

# BROTE DE TOSFERINA, MUNICIPIO DE SINCELEJO, DEPARTAMENTO DE SUCRE, COLOMBIA, 2008

Carlos Villareal\*  
David Buelvas\*\*  
Lina Morón\*\*\*  
Esperanza Gómez\*\*\*\*  
Orlando Castillo\*\*\*\*

## Resumen

**Antecedentes:** la tosferina es una enfermedad respiratoria aguda de una alta transmisibilidad sobre todo en ámbitos intrafamiliares o intradomiciliarios. En febrero de 2008, fue informado un brote de tosferina con casos confirmados por nexo epidemiológico, algunos de los cuales no presentaban vacunación certificada y se carecía de claridad sobre sus características clínico-epidemiológicas para determinar el comportamiento de la enfermedad.

**Materiales y Métodos:** estudio descriptivo de corte transversal. Se estableció la definición de caso confirmado por laboratorio y confirmado por nexo epidemiológico; además, se realizó búsqueda activa comunitaria e institucional, barrido de vacunación y monitoreo rápido de coberturas de vacunación y establecimiento de medidas químio-profilácticas.

**Resultados:** se confirmó un caso por laboratorio y 4 por nexo epidemiológico. Período de incubación =16,2 días; tasa de ataque total para las dos viviendas implicadas 33% (5/15). De las 52 casas visitadas, 42 fueron efectivas, no se presentó ausentismo de niños en las instituciones visitadas y se evidenció 100% de cobertura para DPT. De 24170 registros revisados, 3227 tenían diagnóstico compatible, 17 fueron clasificados como probables de tosferina, 7 investigados.

**Conclusiones:** existen dificultades en la captación de casos de tosferina, subnotificación al SIVIGILA y dificultades en el diagnóstico por laboratorio para el aislamiento de la bacteria; se hace necesario reforzar la vigilancia del evento por parte de todas instituciones de salud y fortalecer la capacidad del laboratorio de salud pública.

**Palabras clave:** tosferina, intradomiciliarios, intrafamiliares, nexo epidemiológico, químio-profilácticas.

\* Secretaría de Salud Municipal, Sincelejo,

\*\* DASALUD, Sucre

\*\*\* Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

\*\*\*\* Programa de entrenamiento en epidemiología de campo: Servicio de Epidemiología Aplicada, Residente Cohorte 2006-2008, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C.; Colombia

# WHOOPING COUGH OUTBREAK IN THE TOWN IN SINCELEJO, COLOMBIA, 2008

## Abstract

**Antecedents:** whooping cough is an acute respiratory disease that is highly contagious, particularly within confined areas such as family units or shared domestic spaces. In February 2008 an outbreak of whooping cough was reported and cases of the respiratory illness corroborated by epidemiological analysis. Of these cases a certain number had not received a certified vaccine, in addition to which they lacked the sufficient clinical and epidemiological detail to determine the nature of the illness.

**Methods:** a field study of a cross section of the population was undertaken. The nature of the case was confirmed in the laboratory and by epidemiological analysis. At the same time an eradication plan was implemented at an institutional and national level, a policy of mass vaccination was instigated and a process for monitoring the coverage of the vaccinations across the population was rapidly introduced. Chemical prophylactic antidotes were also introduced.

**Results:** one case was confirmed by the laboratory and 4 by epidemiological analysis. The incubation period was established at  $\approx 16.2$  days; the total households affected was 33% (5/15). Of the 52 houses visited 42 were declared safe, there was no sign of child absenteeism in the institutions visited and 100% coverage was recorded across the state. Of the 24170 cases that were registered and attended to, 3227 had compatible diagnoses, 17 were marked as likely cases of whooping cough and 7 were followed up in investigation.

**Conclusions:** there are difficulties in detecting cases of whooping cough and not enough incidents are reported to SIVIGILA, laboratory diagnosis, which could isolate the bacteria is problematic. It is indispensable that all health institutions raise awareness of the condition and that the resources of the public health laboratories be improved.

**Keywords:** whooping cough, family unit, shared domestic spaces, epidemiological analysis, chemical prophylactics.

# SURTO DE COQUELUCHE NO MUNICÍPIO DE SINCELEJO, DEPARTAMENTO DE SUCRE, COLOMBIA, 2008.

## Resumo

**Antecedentes:** a coqueluche é uma enfermidade respiratória aguda, de alta transmissibilidade, sobretudo em ambientes familiares ou de vizinhança. Em fevereiro de 2008, informou-se de um surto de coqueluche com casos confirmados por nexo epidemiológico, alguns dos quais não apresentavam vacinação certificada e não havia clareza sobre suas características clínico-epidemiológicas, para determinar o comportamento da doença.

**Materiais e Métodos:** estudo descritivo de corte transversal estabeleceu a definição de caso confirmado por laboratório de seu nexo epidemiológico Também houve procura ativa comunitária e institucional, período e cobertura da vacinação, além de medidas químico-profiláticas!

**Resultados:** confirmou-se um caso por laboratório e quatro por nexo epidemiológico. Período de incubação =16,2 dias; taxa de ataque total para as duas residências implicadas 33% (5/15). Das 52 casas visitadas, 42 foram efetivas, não se apresentou ausências de crianças nas instituições visitadas e evidenciou-se 100% de cobertura para DPT. De 24 170 registros revisados, 3 227 tinham diagnóstico compatível, 17 foram classificados como prováveis de coqueluche, 7 pesquisados.

**Conclusões:** existem dificuldades na captação de casos de coqueluche, sub-notificação ao SIVIGILA e dificuldades no diagnóstico por laboratório para o isolamento da bactéria. É necessário reforçar a vigilância do evento por parte de todas as instituições de saúde e fortalecer a capacidade do laboratório de saúde pública.

**Palavras chave:** Coqueluche, intervizinhança, interfamiliares, nexo epidemiológico, químico-profiláticas.

Fecha de recibo: Junio/08

Fecha aprobación: Agosto/08

## Introducción

La tosferina, es una enfermedad respiratoria aguda que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños. En las zonas donde existe la vacunación sistemática en niños, la tosferina se presenta en brotes, en el cual los jóvenes y adultos constituyen la principal fuente de contagio<sup>1</sup>.

A nivel mundial, se ha comunicado un aumento en la incidencia de pertussis, en países como Australia, Canadá, Italia, Japón, Países Bajos, Suiza y Estados Unidos; observándose cambios en el perfil clínico-epidemiológico de la enfermedad, pues en estos países, el mayor incremento de la incidencia se produce en el grupo de adolescentes y adultos, que han sido reconocidos como reservorio y agentes de transmisión para otros niños de menor edad<sup>2</sup>.

El cultivo es el método microbiológico más específico, encontrándose positivos hasta en el 38,7% de los casos<sup>3</sup>; esta reducida sensibilidad ha puesto en marcha otras posibilidades de diagnóstico como la inmunofluorescencia directa que con relación al cultivo es una técnica más rápida y sensible y no es interferida por la administración de antibióticos; la detección del genoma de *B. pertussis* por PCR tiene una sensibilidad del 90-95%<sup>4</sup>.

## Antecedentes

En la semana epidemiológica 6 como actividad del proceso de notificación obligatoria, la Unidad Primaria Generadora de Datos (UPGD) Clínica Integral Sincelejo, notificó un caso probable de tosferina, el cual se confirmó por el laboratorio de microbiología del Instituto Nacional de Salud (INS). Durante la investigación

de campo se encontraron otros casos relacionados con el caso confirmado que reunían criterios de probables, y al tener relación en persona, tiempo y lugar con el caso confirmado, se clasificaron como confirmados por nexo epidemiológico.

En reunión nacional del comité técnico del Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) se informó sobre el brote de tosferina, y debido a que algunos casos presentaban vacunación certificada y no se tenía hasta el momento claridad sobre las características clínico-epidemiológicas de varios de ellos, se decidió realizar apoyo por parte del INS al municipio de Sincelejo para mejorar la caracterización del brote y determinar el comportamiento de la enfermedad.

## Materiales y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal. El brote se presentó en el barrio la Esperanza, al sur occidente del municipio de Sincelejo.

Para las definiciones de casos probables de tosferina de acuerdo al grupo de edad y su respectiva clasificación, se utilizó el protocolo de vigilancia en salud pública del evento<sup>5</sup>, donde se considera caso probable toda persona que cumpla los siguientes criterios clínicos: niños menores de 3 meses: enfermedad respiratoria con episodios repetitivos de tos paroxística o apneas acompañadas o no de estridor inspiratorio; niños mayores de 3 meses hasta los 12 años: que presenten enfermedad respiratoria con episodios repetitivos de tos paroxística sostenida de una o más semanas de evolución o con episodios repetitivos de tos paroxística intensa acompañada de estridor inspiratorio y cianosis posterior con cualquier tiempo de evolución; niños mayores de 12 años y adultos: que presente

enfermedad respiratoria con tos prolongada (dos o más semanas) acompañada o no por paroxismos, expectoración y vómito.

La clasificación final de los casos de tosferina se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios clínicos: considerar caso confirmado un caso probable confirmado por el laboratorio mediante cualquiera de las siguientes técnicas; cultivo, Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR) o Inmunofluorescencia Directa (IFD); considerar caso confirmado por nexo epidemiológico: aquel que cumpliera con los criterios de la definición de caso probable y que estuviera epidemiológicamente ligado a un caso confirmado por el laboratorio<sup>5</sup>.

Se consideraron como criterios de configuración de la cadena de transmisión los periodos de incubación por fechas de inicio de síntomas reportados entre cada uno de los casos, estableciendo la mayor probabilidad de infección entre ellos.

Se efectuó búsqueda activa comunitaria en 8 manzanas alrededor del caso índice. Para esta búsqueda la definición de caso utilizada fue ¿Alguien ha estado enfermo en los últimos 30 días? y posteriormente,

si la respuesta era positiva se procedía a interrogar si: ¿Ha tenido “tos de perro”, “tos brava” o “tos fuerte”??. Además, se hizo visita a dos instituciones educativas del barrio, en donde se indagó sobre ausentismo veintiún días antes al inicio de síntomas del caso primario, con el fin de encontrar otros casos retrospectivos. También se hizo operación barrido de vacunación, monitoreo rápido de coberturas de vacunación y búsqueda activa institucional

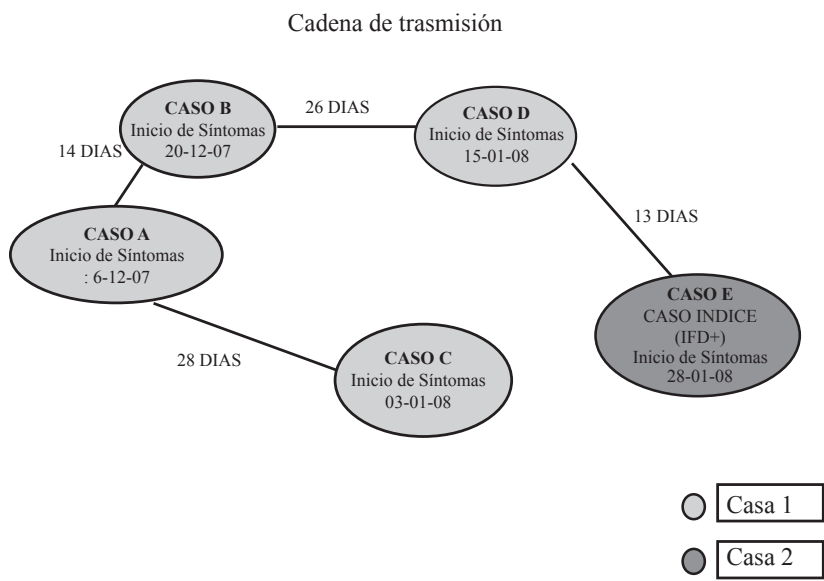
## Resultados

En total se presentaron cinco casos, de los cuales, uno se confirmó por laboratorio y cuatro por nexo epidemiológico. El 100% (5/5) de los casos presentaron síntomas catarrales y tos. El 80% (4/5) paroxismos y el 60% (3/5) vómito y apnea (tabla 1).

Por periodos de tiempo se observaron dos generaciones de trasmisión: una en el mes de diciembre de 2007 y la otra en el mes de enero de 2008. Al parecer no se presentaron más casos después del caso índice. El promedio de tiempo del periodo de incubación fue de 16.2 días, el periodo más corto de 13 y el más largo de 28 días (figura 1).

**Tabla 1.** Características clínico epidemiológicas de los casos de tosferina, Sincelejo, Sucre, 2008

Casos	Género	Edad	Sint.	Paro-	Tos	Vomito	Duración	tos	Apnea	Vacunación	Casa	Clasificación
					Catarral		xismo					
	M	7 años	Si	Si	Si	Si	30 días	si		5 dosis certifi- cadas	1	Caso Primario Nexo Epide- miológico
B	F	47 años	Si	Si	Si	No	>30 días	Si		Desconocido	1	Nexo Epidemiológico
C	M	15 años	Si	Si	Si	Si	>30 días	Si		Desconocido	1	Nexo Epidemiológico
D	M	53 años	Si	No	Si	No	>30 días	No		Desconocido	1	Nexo Epidemiológico
E	F	2 meses	Si	Si	Si	Si	>30 días	No		1 Dosis certifi- cada.	2	Caso Índice Laboratorio



**Figura 1.** Canal de transmisión, brote de tosferina, municipio de Sincelejo, Colombia, 2008

La tasa de ataque total para las dos viviendas implicadas fue de 33% (5/15). Para la vivienda uno del 14% (1/7) y la vivienda 2 del 50% (4/8).

En la búsqueda activa comunitaria se visitaron 52 casas, de las cuales fueron efectivas 42, y 10 se encontraron cerradas. En total se encuestaron 241 personas. En esta actividad se encontraron otras patologías reportadas espontáneamente por la comunidad tales como: varicela (1 caso), hepatitis A (1 caso) y erupción cutánea (1 caso).

Se realizó visita a un hogar del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), porque uno de los contactos asistía a esta institución y presentaba un cuadro respiratorio no específico, en donde no se encontró auscultación en los niños durante dos semanas, periodo durante el cual se hizo seguimiento telefónico; y, previa revisión de los carnés de vacunación de todos los niños se verificó que tenían esquemas completos de vacunación.

Adicionalmente se revisó la lista de asistentes del curso del colegio donde estudiaba el caso primario y no se encontró auscultación. En particular, se indagó auscultación 21 días antes al inicio de síntomas del caso primario, incluyendo los 35 niños del mismo salón sobre un total de 592 niños en preescolar y primaria.

En el monitoreo rápido de coberturas se encontró un 100% de coberturas con DPT en 20 niños de 16 viviendas.

Con el objeto de verificar la captación de los casos en la vigilancia epidemiológica, se ejecutó la búsqueda activa institucional en 5 UPGD de la ciudad: Hospital Regional II nivel, Clínica Integral Sincelejo, IPS COOMEVA y Clínica Santa María. Para esta búsqueda se consideró inicialmente utilizar los diagnósticos diferenciales de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10, CIE-10 J00-J22 y el A37x. En la operatividad de la búsqueda se restringieron los diagnósticos seleccionados a los específicos de la

**Tabla 2.** Búsqueda Activa Institucional. Sincelajo, Sucre, 2008.

UPGD	Periodo revisado	No registros revisadas	No Diagnósticos compatibles	No Historias clínicas	No Casos probables encontrados	No. Casos notificados investigados
Clinica Santa María	23 de enero 30 de abril	11.850 (urgencias)	2.666	8	2	1
UBA-COOMEVA	1 de marzo 30 de abril	240 24 consulta externa	24	7	1	
Clinica Integral	22 de marzo 30 de abril	3.100239	16	5	2	
Hospital Regional	20 de marzo 30 de abril	8.989 (hospitalización consulta. externa, urgencias)	292	30	3	3
		<b>24.170</b>	<b>3.227</b>	<b>78</b>	<b>17</b>	<b>7</b>

enfermedad (A37X, J180 o J219 o los tres). En total se revisaron 24170 registros, de los cuales 3227 presentaban diagnósticos compatibles incluidos en la búsqueda, y fue posible revisar 78 historias clínicas. Se clasificaron 17 casos probables de tosferina de los cuales se habían notificado e investigado 7 (tabla 2).

### Medidas de control establecidas

Para el control de la transmisibilidad de la enfermedad se administraron medidas quimio-profilácticas con eritromicina a todos los casos y sus contactos. Se realizó operación barrido de vacunación para iniciar o completar esquemas de vacunación de acuerdo a lo establecido por el PAI.

Se realizó búsqueda activa comunitaria e institucional de más casos probables. Además, se emitió una alerta informando la situación de la enfermedad en el municipio y las acciones que se debían ejecutar ante cualquier caso probable.

### Discusión de resultados

Los estudios de brotes de tosferina aportan una invaluable información sobre el comportamiento clínico epidemiológico de esta enfermedad. En especial se hace necesario determinar en qué edades están ocurriendo los casos y cuál es el estado vacunal.

En este brote se observó que la dinámica familiar jugó un papel importante para la transmisión de la enfermedad. Efectivamente, en otros estudios se ha reportado que al interior de la familia la contagiosidad es elevada a pesar del antecedente de vacunación, alcanzando tasas de ataque secundarias elevadas de hasta el 83%<sup>6</sup>. En un estudio en Canadá adelantado en 1999, se identificó una fuente de contagio en el 60-70% de los adultos y adolescentes con tosferina. Entre adultos con edad entre 18-39 años, la fuente fue una persona en el hogar en 25-44% de los casos, en el ambiente laboral o en la escuela en un 17-25% de los casos. Entre adolescentes con edad de 12 a 17 años, la

fueron una persona en el hogar en el 9% de los casos y un amigo o persona en la escuela o trabajo en el 51% de los casos <sup>7</sup>.

Una de las principales dificultades encontradas en la vigilancia epidemiológica del evento es el diagnóstico por el laboratorio, debido a las limitaciones de las pruebas diagnósticas actualmente disponibles. Múltiples factores afectan la sensibilidad, la especificidad y la interpretación de las pruebas diagnósticas para tosferina<sup>8,9</sup>.

El aislamiento de la *Bordetella pertussis* mediante el cultivo es 100% específica; sin embargo, para alcanzar esta proporción de aislamiento se requiere que las muestras contengan células nasofaríngeas obtenidas por medio de aspirado o escobillón nasofaríngeo y que se utilice un medio especial para el crecimiento de la bacteria. La sensibilidad del cultivo, recolectado prontamente durante la enfermedad, varía en un rango de 30-60%<sup>10-12</sup>. En pacientes que hayan recibido antibióticos o fueron vacunados previamente, o en quienes se tomó la muestra durante la tercera semana de la enfermedad, la posibilidad de aislar *B. pertussis* disminuye al 1-3%<sup>13,14</sup>.

La inmunofluorescencia directa constituye de gran ayuda en nuestro medio. Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico de la tosferina ha sido cuestionada ya que se han informado hasta un 40% de falsos positivos<sup>15</sup>.

En el país se considera confirmado un caso de tosferina por cualquier técnica, ya sea cultivo, inmunofluorescencia directa o PCR. Aunque éstas dos últimas presentan considerables cuestionamientos, son herramientas fundamentales para el fortalecimiento del diagnóstico del evento y no se deben dejar de lado debido a las características propias de la red de diagnóstico actual para la tosferina, la cual es limitada y casi que centralizada en el Instituto Nacional de Salud. Es de anotar, que no se deja de insistir en el diagnóstico por cultivo pues es la “prueba de oro”, sin embargo, la inmunofluorescencia es una técnica que puede emplearse para el diagnóstico de la tosferina, siempre y cuando se tenga especial cuidado en la interpretación de la lectura, basada en la morfología microscópica del organismo y el grado de intensidad de la fluorescencia. Para lograr esto, es indispensable el empleo de cepas control y de personal entrenado para la lectura<sup>16</sup>.

Una técnica diagnóstica útil, de reciente implementación en el Laboratorio de Microbiología del INS es la PCR, con la cual se espera mejorar la especificidad y rendimiento en el diagnóstico y confirmación de casos probables de tosferina. No obstante, al igual que el cultivo, esta prueba también es afectada por la técnica utilizada para coleccionar la muestra; un escobillón nasofaríngeo con muestra muy pobre o escasa tiene una alta probabilidad de ser negativo tanto el cultivo como la PCR.



---

## CONCLUSIONES

---

En este brote, al igual que en otros, se demuestra que la tosferina es una enfermedad de una alta transmisibilidad sobre todo en ámbitos intrafamiliares o intradomiciliarios. Los más susceptibles para la enfermedad como es de esperarse son los menores de 2 meses y los adolescentes y adultos, en los que la inmunidad conferida por la vacuna ha descendido o desaparecido. Sin embargo, es de anotar que aun en niños vacunados se pueden presentar casos de tosferina y

sobre todo si el esquema de vacunación no ha sido recibido las dosis reglamentarias o no se han aplicado en los intervalos de tiempo establecidos.

De acuerdo a la búsqueda activa se observó que más de la mitad de los casos probables de tosferina no se notifican ni se investigan, lo cual evidencia problemas en la captación del caso, además de poner en manifiesto la subnotificación al sistema de vigilancia epidemiológica del este evento.

---

## RECOMENDACIONES

---

Reforzar en los profesionales de la salud la importancia de la vigilancia del evento y las acciones a emprender ante cualquier caso probable de tosferina.

Fomentar desde el nivel nacional y departamental la responsabilidad que tienen las EPS y EPSS en la intervención de casos de eventos, objeto de vigilancia en salud pública.

Fortalecer la capacidad del laboratorio de salud pública departamental en el diagnóstico de tosferina, lo cual permitirá mejorar la oportunidad de los estudios de casos aislados y brotes que se presenten en el departamento.

### Agradecimientos

A la Secretaría Departamental de Salud de Sucre y a la Secretaría Municipal de Sincelejo, por su cooperación durante la asistencia técnica en las actividades de configuración del brote. A la Organización Panamericana de la Salud por su acompañamiento a través del Doctor Andrea Vicari en esta actividad en el municipio de Sincelejo.

### Conflictos de interés

Los autores declaramos que no existen conflictos de interés

## CONCLUSIONES

1. Yih, W.K., Lett, S.M., Des Vignes, F.N., Garrinson, K.M., Sipe, P.L., Marchant, C.D. *The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998*. J infect Dis 2000; 182: 1409-16
2. Tan, T., Tindale, E., Skowronski, D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;25:S10-18
3. Francis, M., Borque, A.C., Del Castillo, M., Diez S., García, J. *Tosferina Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados en un periodo de 15 años*. An Esp Pediatr 1998; 49: 280-3
4. Cherry, J.D. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis*. 1999; 28 sup 2: S 112-7
5. Instituto Nacional de Salud, Protocolo de tosferina disponible en: [http://www.ins.gov.co/pdf/vcsp/2008\\_sivigila/documentos/Protocolos/Inmunoprevenibles/tosferina-f.pdf](http://www.ins.gov.co/pdf/vcsp/2008_sivigila/documentos/Protocolos/Inmunoprevenibles/tosferina-f.pdf)
6. Mertsola, J., Ruuskanen, O., Eerola, E., Viljanen, M. *Intrafamilial Spread of pertussis*. J Pediatr 1983 Sep; 103(3): 350-63
7. MMWR. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. May 14, 2008/ Vol 57
8. Lind-Brandberg, L., Welinder-Olsson, C., Laggergård, T., Taranger, J., Trollfors, B., Zackrisson, G. *Evaluation of PCR for diagnosis of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis infections*. J Clin Microbiol 1998 ; 36:679-83.
9. Cherry, J.D., Grimprel, E., Guiso, N., Heininger, U., Mertsola, J. Defining pertussis epidemiology. Clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S25-34.
10. Sotir, M.J., Cappozzo, D.L., Warshauer, D.M., *et al*. Evaluation of polymerase chain reaction and culture for diagnosis of pertussis in the control of a countywide outbreak focused among adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1216-9.
11. Young, S.A., Anderson, G.L., Mitchell, P.D. *Laboratory observations during an outbreak of pertussis*. Clin Microbiol Newsletter 1987; 9:176-9.
12. Grimprel, E., Bégué, P., Anjak, I., Betsou, F., Guiso, N. *Comparison of polymerase chain reaction, culture, and Western immunoblot serology for diagnosis of Bordetella pertussis infection*. J Clin Microbiol 1993;31:2745-50.
13. Van der Zee, A., Agterberg, C., Peeters, M., Mooi, F., Schellekens, J. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect Dis* 1996; 174:89-96.
14. Viljanen, M.K., Ruuskanen, O., Granberg, C., Salmi, T.T. Serological diagnosis of pertussis: IgM, IgA and IgG antibodies against *Bordetella pertussis* measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Scand J Infect Dis* 1982;14:117-22.
15. Gilligan, P.H., Fisher, M.C. Importance of culture diagnosis of *Bordetella pertussis* infections. *J Clin Microbiol* 1984;20:891-3
16. Muñoz, N., Gómez, L., Agudelo, C. *La inmunofluorescencia en el diagnóstico de la tosferina: experiencia de un laboratorio de referencia*. Biomédica 1997; 17: 34-9