



INFECCIÓN POR EL VIRUS PANDÉMICO (H1N1) 2009

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Septiembre 2009

INFECCIÓN POR EL VIRUS PANDÉMICO (H1N1) 2009

PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Aprobado por la CSP con fecha 09.09.09

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico virológico de la gripe responde fundamentalmente a dos objetivos. Uno de ellos es el conocimiento de los virus que infectan al hombre (o en su caso a los animales) para entender su comportamiento epidemiológico y su evolución a lo largo de los brotes estacionales, o bien como en la situación actual, en el desarrollo y progresión de las pandemias. Este objetivo tiene una función eminentemente de Salud Pública, enfocado al conocimiento de las tendencias de la enfermedad y de la infección, y permite preparar y llevar a cabo las medidas necesarias de control.

En ese contexto, durante los últimos años se ha desarrollado en España la Red de Laboratorios de Gripe (RELEG), que forma parte del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE). La misión de la RELEG es vigilar los virus circulantes mediante su detección y caracterización. Esto se lleva a cabo en colaboración con la Red de Médicos Centinelas, que cubre a un 2% de la población española. Esos médicos vigilan la infección gripal en todo el territorio nacional desde los centros de Atención Primaria, identifican a los pacientes a los que tomar muestras, y envían las muestras a su Laboratorio de Referencia autonómico de la RELEG para su estudio. El sistema permite, por tanto, monitorizar las características de los virus gripales que circulan en la comunidad.

El otro objetivo del diagnóstico de laboratorio de la gripe es el de contribuir a la toma de decisiones clínicas en determinados pacientes. Se realiza fundamentalmente en los hospitales, como soporte a la asistencia que lleva a cabo el sistema sanitario.

El presente protocolo es la 3ª versión de un Protocolo que se puso en marcha a primeros de mayo de 2009 para diagnosticar los casos de infección por el nuevo virus A(H1N1) de origen porcino. En esta nueva versión, se ha eliminado la toma de heces, que se había incorporado en la 2ª versión a causa del relativamente alto porcentaje de diarreas encontrado. También se ha eliminado la indicación de que los casos deban ser confirmados en el Centro Nacional de Microbiología del ISCIII (CNM), misión que pasó a los laboratorios de la RELEG cuando el CNM pasó a desempeñar en exclusiva su labor de laboratorio de referencia nacional en otros aspectos actualmente más necesarios. Este protocolo se revisará cuando así lo aconsejen las actualizaciones de otros protocolos de vigilancia y actuación en determinados aspectos de la pandemia, o bien cuando se produzcan avances relevantes en las técnicas de diagnóstico disponibles.

OBJETIVOS DEL DIAGNÓSTICO

En el momento de la pandemia en que nos encontramos actualmente, se ha demostrado claramente la circulación comunitaria del virus en España y en otros países de nuestro entorno. Por ello, y tal como recomiendan la OMS y el ECDC, los objetivos del diagnóstico virológico han cambiado, y se concretan en las líneas de vigilancia y en las necesidades asistenciales recogidas en los siguientes puntos:

- Determinar si la actividad aumenta o disminuye, identificando rápidamente los cambios epidemiológicos de la enfermedad (realizada por el SVGE), mediante la identificación de un porcentaje de los casos y de los brotes.
- Diagnosticar los casos graves y los que muestren condiciones previas de riesgo (mujeres embarazadas, pacientes inmunodeprimidos, etc), para ayudar a evaluar la gravedad de la enfermedad a nivel nacional
- Identificar los cambios genéticos, antigénicos o funcionales que puedan emerger en el virus (por ejemplo, en su sensibilidad a los fármacos antivirales).
- Servir de base a la información que se genera sobre el funcionamiento del sistema de atención de salud, para garantizar su continuidad y la rápida aplicación de los ajustes que sean necesarios.

CRITERIOS DE LABORATORIO

° Muestras adecuadas para el diagnóstico de los casos

Las muestras de secreciones respiratorias continúan considerándose las adecuadas para el diagnóstico del nuevo virus A(H1N1) pandémico. Fundamentalmente, las del tracto respiratorio superior: frotis nasofaríngeo, frotis faríngeo, frotis nasal, y aspirado o lavado nasal o nasofaríngeo.

Los aspirados nasofaríngeos y lavados nasales son las mejores muestras para el cultivo del virus o para PCR, pero su recogida es difícil y resulta desagradable para el paciente. Una alternativa aceptable es recoger un frotis nasofaríngeo, o bien uno nasal y otro orofaríngeo recogidos en un mismo vial con medio de transporte de virus (MTV). Si existe indicación clínica, se pueden enviar otras muestras, como: aspirado transtraqueal, lavado broncoalveolar, biopsia de pulmón o tejido de necropsia.

° La **toma de las muestras** más frecuentes (secreciones del tracto respiratorio superior) se describe con detalle en el **Anexo 1**.

° Las **normas para el transporte y conservación de las muestras** se describen en el **Anexo 2**.

° Definición de caso **CONFIRMADO** de enfermedad gripal por el nuevo virus de la gripe A (H1N1).

Se basa en criterios de laboratorio: *aquellos casos en que al menos una de las siguientes pruebas haya resultado positiva:*

- *Demostración de la presencia del virus pandémico A (H1N1) en la muestra clínica por detección de sus componentes mediante RT- PCR*
- *Cultivo del virus, seguido de su identificación por otra técnica como (H1N1) pandémico.*
- *Aumento de 4 veces en el título de anticuerpos neutralizantes frente al virus pandémico A/H1N1. Este criterio supone la necesidad de tomar y ensayar en paralelo una muestra de suero de la fase aguda y otra de la fase convaleciente de la enfermedad.*

° **Consideraciones sobre la elección de las pruebas de diagnóstico a utilizar**

Las diversas pruebas de laboratorio existentes actualmente difieren en sensibilidad, especificidad, reproducibilidad, dificultad de realización, tiempo necesario para la obtención de resultados y capacidad de diferenciar entre tipos y subtipos de virus gripales.

En el **Anexo 3** se presenta una descripción muy breve de las características prácticas más importantes para la toma de decisiones, realizada en la RELEG al desarrollar estos protocolos de diagnóstico

- Entre las técnicas disponibles se elegirán las más fiables y eficaces para alcanzar los objetivos propuestos (fundamentalmente RT-PCR y cultivo). Se deben primar esos métodos sobre cualquier otros, aparentemente más sencillo como son algunas de las técnicas de detección de antígenos, que no alcancen la suficiente sensibilidad, especificidad o reproducibilidad como para ayudar a resolver las situaciones específicas del diagnóstico.

- Sea cual sea el impacto que finalmente alcance la difusión del virus en nuestro medio, el número de diagnósticos a realizar debe ajustarse al cumplimiento de los objetivos de forma racional, con el fin de evitar gastos cuantiosos e innecesarios de reactivos y de personal, que de otro modo se producirían.

° **Criterios a utilizar para interpretar los resultados del diagnóstico**

Ver **Anexo 4**, donde se describen las técnicas consensuadas para utilizar en la RELEG y los criterios para considerar casos positivos, negativos o con infecciones dobles. También se define el papel del CNM como coordinador de la RELEG y Laboratorio de Referencia Nacional en esta fase de la pandemia.

ANEXO 1. NORMAS PARA LA TOMA DE MUESTRAS

- **Los hisopos o escobillones para la toma deben cumplir una serie de requisitos**
 - Emplear hisopos de material sintético (ej: Dacron, eSWAB®).
 - NO utilizar: Escobillones con vástago de madera
Hisopos de alginato cálcico
 - Introducir el hisopo, tras la toma, en un tubo con medio de transporte para virus (MTV) para su transporte y conservación. Es preferible el medio líquido al gelificado. El tubo debe tener tapón de rosca para evitar vertidos.
- **Toma de muestras respiratorias para la confirmación virológica de casos de gripe.**

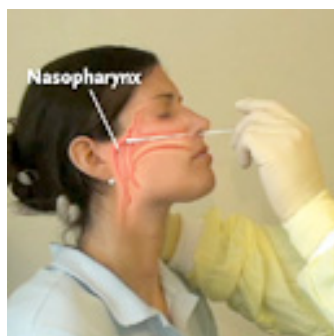
Se detalla el modo de recoger las muestras del tracto respiratorio superior:

Toma de frotis faríngeo:

- Se realizará un escobillado de la faringe frotando a nivel de las amígdalas, recogiendo células de descamación de la mucosa faríngea. No se debe recoger moco o saliva, ya que podrían contaminar la muestra.
- Introducir la torunda en el medio MTV, cortando el bastón del hisopo para cerrar bien el tubo

Toma de frotis nasofaríngeo:

- Se utilizará un hisopo para nasofaringe (más fino y flexible) que se deslizará suavemente por la base de la cavidad nasal de forma paralela al suelo de la fosa, hasta tocar la pared posterior de la nasofaringe.
- Al tocar la pared posterior de la nasofaringe, se realizarán unos ligeros movimientos de rotación y se retirará la torunda.
- Introducir la torunda en el medio MTV, cortando el bastón del hisopo para cerrar bien el tubo



Toma de un frotis nasofaríngeo. Tomada de:

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMe0903992/DC1>

Para la toma de dos frotis, uno nasal y otro faríngeo se procederá de la siguiente forma:

- Frotis nasal: introducir la torunda estéril en la fosa nasal, de forma paralela al paladar, dejar unos segundos y retirar lentamente con movimientos de rotación. Utilizar la misma torunda para las dos fosas nasales.
- Frotis faríngeo: proceder como se describe anteriormente.
- introducir ambas torundas en el medio MTV, cortando el bastón del hisopo para cerrar bien el tubo.

A modo de referencia se indica el material suministrado en algunas redes centinela:

-Copan: Copan UTM, cat:302C. Incluye torunda. Observaciones: *Este medio según indicaciones del fabricante, se puede almacenar previo a su uso a temperatura ambiente, y puede preservar la muestra hasta 48 h sin refrigerar.*

-Becton Dickinson: cat:220220. No incluye Torunda

-Vircell: cat:MTV001. Incluye Torunda

-Bio Merieux: (Biomedics-viral Pack): cat:180100. Incluye Torunda. Observaciones: *Tubo de cristal.*

ANEXO 2. NORMAS PARA EL TRANSPORTE DE MUESTRAS

Mantener las muestras en nevera (4°C) hasta su envío al laboratorio. Siempre que sea posible, y especialmente durante el verano, se procurará mantenerlas a 4°C durante el transporte, utilizando acumuladores de frío. Desde la toma de muestra hasta el procesamiento en el laboratorio no deben pasar más de 48-72 horas. Para demoras superiores, se deben congelar las muestras a -80°C o menos y mantener la congelación durante el transporte.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que las tres partes implicadas en el transporte (remitente, destinatario y empresa de transporte) establezcan anticipadamente una adecuada coordinación, para asegurar que el material sea transportado de forma segura, en los embalajes adecuados, y que llegue a su destino oportunamente y en buenas condiciones.

Clasificación del envío: Antes de proceder al transporte, es necesario clasificar el material. En la actualidad, tanto **las muestras clínicas para detección del Nuevo virus de la gripe A/H1N1, como el virus cultivado, se consideran incluidos en la categoría B (UN 3373).**

Tipo de embalaje: se deberá utilizar el sistema triple básico, compuesto por los tres niveles de contención recomendados por la OMS. (Este embalaje es el mismo para remitir sustancias infecciosas contenidas en la categoría A (UN 2814) como las de categoría B (UN 3373).

- **Recipiente primario:** contiene la muestra clínica y debe ser estanco, a prueba de filtraciones y estar bien etiquetado. Este recipiente se envuelve en material absorbente para retener todo el fluido en caso de ruptura.
- **Embalaje/envase secundario:** un segundo recipiente estanco, a prueba de filtraciones, que encierra y protege al primario. Debe ser irrompible, con tapa de cierre hermético y puede ir también envuelto en material absorbente. **Los formularios de datos, historia clínica etc. deben estar en el exterior** de este recipiente.
- **Embalaje/envase exterior:** Los embalajes/envases secundarios se colocan en embalajes/envases exteriores de expedición con un material amortiguador adecuado. Los embalajes exteriores protegen el contenido de los elementos exteriores, como daños físicos, mientras el bulto se encuentra en tránsito. Ninguna de las caras del embalaje/envase exterior tendrá dimensiones inferiores a 10x10 cm. Cada embalaje/envase preparado para su expedición deberá estar correctamente marcado y etiquetado e ir acompañado de una copia del **FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE CASO** debidamente cumplimentado.

Figura 1. Ejemplo de sistema de embalaje triple para el embalaje y etiquetado de sustancias infecciosas de categoría A (por cortesía de la IATA, Montreal, Canadá)

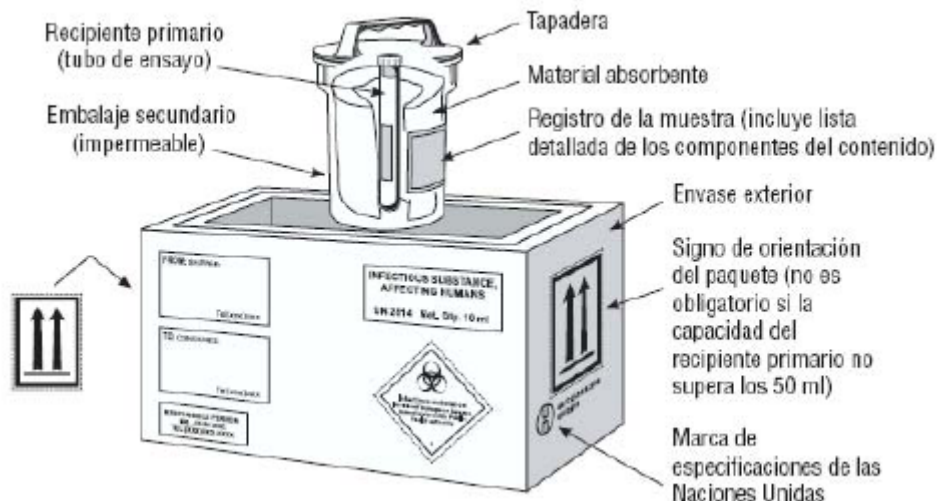
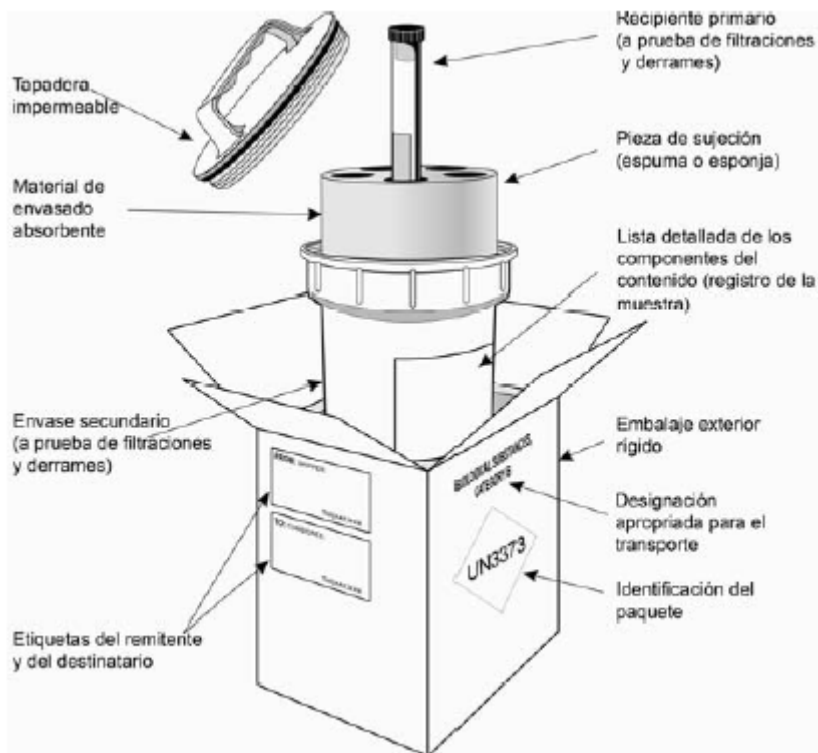


Figura 2. Ejemplo de sistema de embalaje/ensado triple para el embalaje y etiquetado de sustancias infecciosas de categoría B (por cortesía de la IATA, Montreal, Canadá)



Fuente: Guía de las OMS sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas. 2009-2010.

Son válidas para transporte de muestras, todas aquellas empresas que cumplan con la normativa recomendada por la OMS (Guía sobre la reglamentación del transporte de sustancias infecciosas 2009-2010)

ANEXO 3. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

RT-PCR en formato “Tiempo Real”. Es la técnica actualmente recomendada para la confirmación del virus A H1N1 pandémico. La estructura del método recomendado por los CDC permite un buen control de los resultados. Se detecta específicamente el nuevo virus (confirmado por el (+) en gripe A); o bien la presencia de otros subtipos de gripe A (como es el caso de H1N1 y H3N2 estacionales), que habría que identificar posteriormente con otra técnica; los resultados negativos permiten descartar la presencia de virus A, con un alto grado de fiabilidad (hasta en más del 98% de los casos) siempre que se cumplan los requisitos especificados en toma y envío de muestras. Distintas firmas han desarrollado o están desarrollando RT-PCR, reproduciendo un esquema parecido. También los laboratorios individuales están desarrollando sus propias técnicas, que pueden ser muy útiles pero necesitan una exhaustiva evaluación. El desarrollo de RT-PCRs.TR tiene la ventaja de la mayor rapidez sobre la PCR convencional.

El tiempo de realización es de aproximadamente 3 h. contando con la extracción.

Aislamiento del virus en cultivo. Es una buena técnica, pero tiene algunos inconvenientes, como que necesita varios días, es difícilmente reproducible y el efecto citopático debe ser confirmado por una segunda técnica que permita identificar el virus. Por otra parte, un resultado negativo no excluye la presencia del virus.

Pruebas para detección de antígenos virales:

° **Inmunofluorescencia.** Su sensibilidad depende en gran medida de la calidad de la muestra, su estado de conservación y la experiencia en la lectura. Su especificidad es generalmente alta. La rentabilidad disminuye en gran medida en muestras tomadas con escobillón. Permite identificar las infecciones por virus A y B. Es muy difícil llegar a diferenciar subtipos y es imposible diferenciar el virus H1N1 pandémico del estacional. Por tanto, **un resultado negativo no debe tomarse como definitivo.**

Tiempo de realización: 1-2 horas.

° **Inmunocromatografía, inmunoópticas o EIA de membrana.** Se necesitan 15-30 minutos para la obtención de resultados. Hay formatos muy diversos en cuanto a su capacidad de diferenciación entre virus A y B; virus A+B; detección solo de virus A. Por el momento, ninguno permite diferenciar subtipos. Su sensibilidad, comparada con la RT-PCR o el cultivo, es, en general, media para los subtipos estacionales y baja o muy baja para el A (H1N1) pandémico (alrededor de 50% e incluso menor). Son pruebas que dependen mucho de diversos factores, como la calidad y el tipo de muestra, la edad del paciente etc.. La sensibilidad es baja también para la detección de virus B. Su rentabilidad disminuye en gran medida en muestras tomadas con escobillón. La especificidad es generalmente alta. Como conclusión, la rapidez de sus resultados las harían muy útiles en la práctica, pero **por su baja sensibilidad, un resultado negativo no es concluyente para la toma de decisiones clínicas.** Ver CDC:

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5830a2.htm?s_cid=mm5830a2_e

Tiempo de realización: 15-30 minutos.

Pruebas serológicas. Se trata de determinar seroconversiones o seroincrementos frente al virus pandémico A/H1N1. Supone la necesidad de tomar y ensayar en paralelo dos muestras de suero, una en la fase aguda de la enfermedad y otra en la fase convalescente (separadas, si es posible, 2 ó 3 semanas), realizando la determinación en paralelo. Puede ayudar a establecer el diagnóstico retrospectivo de la infección para estudios epidemiológicos y de investigación, pero raramente se utiliza para diagnosticar casos individuales. Este tipo de estudios serológicos no se hace, en general, en los laboratorios clínicos. En la pandemia actual, probablemente será difícil interpretar las reacciones cruzadas que puedan producirse entre el virus pandémico y el H1N1 estacional que circulaba desde años atrás.

ANEXO 4. CRITERIOS PARA LA INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE DIAGNÓSTICO

Criterios para el diagnóstico de los casos de infección por virus pandémico A (H1N1) estudiados por la RELEG.

La técnica básica empleada en los laboratorios de la RELEG es la RT-PCR a “Tiempo Real”, comercializada a partir de la desarrollada por el CDC, por su probado buen funcionamiento y por incluir controles para la interpretación de los resultados. Los laboratorios pueden utilizar además otros ensayos si los consideran de utilidad. Con el fin de mantener unos niveles elevados y homogéneos de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico entre los laboratorios de la RELEG, estos enviarán al CNM:

- a) Los casos que consideren necesarios para la comprobación de resultados.
- b) Como ayuda en la evaluación de la metodología utilizada
- c) Cuando se encuentren discrepancias entre los resultados obtenidos.
- d) Además, enviarán al menos un 20% de los casos positivos graves que les lleguen para diagnóstico, por su especial importancia.

Las CCAAs con laboratorios en desarrollo recibirán el apoyo del CNM, bien como entrenamiento de sus técnicos, bien como ayuda en el diagnóstico de los casos, hasta que su metodología de diagnóstico se haya evaluado suficientemente.

Si en los laboratorios, aparte de virus gripe AH1N1 pandémico, se investigan otros virus respiratorios, ante un resultado positivo o negativo para el primero hay que considerar que:

- Si hay un resultado de “RT-PCR (+) para virus gripe A (H1N1) pandémico y para gripe B”, puede tratarse de una infección doble por gripe B y A (H1N1) pandémico., especialmente en jóvenes.
- Si hay un resultado: “Gripe A (+); gripe A (H1N) pandémico (-)”, debe subtiparse, asegurándose que es gripe A (H1N1) o A (H3N2) estacionales.
- Si hay presencia de otros virus respiratorios (ej: rinovirus, adenovirus, VRS, etc.), el resultado no descarta que pueda haber también una infección por gripe A (H1N1) pandémico., especialmente en jóvenes.

ANEXO 5. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DE LA RELEG

El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España posee una estructura basada en Redes de Médicos Centinelas que diagnostican clínicamente casos que presentan cuadros gripales, tomando muestras de algunos pacientes para su estudio virológico, que se lleva a cabo el la RELEG. Los Servicios de Epidemiología de la CCAA analizan e interpretan en conjunto los datos clínicos y epidemiológicos, coordinados por el Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII.

La RELEG consiste en una red de Laboratorios de Referencia autonómicos, uno por cada CCAA, que realizan la detección y caracterización de los virus gripales de los casos seleccionados para el estudio virológico. La RELEG está coordinada por Centro Nacional de Microbiología del ISCIII y tres de sus laboratorios son Centros de Gripe de la OMS.

En la situación actual, sobre todo en las Comunidades Autónomas de mayor tamaño, puede hacerse necesario que cada laboratorio de la RELEG tenga otros laboratorios Asociados, o incluso coordinar a su vez una Red de Laboratorios Autonómica con relación funcional similar a la actualmente existente entre los laboratorios de la RELEG respecto al laboratorio del CNM.

Tabla 1. CCAA e Instituciones integrantes del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

Andalucía	Laboratorio del Hospital Virgen de las Nieves de Granada Red de médicos centinela de Andalucía Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía
Aragón	Laboratorio del Hospital Miguel Servet de Zaragoza Red de médicos centinela de Aragón Servicio de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Aragón
Asturias	Laboratorio del Hospital N ^o Sr ^a de Covadonga de Oviedo (Hospital Central de Asturias) Red de médicos centinela de Asturias Dir. Gral de Salud Pública y Planificación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Asturias
Baleares	Laboratorio del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca Red de médicos centinela de Baleares Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Baleares
Canarias	Laboratorio del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas Red de médicos centinela de Canarias Sección de Epidemiología. Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Canarias
Cantabria	Laboratorio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander Red de médicos centinela de Cantabria Sección de Epidemiología. Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Cantabria
Castilla La Mancha	Laboratorio del Hospital del Toledo / (CNM, Majadahonda, Madrid) Red de médicos centinela de Castilla La Mancha Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha
Castilla y León	Laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Centro Nacional de Gripe de OMS) Red de médicos centinela de Castilla y León Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad de Castilla y León
Cataluña	Red de médicos centinela de Cataluña Laboratorio del Hospital Clínico de Barcelona (Centro Nacional de Gripe de OMS) Servicio de Vigilancia Epidemiológica. DGSP. Departament de Salut. Generalitat Catalunya
Comunitat Valenciana	Red de laboratorios Coordinados por Instituto Valenciano de Microbiología Red centinela sanitaria de la Comunitat Valenciana Àrea d'Epidemiologia. Conselleria de Sanitat. Comunitat Valenciana
Extremadura	Laboratorio del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres Red de médicos centinela de Extremadura Servicio de Epidemiología. Consejería de Bienestar Social. Junta de Extremadura
Galicia	Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y Ourense Dirección Xeral Saúde Pública de Galicia
Madrid	Red de laboratorios Coordinados por el Laboratorio del Hospital Ramón y Cajal de Madrid Red de médicos centinela de Madrid <i>Dirección General de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid</i>
Murcia	Laboratorio del Hospital Virgen de Arrixaca (Murcia) Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia
Navarra	Laboratorio de Microbiología de la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona) Red de médicos centinela de Navarra Sección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles. Instituto de Salud Pública de Navarra
País Vasco	Laboratorio de Microbiología. Hospital Donostia (País Vasco) Red de médicos centinela del País Vasco Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Consejería de Sanidad del País vasco
La Rioja	Laboratorio del Hospital de la Rioja de Logroño Red de médicos centinela de La Rioja Servicio de Epidemiología. Subdirección de Salud Pública de La Rioja
Ceuta	Laboratorio de Microbiología del Hospital de INGESA (Ceuta) / (CNM, Majadahonda, Madrid) Red de médicos centinela de Ceuta Sección de Vigilancia Epidemiológica. Consejería de Sanidad y Bienestar Social de Ceuta
Melilla	Laboratorio de Microbiología del Hospital de INGESA (Ceuta) / (CNM, Majadahonda, Madrid) Servicio de epidemiología de la Consejería de Bienestar Social y Sanidad de Melilla.
Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII	Área de Vigilancia de la Salud Pública del CNE (Madrid)
Centro Nacional de Microbiología, ISCIII	Área de Virología del CNM, Majadahonda, Madrid (Centro Nacional de Gripe de la OMS)
Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior, MSPS	Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

