

DIAGNÒSTIC DE LES VIROSIS

A. RODRÍGUEZ I TORRES

Introducció

La freqüència extraordinària de les malalties víriques i el descens relatiu de les malalties bacterianes, que, a més, actualment hom domina millor, ha desvetllat un interès lògic per aconseguir el diagnòstic virològic.

En aquesta ponència *pretenem d'esquematitzar les possibilitats del diagnòstic virològic* a l'hospital. Atès el poc temps de què disposem, defugirem els detalls tècnics, que es poden trobar en els magnífics manuals existents. La nostra intenció és, contràriament, de precisar les bases del diagnòstic en Virologia tot assentant-ne les possibilitats i les limitacions i analitzant els avantatges i els inconvenients dels diversos sistemes.

En parlar del diagnòstic virològic *creiem* necessari *desmitificar* el tema, que per a molts resulta excessivament complicat i fora de l'abast de les nostres possibilitats hospitalàries, i alhora *no minimitzar* els problemes que planteja i que són indubtables. El diagnòstic en virologia no és tan inassequible com algú es pensa ni és tan fàcil de dur a terme com altres postulen.

Necessitat del diagnòstic virològic

El diagnòstic de laboratori de les virosis té diverses limitacions que convé de recordar:

- 1) No existint tractament específic, el diagnòstic etiològic no influeix el tractament.
- 2) És generalment tardà per la complexitat de les tècniques virològiques.
- 3) Sol ésser car, sobretot quan hom assaja l'aïllament.

Però davant aquestes limitacions és extremament útil i resulta imprescindible en un alt nivell assistencial, en particular en l'àmbit universitari. En tots els països occidentals el diagnòstic virològic ja és rutinari en els grans hospitals. Les raons d'aquesta necessitat són múltiples:

- 1) La majoria dels virus produeixen síndromes l'etiologia de les quals pot ésser múltiple, de la qual cosa es dedueix que el diagnòstic

etiològic no pot aconseguir-se sense l'estudi virològic. La documentació correcta de les històries exigeix aquesta mena de diagnòstic.

2) En determinades circumstàncies només el diagnòstic etiològic permet d'adoptar mesures preventives escaients. Pensem, per exemple, en el diagnòstic diferencial entre verola i varicella, en el diagnòstic de ràbia en un gos, o en el diagnòstic de rubèola en els familiars d'una embarassada.

3) En alguns casos, com en ésser isolat un nou mutant de virus gripal A, l'estudi sistemàtic pot rendir uns beneficis enormes des del punt de vista sanitari. La freqüència i la distribució de les infeccions pels diversos virus varia considerablement d'un país a l'altre. El diagnòstic virològic és indispensable per a conèixer aquestes peculiaritats geogràfiques. A Espanya, concretament, la nostra informació encara és molt fragmentària.

4) En el terreny de la investigació, l'estudi sistemàtic pot ésser transcendent si s'aïlla un agent desconegut. Existeixen, en efecte, tot de processos l'etiologia dels quals és desconeguda; p. e., del 30 % de totes les afecions respiratòries agudes, no se'n coneix l'agent responsable, que és, sens dubte, víric.

5) En el mateix terreny, el diagnòstic virològic pot aclarir molts punts encara obscurs, com és ara el determinisme de certes síndromes (pericarditis, encefalopaties, adenitis, etc.) o el paper de certs virus en determinats grups de població, p. e., els rinovirus en la població infantil.

6) Finalment, aquest diagnòstic pot aprofundir el coneixement de les correlacions clínico-etiològiques i permetrà, potser, temps a venir, un diagnòstic clínic avui inexistent.

Col·laboració entre la clínica i el laboratori

Sempre és desitjable l'estreta col·laboració entre el clínic i el microbiòleg, però en virologia aquesta col·laboració i el contacte constant són *absolutament imprescindibles*. Encara que es poden i s'han de donar unes normes de caràcter general per a la presa i el transport de les mostres i la interpretació dels resultats, els problemes virològics són complexos i la col·laboració permet d'obtenir els millors resultats amb els mitjans disponibles. El motiu fonamental que els resultats positius als laboratoris de virologia siguin netament inferiors als obtinguts en altres camps és substancialment l'oblit d'aquesta regla necessària.

No s'ha d'enviar al laboratori una petició que digui «virologia de tal producte patològic» o demanar el diagnòstic virològic d'una afecció en període tardà, després d'haver exhaurit els altres mètodes de diagnòstic. *El clínic s'ha de posar en relació amb el viròleg els primers dies de la malaltia perquè de la consideració de les dades clíniques es pugui deduir:* a) la selecció del producte patològic, b) el moment més oportú per a efectuar la presa de mostres, c) nombre de mostres i interval entre aquestes

mostres, d) les condicions de transport, i e) la selecció de les proves de laboratori més idònies; perquè només d'aquesta manera es poden obtenir resultats que, interpretats com cal, ens menin al diagnòstic de certesa.

Classificació dels virus responsables d'infeccions humanes

D'acord amb el seu àcid nucleic, tipus de simetria, nombre de capsòmers o diàmetre de l'helicoides de nucleoproteïna, lloc d'encapsidació i presència o absència de membranes d'embolcall, els virus responsables d'infeccions humanes es classifiquen en els 16 grups que es reflecteixen en el *quadre núm. 1*. Expressem en el quadre els agents principals amb llurs serotipus coneguts. Dins la família *Togaviridae* només s'enuncien alguns dels múltiples virus existents. En aquesta classificació no és inclòs el virus de la rubèola, provisionalment inclòs en els *Togavirus*, ni els virus de l'hepatitis, la natura dels quals es desconeix.

Mètodes de diagnòstic virològic

El diagnòstic virològic, com el bacteriològic, es pot obtenir demostrant directament l'agent causal en els productes patològics o procedint al seu aïllament (*mètodes directes*), o per reaccions serològiques (*mètodes indirectes*).

Els mètodes directes tenen sovint un valor diagnòstic absolut, és a dir, la demostració del virus indica malaltia produïda per aquest virus (verola, grip). En alguns casos, però, l'existència d'infeccions mudes resta valor a l'aïllament d'un virus; així, l'aïllament d'un virus ECHO de les deposicions d'un infant no significa necessàriament que el quadre causal sigui produït per aquest virus. En aquests casos, la interpretació final de l'estudi fet ha de tenir també en compte els resultats serològics.

Demostració del virus en els productes patològics

Dins els mètodes directes presenten un interès notable els que procuren demostrar el virus responsable en els productes patològics sense haver d'esperar els resultats de les llargues tècniques d'aïllament.

En el *quadre núm. 2* resumim els casos principals en què és possible aquest tipus de diagnòstic. Es basen fonamentalment en la demostració de cossos d'inclusió o cossos elementals per tincions simples, en l'ús de la microscopia electrònica, d'un gran valor en el diagnòstic diferencial ràpid entre verola i varicel·la, i en la reacció d'immunodifusió. Mereix un comentari especial la utilització de la immunofluorescència per al diagnòstic ràpid. Les grans esperances posades en aquesta tècnica no s'han complert. La quantitat de virus presents en els productes patològics és gene-

QUADRE NÚM. 1

Classificació dels principals virus responsables d'infeccions humanes (1973)

Família	Gènere	
VIRUS ARN		
PICORNAVIRUS	MYXOVIRUS	V. gripals A (A ₀ , A ₁ , A ₂), B i C
	PARAMYXOVIRUS	V. parainfluença 1, 2, 3 i 4
		V. respiratori sincicial
		V. de la parotiditis; v. del xarampió
	RHABDOVIRUS	V. ràbic
		V. Marburg
	CORONAVIRUS	Coronavirus humà
	ENTEROVIRUS	Poliovirus 1, 2 i 3
		V. Cocksackie A 1 a 24
		V. Cocksackie B 1 a 6
	V. ECHO 1 a 34	
RINOVIRUS	Rinovirus 1 a 90	
REOVIRUS	Reovirus 1, 2 i 3	
TOGAVIRUS	ARENAVIRUS	V. CML
	ALFAVIRUS	V. de les encefalitis equines
	FLAVOVIRUS	V. de la febre groga; V. del dengue
VIRUS ADN		
PAPOVAVIRUS	POXVIRUS	Vacuna; verola; alastrim; cowpox
		Orf virus; V. de la derm. pustular bovina
		V. del molluscum contagiosum
	HERPESVIRUS	Herpes simple 1 i 2
		Varicella - zona
		Citomegalovirus
		V. d'Epstein-Barr
	ADENOVIRUS	Adenovirus 1 a 33
	PAPILLOMAVIRUS	Papillomavirus humà
	POLIOMAVIRUS	
PARVOVIRUS	V. adenoassociats 1, 2, 3 i 4	

ralment escassa i la immunofluorescència no específica és prou important per a permetre resultats concloents en la majoria dels casos. Per això una tècnica que conjuga aquest mètode amb l'aïllament, consistent a inocular cultius cel·lulars i examinar-los precoçment per immunofluorescència, ha permès de millorar el resultat d'infeccions per virus gripals i virus RS.

QUADRE NÚM. 2

Diagnòstic directe per demostració del virus en els productes patològics

	<i>Cossos d'inclusió o c. elementals</i>	<i>Microscòpia electrònica</i>	<i>Immuno- fluorescència</i>	<i>Immuno- difusió</i>
Virus gripals A i B			+	
V. respiratori sincicial			+	
V. ràbic	+		+	
V. variòlic	+	+	+	+
V. hepatitis B				+ (1)

(1) Antigen Austràlia.

Aïllament

L'aïllament dels virus requereix cèl·lules vives que serveixin de substrat a llur multiplicació. Aquests sistemes cel·lulars són de tres menes: embrió de pollastre, cultius cel·lulars i inoculació d'animals d'experimentació. Cadascun d'aquests sistemes presenta una selectivitat especial per a uns virus determinats (quadre núm. 3).

L'embrió de pollastre inoculat per via amniòtica o allantoïdal és el mètode d'elecció per a l'aïllament dels virus gripals del tipus A i dels de la parotiditis. La inoculació en MCA és el millor procediment d'aïllament dels poxvirus.

La *inoculació* de ratolins és el mètode d'elecció per al diagnòstic de la ràbia i de la coriomeningitis. La inoculació de ratolins lactants és necessària per a l'aïllament de diversos tipus de virus Cocksackie.

La resta de les virosis importants i freqüents en patologia humana requereix la utilització de *cultius cel·lulars*. En ordre a les possibilitats d'aïllament de virus, aquests cultius cel·lulars poden ésser classificats en tres grups:

*Sistemes d'elecció per a aïllament dels virus responsables
d'infeccions humanes*

Virus	Embrió de pollastre	Cultius cel·lulars			Altres cèl·lules	Inoculació animal
		Cèl·lules primàries (1)	Cèl·lules diploides (2)	Cèl·lules continues (3)		
V. gripal A, B i C	Am - Al	+				
V. parainfluença 1, 2, 3 i 4		+				
V. respiratori sincicial				+		
V. de la paro- tiditis	Am	+				
V. del xarampió		+				
V. de la rubèola		+			RK13- CIRC	
V. ràbic						rata
Poliovirus		+		+		
Coxsackie A i B		+				rata lactant
V. ECHO		+	+			
Rinovirus		+	+			
Reovirus		+				
V. CML						rata
Poxvirus	MCA					
Herpes simple 1 i 2		+				
V. varicella-Zona			+			
Citomegalovirus			+			
Adenovirus				+		

(1) Ronyó de simi; embrionàries humanes. (2) Wi-38. (3) KB; He La; HEp-2.

Am = Inoculació amniòtica. Al = Inoculació allantoïdal. MCA = Inoculació en membra-
na corioallantoide.

1) *Cèl·lules tumorals contínues*. El manteniment d'aquestes cèl·lules epitelials, de tipus heteroploide, és el que menys requisits exigeix. Per això les cèl·lules KB, HeLa o HEp-2 són assequibles als laboratoris de virologia sense despeses excessives. Són imprescindibles per a l'aïllament d'adenovirus i virus respiratori sincicial i útils també per a poliovirus. Dissortadament, la seva sensibilitat al creixement d'altres virus és molt escassa.

2) *Cèl·lules embrionàries humanes de cariotipus diploide*. Aquestes cèl·lules, com la soca Wi-38, mantenen llur cariotipus diploide durant 50 passos i mantenen en part la sensibilitat de les cèl·lules originals. Requereixen un entreteniment més costós i s'han de conservar en congelació en nitrogen líquid. Resulten d'elecció en l'aïllament de V. de la varicella i atomegalovirus, i són superiors de vegades en l'aïllament d'alguns enterovirus i rinovirus.

3) *Cèl·lules primàries*. Les cèl·lules de ronyó de simi primàries, o, si hom en manca, les cèl·lules renals embrionàries humanes, continuen essent imprescindibles per a l'aïllament de la majoria dels virus humans, per als quals presenten la més àmplia sensibilitat. La utilització de cèl·lules embrionàries humanes obre àmplies possibilitats als laboratoris de virologia situats en hospitals amb Serveis d'Obstetrícia molt desenrotllats, i és d'ús creixent en els països occidentals.

Finalment, destaquem que alguns virus es desenrotllen més bé en altres línies cel·lulars contínues, com s'esdevé amb el virus de la rubèola en les RK-13 de ronyó d'hàmsster o CIRC de còrnia de conill; i que algunes de les línies contínues, com és ara les VERO de ronyó de cercopithecus, poden servir com a substitutes de les cèl·lules primàries dins certes limitacions.

Detecció del creixement víric

En l'embrió del pollastre el creixement dels virus en cavitat amniòtica o allantoide és detectat per reacció d'hemaglutinació en tractar-se de virus hemaglutinants.

En altres casos l'ACP no existeix o és inespecífica, però es demostra el fenomen de l'hemadsorció, la qual cosa ens indica el desenrotllament d'un myxovirus o d'un virus parainfluença.

Finalment, es pot esdevenir que la presència del virus només es pugui posar de manifest pel fenomen de la interferència que produeix impedint l'ACP d'un altre virus (V. de la rubèola).

Identificació del virus aïllat

És el problema més difícil de resoldre. Amb les dades d'orientació anteriors i les obtingudes a l'èter, al pH i a la calor, cal procedir a l'en-

frontament del virus aïllat amb sèrums de referència en reaccions de fixació de complement, d'inhibició de l'hemaglutinació, d'inhibició de l'hemadsorció o de neutralització. Tenint en compte la multiplicitat de tipus existents en diversos grups de virus, es comprèn que la identificació del tipus causal sigui de vegades extremament difícil (virus ECHO, rinovirus, adenovirus). Afortunadament, en altres casos el problema és més simple (virus gripals, v. parainfluença, v. respiratori sincicial).

Diagnòstic serològic

El diagnòstic serològic de les virosis es basa en la demostració d'anticossos en el sèrum dels malalts. Ara: la simple presència d'anticossos en el sèrum davant un virus determinat no suposa necessàriament que aquest virus sigui l'agent causal de la malaltia, sinó que en general només indica que el subjecte ha passat una infecció pel virus esmentat, sense que es pugui prejutjar si aquesta infecció és actual o passada, ja que la presència d'anticossos no proporciona cap dada sobre el temps en què es produí la infecció esmentada. Només en aquells casos que un anticòs determinat resta poc temps a la sang, la seva demostració amb títols significatius pot ésser traducció d'una infecció actual o recent.

En general, el diagnòstic serològic de les virosis es basa en la demostració d'un augment del títol d'anticossos en el curs de la malaltia. Per això, a diferència de les reaccions serològiques que s'utilitzen en el diagnòstic de les infeccions bacterianes, en virologia és fonamental d'obtenir dues mostres de sèrum del malalt, una durant els primers dies de la malaltia, quan encara no existeixen anticossos en el sèrum o es troben amb títol baix (sèrum precoç o en fase aguda), i una segona mostra durant el període d'estat o millor durant la convalescència, quan el títol d'anticossos és elevat (sèrum tardà o en fase de convalescència), i s'arriba al diagnòstic per la troballa d'un augment significatiu (superior o igual a 2 diluacions) del títol d'anticossos en la segona mostra.

La demostració d'anticossos en una sola mostra de sèrum té generalment poc valor diagnòstic. Però quan el sèrum obtingut durant la convalescència de la malaltia presenta un títol elevat ($-1/64$) d'anticossos que persisteixen durant poc temps a la sang, com certs anticossos fixadors del complement, hom pot admetre el resultat com una forta presumpció d'infecció actual o recent.

D'altra banda, l'estudi d'una sola mostra de sèrum en un grup de població pot furnir dades epidemiològiques d'un gran interès, sobretot per a conèixer el grau de difusió d'un virus en una zona, l'estat immunitari de la població en els diversos grups d'edat, abans i després de campanyes de vacunació, etc.

La reacció més útil en virologia és la reacció de fixació del complement, i s'utilitza amb alguna freqüència la reacció d'inhibició de l'hema-

glutinació com a tècnica auxiliar. La reacció de neutralització és poc emprada en el diagnòstic serològic per la seva gran complexitat (*Quadre núm. 4*).

QUADRE NÚM. 4

Diagnòstic serològic de les virosis

<i>Virus</i>	<i>RFC</i>	<i>RIH</i>	<i>RN</i>
V. gripal, A, B i C	++	+	
V. parainfluença 1, 2 i 3	++	+	
V. respiratori sincicial	++		
V. de la parotiditis	++	+	
V. del xarampió	+	++	
V. de la rubèola	+	++	
Poliovirus 1, 2 i 3	+		+
V. Coxsackie A i B			+
V. ECHO			+
V. CML	++		
Herpes simple	++		+
Citomegalovirus	++		
Adenovirus	++	+	
<i>Altres agents</i>			
C. burnetti	++		
C. ornithosis	++		
M. pneumoniae	++		

++ = Reacció habitual.

+ = Reacció utilitzada per a completar els resultats obtinguts amb altres mètodes de diagnòstic (aïllament o serològic).

Les reaccions serològiques, en particular la RFC, presenten una sèrie de característiques generals:

1) Són tècniques més simples i menys costoses que les d'aïllament, però requereixen una certa habilitat que només es pot adquirir per l'experiència.

2) Són tècniques d'execució més ràpida que els mètodes d'aïllament i tipat dels virus. Per això són preferides com a mètodes de diagnòstic de rutina, car permeten, a més de fer l'assaig de nombroses mostres en una sola sessió de laboratori.

3) Com que la majoria de virus no produeixen quadres específics, sinó síndromes, és a dir, quadres clínics que poden ésser produïts a més per altres virus, els mètodes serològics permeten de practicar reaccions en bateria enfront de tots els virus possibles causants de la síndrome i arribar al diagnòstic. Això s'esdevé en les infeccions respiratòries agudes que poden ésser produïdes pels virus de la grip, v. parainfluença, v. respiratori sincicial, adenovirus, enterovirus respiratoris, ornitosis, R. burnetti i, encara, per *Mycoplasma pneumoniae*.

4) En alguns casos l'aïllament d'un virus del malalt no indica necessàriament que sigui l'agent causal de la malaltia, car el virus pot persistir en l'organisme després de la malaltia, de vegades molt de temps, o bé produir infeccions abortives o subclíniques lligades a la persistència del virus a l'organisme. En aquests casos la pràctica de reaccions serològiques juntament amb les dades clíniques i epidemiològiques pot ajudar al diagnòstic de certesa.

Així mateix, les reaccions serològiques permeten de dilucidar l'etiologia en casos que l'aïllament de virus pot induir a error. Per exemple, en les infeccions paralítiques amb aïllament de les deposicions del malalt de v. echo o v. coxsackie, i en aquelles que se sospita la possible etiologia per poliovirus, que no s'ha pogut aïllar, l'ús dels mètodes serològics permet d'aclarir l'etiologia del procés.

Davant aquests avantatges, les reaccions serològiques presenten unes certes limitacions:

1) Dificultat en l'obtenció de dos sèrums, sobretot quan es tracta de quadres benignes i de curta durada.

2) Dificultat en el diagnòstic de tipus de virus causal, car, tot i que algunes reaccions serològiques són tipospecífiques (RFC amb antigen viral, RN), caldria efectuar la reacció davant tots els serotipus, la qual cosa resulta impossible en la pràctica corrent.

3) En alguns casos la virosi pot no provocar una resposta serològica adequada. S'esdevé sobretot en les infeccions de curta durada, en els infants de poca edat i per a certs antígens del virus.

Per això, per a establir el diagnòstic de certesa en una virosi, a més de les dades clíniques i epidemiològiques, que necessàriament constitueixen el punt de partida, cal valorar degudament les dades de laboratori, tant les fornides pels mètodes d'aïllament com per les tècniques serològiques, perquè de llur consideració conjunta s'arriba al diagnòstic de la malaltia.

Importància de la reacció de fixació del complement

La RFC és relativament poc usada en el diagnòstic de les malalties bacterianes i, en canvi, és utilitzada molt àmpliament en el diagnòstic de les malalties víriques. Això és degut a les raons següents:

1) És de tècnica simple i econòmica si es té en compte la complexitat extraordinària i el cost d'altres reaccions serològiques tals com la RN.

2) Els antígens poden ésser preparats pel mateix laboratori i es conserven durant força temps liofilitzats o congelats (-20° o -60°). Això n'ha permès la comercialització per laboratoris especialitzats.

3) En processos produïts per virus amb diversos tipus antigènics (grip A, adenovirosi) permet el diagnòstic de grup mitjançant els antígens solubles, sense necessitat d'assajar un antígen per a cada tipus.

4) Com que els anticossos FC són en general els d'aparició més precoç, llur demostració té el màxim valor diagnòstic, i en les condicions que habitualment permeten d'obtenir dos sèrums d'un mateix malalt (amb no gaires dies d'interval entre l'un i l'altre), és més probable la troballa d'un augment significatiu del títol.

5) Atesa la precocitat de desaparició d'aquests anticossos, els títols elevats en un sol sèrum (-64) constitueixen una forta presumpció diagnòstica d'infecció recent, excepte, potser, en les adenovirosis i els processos del grup ornitosislimfogranuloma. En algun cas particular, com és ara en la parotiditis, el diagnòstic pot ésser establert en un sol sèrum de la fase aguda per l'existència d'anticossos davant l'antígen soluble, i no davant l'antígen viral que apareix més tard i persisteix durant més temps.

6) Els antígens, solubles o virals, poden ésser inactivats i manipulats sense cap mena de risc pel personal laborant.

7) Hom pot emprar micromètodes com el sistema Microtiter, que es talvien reactius.

Davant els avantatges assenyalats, que justifiquen l'ús extensiu que hom fa actualment de la RFC en virologia, aquesta reacció exigeix un control rigorós dels diferents elements que hi intervenen i la utilització de sèrums adequats de referència positius i negatius. Els antígens han d'ésser molt sensibles i específics (desproveïts al màxim de fraccions de l'hoste en què foren preparats), i cal investigar paral·lelament, en els sèrums problema, la presència d'anticossos enfront de les fraccions esmentades. Per a això cal disposar d'antígens normals obtinguts a partir dels teixits en què foren preparats els antígens del virus (embrió de pollastre, teixits animals, cultius cel·lulars). Finalment, els antígens tenen sovint una capacitat no específica de fixar o inactivar el complement; aquest poder anti-complementari ha d'ésser eliminat o, en tot cas, perfectament precisat.

La reacció d'inhibició de l'hemaglutinació

En comparació amb altres tècniques serològiques (RN i RFC), la RIH és de tècnica simple. Però aquesta simplicitat és més aparent que real, car la dificultat rau en la supressió dels inhibidors inespecífics i en la interpretació dels resultats.

La RIH és d'un valor inapreciable en la identificació dels virus aïllats,

però la seva utilització en el diagnòstic serològic presenta limitacions importants:

1) És una reacció tipospecífica, cosa que obliga, en el cas de virus amb diversos serotipus, a multiplicar les reaccions. En el cas del virus gripal, la seva elevada especificitat exigeix l'ús de la mateixa variant de virus responsable del cas que s'investiga, car, no fent-ho així, hom corre el perill de greus errors en la interpretació dels resultats.

2) En tots els casos cal assegurar-se de la destrucció dels inhibidors inespecífics, la qual cosa no sempre s'aconsegueix.

3) Els anticossos IH apareixen generalment tard, i això la fa menys útil que la RFC per al diagnòstic.

Davant aquests inconvenients, la RIH detecta generalment anticossos que, bé que apareixen tardanament, persisteixen durant molt de temps, cosa que explica que una de les seves aplicacions més esteses siguin justament els estudis epidemiològics.

La RIH és actualment el mètode serològic d'elecció per al diagnòstic del xarampió i de la rubèola, i ocupa un lloc important, bé que no pas preferent, en el diagnòstic de la grip i de les infeccions per v. parainfluença.

El diagnòstic virològic a l'hospital

D'acord amb tot això que hem dit, és indubtable que el diagnòstic virològic a l'hospital és possible i destijable. Creiem que els laboratoris de virologia han d'estructurar-se en tres nivells coordinats entre ells.

Laboratori tipus A: Hauria d'existir en tots els hospitals ben dotats. Ha de comptar amb persones, instal·lacions i material per a realitzar:

- 1) Presa de mostres en degudes condicions per a l'aïllament i tramesa d'aquestes al laboratori tipus B.
- 2) Serologia per RFC.
- 3) Aïllament i identificació de virus gripals, en embrió de pollastre. Eventualment, aïllament de poxvirus.

Laboratori Tipus B: Ha de tenir un àmbit d'actuació regional i estar dotat dels mitjans necessaris per al manteniment de cultius cel·lulars continus, diploides i primaris. Amb això i les instal·lacions restants, material i personal adequat ha d'estar capacitat per a dur a terme les missions del laboratori A i a més:

- 1) Aïllament de tot tipus de virus.
- 2) Identificació de tots els que no presentin una especial complexitat (com és ara rinovirus, enterovirus no pòlio, etc.).

Laboratori tipus C: Representa el complet Institut de Virologia, capacitat per a les tècniques més fines i complexes.