo durante 5 minutos. Son sensibles al hipoclorito sódico y a desinfectantes. Ni la refrigeración ni la desinfección inactivan estos virus.

Causan zoonosis y, por el momento, se desconoce su hospedador natural, aunque para EVE todas las hipótesis apuntan a los murciélagos frugívoros de la familia *Pteropodidae*. Son altamente patógenos para primates, incluyendo los humanos, excepto ÉbolaReston que no ha demostrado patogenicidad en humanos.

El hombre se infecta tras el contacto con primates, así como también es posible la transmisión persona-persona a través de fómites o gotas, contacto directo con secreciones, sangre, órganos u otros fluidos corporales de personas infectadas, la vía de entrada parecen ser las mucosas, conjuntiva o pequeñas heridas. Los hombres pueden seguir transmitiendo el virus a través del semen hasta siete semanas después de la recuperación clínica. Si no se siguen medidas de control adecuadas pueden causar epidemias. En el contexto del laboratorio estos virus son altamente infecciosos a través de aerosoles.

El virus Marburg fue aislado en 1967 en la ciudad alemana de Marburgo tras un brote de FH que involucró 32 personas, con una mortalidad del 21 % entre trabajadores de laboratorio que trabajaban con órganos de simios provenientes de Uganda, que resultaron estar infectados por el virus. Se han detectado brotes en Uganda, Kenia y Zimbabwe. Se desconocen los reservorios animales y la vía de transmisión de animales a humanos.

El EVE se detectó por primera vez en 1976 en dos brotes simultáneos ocurridos en Nzara (Sudán) y Yambuku (República Democrática del Congo). El segundo brote se produjo en una aldea cerca del río Ébola, que da nombre al virus. Los virus Ébola se distribuyen en las zonas húmedas de África Central y Occidental.

No hay tratamiento específico ni vacuna, y la tasa de letalidad puede llegar al 90 %.

3. PATOGENIA Y CLÍNICA

Los principales mecanismos por los que estos virus producen patología son:

- Daño vascular originado por la invasión directa de las células endoteliales por el virus o a través de la acción de complemento, citoquinas y depósitos de inmunocomplejos.
- Desregulación de la coagulación, caracterizada por trombocitopenia, función plaquetaria anormal, desajustes en la producción hepática de factores de la coagulación y la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID).

- Inhibición de la respuesta inmune, permitiendo una replicación viral incontrolada.
- Daño celular directo en determinados órganos por acción directa del virus o como respuesta inflamatoria del huésped.

La presentación clínica de las FH es muy variada y el potencial de provocar FH varía de un virus a otro, siendo para algunos muy bajo (FHVR <1 %). En los estudios epidemiológicos de seroprevalencia en áreas endémicas, se observa que, con la mayoría de los virus, un porcentaje de personas infectadas, no enferman o tienen cuadros clínicos leves.

El período de incubación oscila entre 2 y 21 días. El cuadro clínico puede incluir un periodo prodrómico con fiebre alta (sin patrón especial, pero que puede llegar a 41 °C y en ocasiones es bifásica), artromialgias, cefalea, fatiga y debilidad, náuseas, vómitos y diarreas. Son síntomas totalmente inespecíficos que por sí solos no nos hace pensar en una FH.

Más adelante puede aparecer bradicardia, faringitis, conjuntivitis, taquipnea, disnea, disfagia y en algunos casos erupción maculopapular. Las manifestaciones hemorrágicas, cuando las hay, son muy diversas e incluyen: petequias, gingivorragias, epistaxis, hemoptisis, hematuria, hematemesis, melenas o sangrado excesivo en la venopunción.

El principal motivo de mortalidad no suelen ser las hemorragias, sino las disfunciones causadas en otros órganos (sistema nervioso central, riñón o hígado) provocando shock y fallo multiorgánico. Generalmente la muerte ocurre durante la segunda semana de la enfermedad, a los 9-10 días después del inicio del proceso. La mortalidad difiere de unos virus a otros, y en algunos de ellos ha variado debido al tratamiento. (Tabla 1)

El periodo de convalecencia puede ser largo y complicado, se ha descrito pérdida de cabello y falta de coordinación. Pueden dejar secuelas como mielitis transversa, pericarditis y orquitis.

3.1. Arenaviridae (Lassa y Fiebres hemorrágicas americanas)

Los arenavirus provocan inmunosupresión del organismo infectado, facilitando su cronificación en roedores. Se ha demostrado la invasión directa del virus en del endotelio vascular y la secreción de citoquinas por los macrófagos que podrían ser los responsables del aumento de permeabilidad vascular, originando hemorragias y un peor pronóstico. La activación de la cascada de coagulación o del complemento parece no estar afectada.

Las FH por arenavirus tienen un pródromo insidioso de fiebre, dolor muscular y cefalea retroorbital.

En la fiebre de Lassa ocurre sordera en el 25–33 % de casos con recuperación, a veces parcial, en la mitad de ellos al cabo de unos meses.

La infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica probablemente esté infradiagnosticada, y normalmente produce fiebre, mialgias y leucopenia. En el embarazo se asocia a teratogenia con hidrocefalia, coriomeningitis, retardo psicomotor y muerte neonatal.

Virus	Incubación (días)-Inicio	Mortalidad (%)	Manifestaciones clínicas	Nivel bioseguridad
Arenaviridae (Arenavirus)				
Fiebre Lassa (Lassa)	Hasta 21d – Gradual	15-30	Exantema maculopapular petequeal	4
Arenavirus americanos	5-16 d- Gradual	2-15	Erupción eritematosa descamativa	4
Bunyaviridae (Hantavirus)				
Fiebre de Valle Rift	2-5 d- Agudo	<1	Exantema maculopapular Rubefacción facial.	3
Fiebre Crimea-Congo	3-12 d- Agudo	25-30	Erupción petequeal	4
Flaviviridae (Flavivirus)				
Fiebre Amarilla	3-6 d -Agudo	20-50	Ictericia	3
Fiebre dengue y FH por dengue (DEN 1 a 4)	3-15 d-Agudo	<1 (tratamiento)	Rubefacion cara y torso	3
Fiebre Kyasanur	3-8 d- Agudo	0.5-9	Erupcion vesicular o papula paladar	3
FH de Omsk	3-8 d- Agudo	0.5-10		3
Filoviridae (Marburgvirus) (Ebolavirus)				
FH Marburg o Ébola	3-16 d- Agudo	25-90	Erupción maculopapular de todo el cuerpo	4

3.2. Bunyaviridae (Crimea-Congo y Valle del Rift)

El virus FHCC produce una infección del endotelio vascular, provocando fragilidad capilar, estimulando la agregación/desagregación plaquetar y activación del complemento. En los casos de peor pronóstico se observa una marcada trombocitopenia. También es característica la presencia de CID.

El virus FHVR es hepatotropo, donde provoca daño por acción directa.

Las formas leves se caracterizan por un síndrome febril de tipo gripal. En un pequeño porcentaje de pacientes se presentan tres formas graves: 1) enfermedad ocular (<2 % casos) con lesiones retinianas, 2) meningoencefalitis (<1 %) con complicaciones neurológicas que normalmente dejan secuelas, o 3) fiebre hemorrágica (<1 %) con una afectación hepática grave y signos hemorrágicos, con una tasa de letalidad aproximadamente del 50 %.

3.3. Flaviviridae

Existen dos teorías para explicar la patogénesis de las fiebres hemorrágicas por dengue y el síndrome de shock por dengue. La más aceptada es la de la infección secundaria o la

hipótesis de la aceleración inmune, esta hipótesis establece que en una segunda infección por un serotipo diferente al que causó la primera infección se produciría una respuesta inmunitaria heteróloga frente al nuevo serotipo, debido a la respuesta inmunitaria de memoria. La presencia de anticuerpos no neutralizantes favorecería la entrada de las partículas virales, induciendo una mayor carga viral y fuerte activación de los linfocitos T de memoria, así como una elevada liberación de citoquinas que provocarían el aumento de permeabilidad vascular, característica principal del dengue hemorrágico. Solo el 3 % de las personas reinfectadas desarrolla FHD, por lo que se cree que otros factores relacionados con el hospedador podrían estar implicados, tales como: las infecciones crónicas (asma, diabetes, anemia falciforme, defectos de la coagulación/fibrinólisis), la raza, edad, intervalo entre infecciones secuenciales de los serotipos del VDEN.

La otra hipótesis asume que el virus cambia genéticamente como resultado de la presión selectiva, cuando estos se replican en humanos y mosquitos, dando como resultado cepas virales más virulentas. Esta teoría explicaría porque se dan cuadros hemorrágicos en primoinfecciones.

La fiebre clásica por dengue es principalmente una enfermedad de jóvenes y adultos, que se caracteriza por fiebre súbita (39–42 °C), que puede tardar entre 2-7 días, dolor retroorbital, náuseas y vómitos, debilidad y rash.

La fiebre hemorrágica por dengue afecta principalmente a niños menores de 15 años, se caracteriza por un inicio de fiebre y una variedad de signos y síntomas inespecíficos que la hacen difícil de diferenciar de la fiebre clásica. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes incluyen petequias, lesiones purpúricas y equimosis.

Las pérdidas masivas de líquido plasmático conducen al Síndrome de Shock por dengue.

El virus de la fiebre amarilla produce una acción directa sobre determinadas células endoteliales (hígado, riñón, etc.) o miocardio, ocasionando fallo renal o hepático que puede llevar a la muerte. En esta fase es frecuente la ictericia que da nombre a la enfermedad. El daño miocárdico contribuye a un peor pronóstico. La mitad de los pacientes que entran en la fase tóxica mueren en un plazo de 7 a 10 días.

3.4. Filoviridae

La patogénesis de los Filovirus parece deberse a la combinación del daño directo sobre los tejidos, la permeabilidad vascular mediada por citoquinas (IL-2, IL-10, INF- γ , TNF- α) y al desajuste de la respuesta inmunitaria. La desregulación de la cascada de coagulación también lleva a la CID.

Las fiebres hemorrágicas causadas por Ébola y Marburg se caracterizan por inicio súbito de fiebre, debilidad muscular, cefalea y dolor de garganta, seguido de vómitos, diarrea, rash, alteraciones de la función renal y hepática y en algunos casos (20 %), sangrado interno y externo.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Sospecha diagnóstica y diagnóstico diferencial

Ante la aparición de los síntomas descritos anteriormente tras un viaje reciente a un área endémica o con antecedentes de contacto con un enfermo, debe considerarse como un caso sospechoso de fiebre hemorrágica viral.

El diagnóstico diferencial debería incluir la malaria como principal causa, con la realización de extensiones de sangre y la detección de antígeno por inmunocromatografía, si es posible. Se debe excluir otras enfermedades como el sarampión, rubéola, gripe, tifus, rickettsias y principalmente leptospirosis y las hepatitis víricas (especialmente las fulminantes) en los casos de fiebre amarilla.

4.2. Datos de laboratorio

En las pruebas de laboratorio podemos observar leucopenia (excepto en la fiebre Lassa), aumento de hematocrito, trombocitopenia, anemia y aumento de aminotransferasas. Suele haber trastornos de la coagulación y en el análisis de orina se puede detectar proteinuria y hematuria.

4.3. Diagnóstico microbiológico

Debido a la potencial infectividad hay que tener especial cuidado (protección especial) en la obtención de las muestras, y estas deben etiquetarse adecuadamente, y el laboratorio que recibe las muestras debe ser avisado previamente. Deben ser enviadas para su inactivación y procesamiento a laboratorios con instalaciones adecuadas al nivel de bioseguridad correspondiente para cada virus. (Tabla 1)

En la fase temprana se pueden utilizar procedimientos directos como el cultivo viral, detección del genoma viral por reacción en cadena de la polimerasa-transcripción inversa (RT-PCR) y detección de antígeno. O posteriormente por procedimientos indirectos, mediante la detección de anticuerpos.

Para los procedimientos de biología molecular las mejores muestras son las de suero o plasma. El LCR es útil en casos de afectación neurológica por virus Lassa o presentación atípica de dengue. Los FHV son virus RNA por lo que para la realización de la PCR se requiere un paso previo de retrotranscripción. Hay versiones a un paso o dos pasos con una segunda sonda de PCR (PCR nested o anidada) que nos aporta una mayor sensibilidad y especificidad, pero aumenta el riesgo de contaminaciones. Con los procedimientos de PCR a tiempo real se obtiene una elevada sensibilidad y especificidad, nos permiten obtener los resultados de forma rápida e incluso cuantificar la carga viral permitiendo monitorizar el tratamiento.

Debido al corto periodo de viremia que presentan algunos virus como el DENV (5 días) es aconsejable realizar en paralelo serología.

Para el diagnóstico de infección aguda podemos utilizar la detección de inmunoglobulinas IgM o el aumento de cuatro veces el título de inmunoglobulinas G o la detección de antígeno mediante técnicas ELISA y/o inmunofluorescencia indirecta. Las limitaciones más importantes que presentan las serologías son los falsos positivos debidos a las reacciones cruzadas entre estos virus, así como con individuos vacunados de fiebre amarilla, encefalitis japonesa. La seroneutralización permite la identificación y caracterización serológica evitando las reacciones cruzadas, pero su laboriosidad, necesidad de laboratorios de nivel de bioseguridad adecuado para el cultivo y el tiempo necesario para obtener un resultado no reducen su utilidad para un diagnóstico rápido.

El cultivo viral nos aporta el diagnóstico definitivo, pero solo es útil en la fase de viremia. Hay que tener en cuenta que las presencias de anticuerpos frente al virus pueden interferir y que se requieren laboratorios de bioseguridad nivel 3 o 4. La mayoría de los virus pueden ser cultivados en líneas celulares Vero o mediante inoculación en animales de laboratorio (cobayas o ratones)

5. Profilaxis y tratamiento

Existe una vacuna de virus vivos atenuados para la fiebre amarilla (cepa 17D), eficaz y segura, por lo que se recomienda a partir de los 9 meses en zonas rurales de áreas endémicas, así como para viajeros, exceptuando menores de 6 meses, embarazadas e inmunodeprimidos. La vacuna ofrece una inmunidad efectiva en un 99 % de las personas vacunadas en un plazo de 30 días. Una sola dosis es suficiente para conferir inmunidad y protección de por vida.

Para virus Junín se ha estudiado en voluntarios una vacuna de virus vivos atenuados (Candid#1) con resultados prometedores.

Para los virus FHCC y FHVR se han desarrollado vacunas inactivadas, pero por el momento no se aplican masivamente en la población y tampoco están recomendadas para los viajeros.

Para aquellas FH que se transmiten a través de un vector, la mejor protección es el control vectorial, el uso de repelentes y ropa protectora.

En las FH que existe la posibilidad de transmisión persona-persona es muy importante el aislamiento de los casos sospechosos e instaurar medidas de control para limitar la diseminación.

En la mayoría de los casos el tratamiento posible es el de soporte (balance hidroelectrolítico, oxigenación, antibióticos para evitar sobreinfecciones, transfusiones, etc.). El tratamiento con ribavirina resulta útil para Arenavirus y Bunyavirus.

BIBLIOGRAFÍA

Cummins D. Arena viral haemorrhagic fever. *Blood Rev.* 1991;5:129-37.

Domingo-Carrasco, Gascón-Bustrenga. Dengue y otras fiebres hemorrágicas virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(10):615-26.

Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2003;57:61-87.

Hensley L, Jones S, Feldmann H, Jahrling P, Geisbert T. Ebola and Marburg viruses: pathogenesis and development of counter-measures. *Curr Mol Med* 2005;5(8):761-772.

Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):487-498.

Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001;1(1):11-20.

Solomon T. Viral haemorrhagic fever. En: Cook G, Zumla, A., editors. *Manson's tropical Diseases*. 21st ed. London: Elsevier Science; 2003;p. 773-93.

Whitehouse CA. Crimea-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004;64:145-60.

Enlaces de interés

- Organización Mundial de la salud: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/es/> y http://www.who.int/topics/haemorrhagic_fever_viral/en/ (04/05/2017)

- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. <http://cdc.gov/vhf/> (05/2017)

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4017-0 – Junio 2018 (recibido para publicación Junio 2017).