

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO
FACULTAD DE POSGRADOS Y EDUCACIÓN CONTINUA
DIPLOMADO EN INVESTIGACIÓN CON ÉNFASIS EN TUBERCULOSIS



INFORME FINAL

**CONTRIBUCION DIAGNOSTICA DEL GENE XPERT MTB/RIF PARA
TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR
FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS EN HOSPITAL DR. JOSE ANTONIO
SALDAÑA**

INTEGRANTES

Ana Carolina Lacayo de Santana

Zayda Olivia Pérez Aguilar

Polyta Gabriela Rodríguez Cruz

Cecilia Vásquez Cornejo

ASESOR

Gloria Patricia Argueta de Cativo

ANTIGUO CUSCATLAN, 16 DE NOVIEMBRE DE 2019

INDICE

1. Introducción	3
2. Planteamiento del problema	4
3. Justificación	5
4. Objetivos	6
4.1 Objetivo General	6
4.2 Objetivos Específicos	6
5. Marco Teórico	7
5.1 Baciloscopia	7
5.2 Cultivo	7
5.3 Radiografía de Tórax	8
5.4 Gene Xpert- MTB/Rif	8
5.5 Fibrobroncoscopia Diagnóstica	10
6. Diseño Metodológico	11
6.1 Tipo de estudio	11
6.2 Población	11
6.3 Criterios de Inclusión y Exclusión	11
6.4 Operacionalización de variables	12
6.5 Instrumento de recolección de datos	13
6.6 Plan de análisis de la información	13
6.7 Consideraciones éticas	14
7. Resultados	15
8. Discusión	31
9. Conclusiones	34
10. Recomendaciones	35
11. Bibliografía	36
12. Anexos	41

1. INTRODUCCION

La tuberculosis es un problema de salud pública sobre todo en países con bajo nivel de desarrollo humano (1–3), que afecta a poblaciones vulnerables como son los privados de libertad, indigentes, sectores excluidos. El diagnóstico temprano de tuberculosis activa sigue siendo un reto para el sistema de salud, a pesar de contar con diferentes estrategias para su detección (4). y cuando no es posible establecer el diagnóstico temprano hay retraso en el inicio del tratamiento y conlleva a no controlar la cadena de transmisión, sobre todo por el factor de proximidad que aumenta la exposición de una persona con enfermedad tuberculosa activa propiciada por el lugar donde vive o trabaja, determinado por factores ambientales como lo es el hacinamiento, la humedad, el flujo de aire y por factores intrínsecos de la persona expuesta como: estado inmunológico y otras morbilidades (5). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) para 2018 estimó un aumento en los costos al no obtener un diagnóstico temprano y la falta de implementación integral temprana del tratamiento, aumentando de esta manera el tiempo de infecciosidad y nuevos casos, concluyendo que se estima que variaciones del 0.5% del error diagnóstico implicarían un incremento de \$1,327,097 y 183 nuevos casos de tuberculosis. Por lo tanto una inversión de \$1.00 en fortalecimiento del Programa Nacional de Tuberculosis permitirá un ahorro de \$7.72 en conceptos de tratamiento, complicaciones, secuelas y nuevos casos(6).

Gracias al avance científico en genética se cuenta con la prueba Gene Xpert MTB/RIF que detecta componentes del genoma del *Mycobacterium tuberculosis*, brindando información simultánea sobre resistencia a la rifampicina con resultados en el mismo día (7–13). En el presente estudio se describe la contribución diagnóstica que la misma provee en el análisis de muestras obtenidas por fibrobroncoscopía, estableciendo parámetros estadísticos usando como referente el cultivo BAAR, este estudio se desarrolló en el Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", con las consideraciones éticas pertinentes utilizando datos obtenidos de los registros de la unidad de Fibrobroncoscopía de enero 2014 a diciembre de 2018, para alcanzar el objetivo de demostrar la contribución diagnóstica del Gene Xpert MTB /Rif a nivel nacional en muestras obtenidas por fibrobroncoscopía debido a que se cuenta solo con estudios internacionales y de esta manera recomendar su extensión en el uso como una de las estrategias efectivas en el control de la tuberculosis en El Salvador.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis (TB), es una enfermedad antigua que afecta al ser humano en mayor proporción a personas con bajos recursos socioeconómicos y sigue siendo un problema de salud pública sobre todo en países con bajo índice de desarrollo humano (IDH) (1–3). En el año 2015 en El Salvador se registra una mortalidad hospitalaria de 42 personas por 100,000 habitantes y una incidencia de 2,452 personas por 100,000 habitantes (14).

Al momento el diagnóstico temprano de tuberculosis activa sigue siendo un reto para el sistema de salud, a pesar de contar con diferentes pruebas para su detección: baciloscopías, cultivos, biopsias, tuberculina (PPD), Adenosin Deaminasa (ADA), radiografía de tórax y pruebas moleculares (Gene Xpert MTB/RIF) (4).

En situaciones que se ha requerido someter al paciente a un procedimiento invasivo como la Fibrobroncoscopia diagnóstica que permite acceder al árbol bronquial para obtención de muestra significativa y valiosa, es importante contar con una prueba de laboratorio diagnóstica que brinde la confianza en su uso(15). La propuesta actual es la utilización del Gene Xpert MTB/RIF, que según investigaciones se considera una herramienta sensible de detección rápida en el diagnóstico de Tuberculosis e información simultanea sobre resistencia a la rifampicina, obteniendo los resultados en el mismo día (7–13)

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) para 2018 estimo un aumento en los costos al no obtener un diagnóstico temprano y la falta de implementación integral temprana del tratamiento, aumentando de esta manera el tiempo de infecciosidad y nuevos casos, concluyendo que se estima que variaciones del 0.5% del error diagnóstico implicarían un incremento de \$1,327,097 y 183 nuevos casos de tuberculosis. Por lo tanto una inversión de \$1.00 en fortalecimiento del Programa Nacional de Tuberculosis permitirá un ahorro de \$7.72 en conceptos de tratamiento, complicaciones, secuelas y nuevos casos(6).

Por lo que esto lleva a plantear si en El Salvador la utilización del gene- Xpert MTB/RIF cuenta con la sensibilidad y especificidad diagnóstica para tuberculosis pulmonar en muestras significativas obtenidas por fibrobroncoscopia frente al cultivo bacilo acido alcohol resistente (BAAR).

3.JUSTIFICACIÓN

Se pretende abonar conocimiento sobre la utilidad de Gene Xpert en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en muestras optimas obtenidas de forma directa por Fibrobroncoscopía diagnóstica (FD), para aportar datos estadísticos a la comunidad científica sobre la sensibilidad de esta prueba genética y presentar un contexto nacional sobre las características de la población sometida a FD para Tuberculosis Pulmonar en el Hospital Neumológico de El Salvador Dr. José Antonio Saldaña.

Permitirá realizar una valoración sobre el funcionamiento de las unidades de FD, en cuanto a su contribución en el programa nacional de tuberculosis pulmonar para futuras asignaciones presupuestarias que fortalezcan el diagnóstico y tratamiento temprano de la tuberculosis activa.

Al momento no contamos en El Salvador con publicaciones científicas que permitan el acceso a la información sobre el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar con recolección de muestra broncopulmonar de forma directa.

4.OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la contribución diagnóstica del Gene Xpert MTB/RIF en muestra de obtención directa por Fibrobroncoscopía para diagnóstico de tuberculosis pulmonar, corroborada con el cultivo bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) realizadas en Hospital de Neumología “Dr. José Antonio Saldaña” durante enero 2014 a diciembre 2018.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterizar a la población del estudio con relación a sexo, edad, ocupación, comorbilidades, hallazgos radiológicos e indicación de Fibrobroncoscopía diagnóstica.
- Expresar los resultados de la prueba Gene-Xpert MIB/RIF por Fibrobroncoscopía en base al resultado final de los cultivos BARR.
- Enunciar los resultados de resistencia a Rifampicina reportados tanto por Gene-Xpert MIB/RIF como por cultivo BARR
- Determinar la validez diagnóstica de Gene Xpert MTB/RIF para diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar.

5. MARCO TEORICO

Históricamente la tuberculosis es una enfermedad pública que requiere intervención social, económica y ambiental; y su prevención se asocia a la mejora en la calidad de condiciones de vida y reducción de la inequidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica como factores de riesgo al contagio de tuberculosis: El nivel socioeconómico en países y comunidades que afecta a poblaciones vulnerables como son los privados de libertad, indigentes, sectores excluidos, y el factor de proximidad que aumenta la exposición con una persona con enfermedad tuberculosa activa propiciada por el lugar donde vive o trabaja, determinado por algunos factores ambientales como lo es el hacinamiento, la humedad, el flujo de aire y por factores intrínsecos de la persona expuesta como estado inmunológico, malnutrición, tabaquismo, alcoholismo, diabetes etc. (5).

5.1 Baciloscopia

La Baciloscopia (Bk) de esputo ha sido por muchos años la prueba de elección para diagnosticar tuberculosis, y continúa siendo utilizada en regiones con recursos limitados, demuestra la presencia de Bacilos Acido Alcohol Resistentes (BAAR) pero no los diferencia de otros, además no se puede precisar la resistencia del germen a los fármacos antituberculosos. La prueba consiste en la tinción, fijación y decoloración del microorganismo presente en la muestra (de Zielh Neelsen) y los resultados se interpretan de acuerdo con el número de microorganismos identificados por campo de inmersión (19,20).

5.2 Cultivo Bacilo acido alcohol resistente (BAAR)

El cultivo BAAR utiliza técnicas de purificación y descontaminación como el método de Petroff para la siembra en medios especializados, entre ellos Lowestein Jensen y Ogawa Kudo (16). Hoy en día considerado como el “estándar de oro” en la detección del bacilo tuberculoso por su alta sensibilidad , pudiendo detectar hasta 10 bacilos por ml de muestra, confirmando la presencia de colonias en un período de hasta 60 días, conveniente al proveer bacterias para aplicar los métodos de susceptibilidad a medicamentos , asimismo contar con altos niveles de bioseguridad y personal capacitado para evitar la destrucción de bacilos en la utilización de las técnicas ,todo ello reflejado en altos costos de obtención del

medio utilizado y su aplicación a nivel institucional (17). Es de importancia determinar en cada caso el costo-beneficio y costo efectividad de esta técnica relacionando directamente al tiempo de respuesta , recordando que los costos evitados son traducidos en beneficio para la calidad y duración de vida del paciente (6).

5.3 Radiografía de Tórax

Se utiliza en diferentes situaciones para diagnóstico, permite identificar diferentes patologías, incluyendo la Tuberculosis Pulmonar, no da el diagnóstico definitivo pero los hallazgos radiológicos se asocian a otros criterios(16).

5.4 Gene Xpert MTB/RIF

El genoma del Mycobacterium Tuberculosis fue publicado en 1998 con una secuencia de 4,124 genes, permitiendo la introducción de tecnología molecular como el Gene Xpert MTB/Rif que consiste en la detección de material genético del Mycobacterium Tuberculosis y la amplificación del ácido nucleico (región diana 81pb del gen rpoB) en tiempo real por medio de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), luego se utilizan 5 sondas con fluoroforo reportero que se encuentra apagado y que al identificar su híbrido libera la molécula fluorescente generando emisión de fluorescencia.(18) así como también las mutaciones asociadas a la resistencia a la Rifampicina (17,18)

Se recomienda el Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a RIF en:

- Pacientes con infección por VIH y otras inmunodeficiencias, diabéticos y embarazadas (muestra de expectoración).
- Todos los niños con sospecha de TB y tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) (muestra de expectoración, expectoración inducida y lavado gástrico).
- Pacientes con sospecha de Tuberculosis meníngea, muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Retratamiento.
- Casos nuevos.
- BK+ después del segundo mes de tratamiento.
- Contactos de tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR).
- Provenientes de áreas endémicas de TB-MDR.
- Categorías de riesgo (profesionales de la salud, privados de libertad; mineros).(19)

Tipos de resultado:

Xpert MTB/RIF negativo: No puede descartarse tuberculosis hasta que se obtenga resultado del cultivo.

Xpert MTB/RIF positivo sensible a RIF: Caso confirmado de tuberculosis.

Xpert MTB/RIF resistente a RIF: Corresponde a un caso confirmado de tuberculosis, y se inicia tratamiento con fármacos de segunda línea.

Examen inválido: error de procesamiento. Repetir examen.(18)

Desventajas:

- Requiere una fuente de electricidad estable e ininterrumpida (no apropiada para regiones con cortes de suministro).
- La temperatura de funcionamiento no debe exceder los 30°C y los cartuchos deben almacenarse a menos de 28°C (en habitaciones con aire acondicionado).
- La vida útil de los cartuchos debe ser monitoreada ya que son propensos a estropearse (la vida útil de los MTB/RIF es de 22 meses; en el caso de Ultra, tendrá una vida útil aún más corta).
- Deben ponerse en marcha medidas de seguridad para evitar el robo de ordenadores portátiles o de sobremesa.
- No puede utilizarse para monitorear el tratamiento de TB.
- La precisión del instrumento necesita ser revisada (calibrada) cada año.

Ventajas:

- Puede detectar la TB y la resistencia a rifampicina simultáneamente.
- Rápido (resultados en menos de dos horas).
- Según datos OMS 2015 reporta sensibilidad alta (88%) y especificidad alta (99%) si se compara con cultivo líquido de muestras de esputo.
- Se requiere un nivel bajo de bioseguridad (comparado con cultivo) y similar a la microscopía.
- Formación mínima del personal.
- Puede detectar tanto TB pulmonar como extrapulmonar.(17)

5.5 Fibrobroncoscopía Diagnóstica (FD)

En 1960 Japón revoluciona la neumología con la introducción de la Fibrobroncoscopía (FB) conocida también como broncoscopia flexible, convirtiéndose en un instrumento diagnóstico valioso que con sedo analgesia del paciente permite la visualización completa y directa de la vía aérea, realizar lavado bronco alveolar, tomar biopsia pulmonar transbronquial, realizar aspiraciones mediastinales transbronquial, toma de muestras por cepillado bronquial, y permite una terapéutica como es la extracción de cuerpo extraño, electro cauterizaciones, crioterapia etc.(15)

En el diagnóstico de tuberculosis broncopulmonar se describe que el cultivo del lavado bronquio alveolar por Fibrobroncoscopía detecta 75% de los casos, también es utilizada para otros diagnósticos como sarcoidosis, cáncer pulmonar e infecciones oportunistas(11).

Entre las complicaciones asociadas directamente al procedimiento podemos mencionar el sangrado, neumotórax, reacciones a medicamentos e instrumentalización por lo que la indicación y evaluación previa al procedimiento requiere una valoración sobre beneficio y perjuicio(15,20,21).

Es importante que la unidad de FD cuente con personal ampliamente entrenado y los insumos necesarios para cualquier escenario incluyendo los no esperados(22,23).

En general la FB es un procedimiento seguro, dura aproximadamente 30 minutos, aunque esto depende de cada situación en particular, se puede realizar en pacientes ingresados o ambulatorio; sin representar gastos para ellos ya que no tiene ningún costo en los servicios de atención pública (costo nacional en la red pública de alrededor de \$142 por procedimiento) y sus riesgos dependen de factores ligados al paciente como la comorbilidad. Muchos estudios reportan complicaciones del 1 al 5%, sobre todo en la toma de biopsia pulmonar transbronquial y una mortalidad del 0.04%, pero a pesar de los riesgos la lista de indicaciones de la FB diagnóstica y/o terapéutica continua en crecimiento(10,12,20,24,25).

6. DISEÑO METODOLOGICO

6.1 Tipo de estudio

Analítico, observacional

Expone los resultados de la prueba Gene Xpert MTB/RIF en pacientes que se les realizó Fibrobroncoscopía durante el período enero 2014 a diciembre 2018 en Hospital Nacional de Neumología y Medicina Familiar, "Dr. José Antonio Saldaña".

Transversal

Se realizó en un periodo establecido sin seguimiento ni repetición, y se utilizaron datos recopilados desde enero 2014 a diciembre 2018 de pacientes que se les realizó Gene-Xpert MTB/RIF de muestra obtenida por fibrobroncoscopía.

6.2 Población

La población estuvo constituida por 942 pacientes de los cuales 320 cumplieron los criterios de inclusión, análisis por prueba Gene Xpert-MTB /RIF y cultivo BAAR, y como método de obtención de muestra fue la fibrobroncoscopía realizada en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña en la unidad de fibrobroncoscopía durante el período de enero 2014 a diciembre 2018.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Ser hombre o mujer al cual se le realizo fibrobroncoscopía en la unidad de broncoscopía del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña.
- Haberle realizado Gene Xpert-MTB RIF y cultivo a las muestras obtenidas por esta técnica.

Criterios de exclusión

- Análisis de muestra por Gene Xpert no haya sido obtenida por fibrobroncoscopía.
- Pacientes con muestra bronquial por fibrobroncoscopía con otra finalidad diagnóstica.

6.4 Operacionalización de variables

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES		
NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
SEXO	CARACTERISTICA BIOLOGICA AL NACER QUE DEFINE A LOS SERES HUMANOS COMO HOMBRE O MUJER	DATO OBTENIDO DE HOJA IDENTIFICACION DEL PACIENTE DEL REGISTRO DE LA UNIDAD DE FB, DEFINIDO COMO MASCULINO Y FEMENINO.
EDAD	TIEMPO VIVIDO DESDE LA FECHA DE NACIMIENTO	EDAD DEL PACIENTE EN EL REGISTRO DE LA UNIDAD DE FB AL MOMENTO DE REALIZACION DEL PROCEDIMIENTO,DEFINIDA EN AÑOS Y AGRUPADA EN RANGOS DE EDAD POR DECADAS
OCUPACION	ACTIVIDAD PREDOMINANTE EN LA QUE LAS PERSONAS INVIERTEN SU TIEMPO, Y EN ALGUNAS PERMITE RECIBIR REMUNERACION ECONOMICA	ACTIVIDAD REGISTRADA DEL PACIENTE EN LA QUE DESCRIBE LA OCUPACION QUE REALIZA AL MOMENTO DEL PROCEDIMIENTO, CLASIFICADAS EN: AMA DE CASA, TRABAJADOR DEL CAMPO, ENTRE OTRAS.
COMORBILIDADES CRONICAS	COEXISTENCIA DE ENFERMEDAD ADICIONAL CRONICA DEL PACIENTE AL MOMENTO DE EVALUCION PREVIO AL PROCEDIMIENTO	INFORMACION OBTENIDA DEL REGISTRO DE LA UNIDAD DE FB EN LA EVALUACION PREVIA A LA FIBROBRONCOSCOPIA DIAGNOSTICA Y DISTRIBUIDA EN VIH POSITIVO, DIABETES MELLITUS, CANCER, INSUFICIENCIA RENAL ENTRE OTRAS.
HALLAZGOS RADIOLOGICOS	DESCRIPCION CLINICA DE IMÁGENES EN RADIOGRAFIA DE TORAX	DESCRIPCION CLINICA ENCONTRADA EN LOS REGISTROS DE LA UNIDAD DE FB DE LOS HALLAZGOS NORMALES Y ANORMALES EN LOS PACIENTES EN LA RADIOGRAFIA DE TORAX
INDICACION DE FIBROBRONCOSCOPIA DIAGNOSTICA	JUSTIFICACION MEDICA PARA EMPLEAR PROCEDIMIENTO(FIBROBRONCOSCOPIA) EN UN PACIENTE EN BASE AL DIAGNOSTICO DE INGRESO	INFORMACION DEL DIAGNOSTICO DE INGRESO DEL PACIENTE PREVIO A LA INDICACION DE FIBROBRONCOSCOPIA DIAGNOSTICA OBTENIDA DE LOS REGISTROS DE LA UNIDAD DE FB Y CLASIFICADA EN: SOSPECHATA B PULMONAR, ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA, ENTRE OTROS.
RESULTADO DEL GENE XPERT DETECCION DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DE LA MUESTRA	DETECCION POR AMPLIFICACION DE LA REACCION EN CADENA DE POLIMERASA EN TIEMPO REAL DE ACIDO NUCLEICO ESPECIFICAS DEL GENOMA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: 1)POSITIVO CUANDO SE DETECTA 2)NEGATIVO CUANDO NO SE DETECTA	INFORMACION DEL RESULTADO DE LA PRUEBA GENE XPERT MTB Y DEFINIDO COMO POSITIVO O NEGATIVO
RESULTADO DEL GENE XPERT RESISTENCIA A RIFAMPICINA DE LA MUESTRA	DETECCION DE RESISTENCIA A RIFAMPICINA DEL GENOMA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: 1)MTB SENSIBLE A RIF Y 2)MTB RESISTENTE A RIF	INFORMACION DEL RESULTADO DE LA PRUEBA GENE XPERT MTB/RIF SEGÚN REGISTRO DE LA UNIDAD DE FB DEL PACIENTE DEFINIDO COMO :MTB SENSIBLE A RIF, MTB RESISTENTE A RIF
RESULTADO DE CULTIVO BACILO ACIDO ALCOHOL RESISTENTE (BAAR)	PRUEBA BACTERIOLOGICA QUE REPORTA SI SE OBSERVA O NO SE OBSERVA CRECIMIENTO DE COLONIAS DE MICOBACTERIUM TUBERCULOSO	INFORMACION DEL RESULTADO DEL CULTIVO BARR REGISTRADO COMO POSITIVO O NEGATIVO
RESULTADO DE RESISTENCIA A RIFAMPICINA POR CULTIVO BAAR	PRUEBA BACTERIOLOGICA QUE REPORTA SENSIBILIDAD O RESISTENCIA AL ANTIBIOTICO RIFAMPICINA EN CASO DE CRECIMIENTO DE COLONIAS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	INFORMACION DEL RESULTADO DEL CULTIVO BARR REGISTRADO EN UNIDAD DE FBC COMO SENSIBLE O RESISTENTE

6.5 Instrumento de recolección de datos

La recolección de los datos se realizó mediante revisión de fuentes documentales: expedientes clínicos y base de registro de la unidad de fibrobroncoscopia del Hospital Nacional Dr. Jose Antonio Saldaña de pacientes a los cuales se les realizó el procedimiento, dichos datos se vaciaron en un instrumento de recolección que contenía las variables establecidas para llevar a cabo el estudio ,las cuales son: edad, sexo, comorbilidades crónicas , hallazgos radiológicos, indicaciones de fibrobroncoscopia diagnóstica, detección MTB GENE XPERT, detección resistencia a Rifampicina con GENE XPERT, resultado de cultivo y reporte de resistencia a Rifampicina por cultivo, las cuales se correlacionaron para la tabulación y análisis (ver anexo 1).

6.6 Plan de análisis de la información

Se inicio el análisis de la información recolectada con el instrumento operativizado con la elaboración de una base de datos electrónica con el programa Microsoft Office Excel y sus recursos para clasificar los datos permitiendo explorar la frecuencia cualitativa de nuestras variables por medio de tablas dinámicas y gráficos para su representación visual.

Por medio de Epi Info 7 realizaremos el análisis de frecuencia de las variables de edad, sexo, ocupación, hallazgos radiológicos e indicaciones de Fibrobroncoscopia Diagnostica nos permitirán establecer la proporción de las observaciones o valores en esta población incluida en esta investigación.

Finalmente, para cumplir el objetivo principal de demostrar la contribución diagnóstica del Gene Xpert MTB/RIF en muestras por fibrobroncoscopia, se realizó la asociación de los resultados de este contra los resultados del cultivo BAAR sometiendo los datos a parámetros estadísticos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, probabilidad/Odds pre-test, probabilidad/Odds post-test, coeficiente de verosimilitud positivo, coeficiente de verosimilitud negativo, prueba concordancia e índice Kappa con el programa Epidat 4.2 permitiendo determinar la validez diagnóstica del Gene Xpert MTB/RIF.

6.7 Consideraciones éticas del estudio

Esta investigación se basó en los principios éticos que la rigen, por lo cual se envió una carta solicitando autorización para poder utilizar los datos de la institución donde se realizó el estudio (Anexo 2).

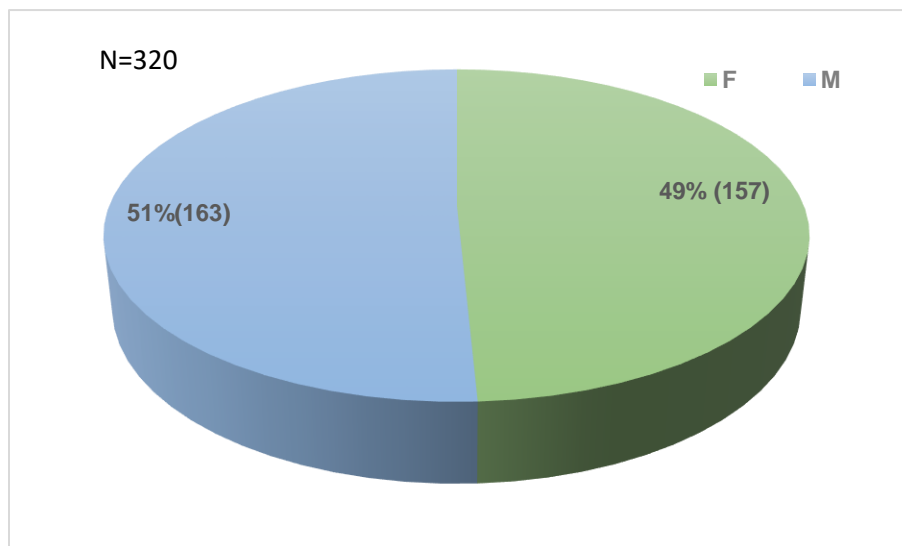
El estudio es clasificado sin riesgo debido a que no se realizó ninguna intervención con las personas involucradas, (pacientes atendidos y equipo investigador), se utilizó como fuente una base de datos de los registros de la unidad de fibrobroncoscopia y expediente clínico del Hospital de Nacional Dr. José Antonio Saldaña. Dicho proceso contempló los principios éticos de beneficencia pues aporta información que contribuye al conocimiento de los beneficios de realizar Gene Xpert MTB/RIF en muestra recolectada por Fibrobroncoscopia. En ningún momento se causó daño a los pacientes, se protegió la confidencialidad de los datos existentes, debido a que fueron codificados, no se utilizaron nombres de pacientes, y los datos fueron manipulados únicamente por el equipo investigador; datos que serán del conocimiento del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña y Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Con la finalidad de aportar nuevos resultados al conocimiento previo del tema relacionado con la atención del paciente diagnosticado con tuberculosis pulmonar por medio de muestra recolectada por fibrobroncoscopia y analizada por Gene Xpert MTB/RIF.

El protocolo de investigación se sometió al Comité Local de Ética del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña para poder acceder a la información y así poder realizar su publicación. Obteniendo como respuesta la autorización para realizar esta investigación (ver anexo 2,3,4,5)

7. RESULTADOS

Características de sexo, edad, ocupación, comorbilidades, hallazgos radiológicos e indicación de Fibrobroncoscopía diagnóstica.

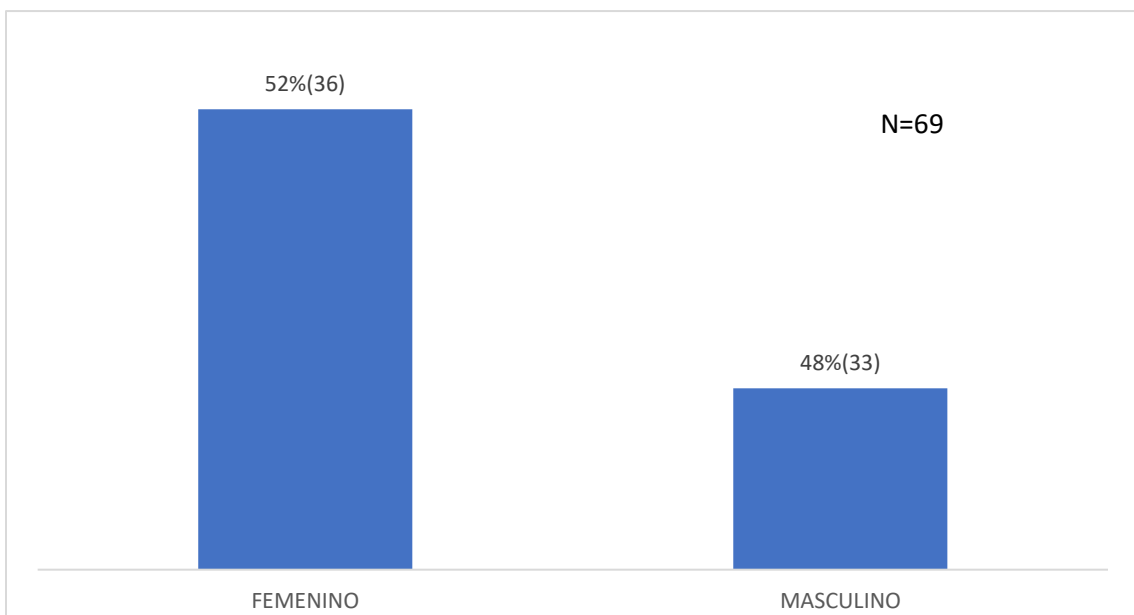
Gráfico 1. Distribución según sexo de pacientes que se les realizo fibrobroncoscopía diagnóstica para tuberculosis en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

De los 320 pacientes reportados 51% (163) eran del sexo masculino, y 49% (157) de sexo femenino.

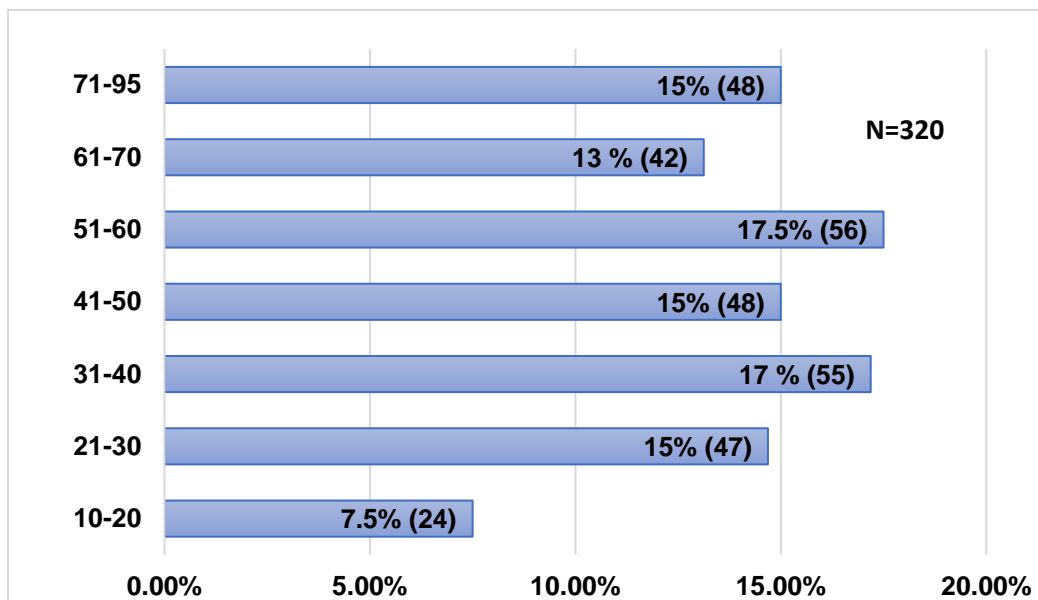
Gráfico 2. Distribución según sexo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis por fibrobroncoscopía en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

De los pacientes con diagnóstico de tuberculosis 52% es femenino y 48% masculino.

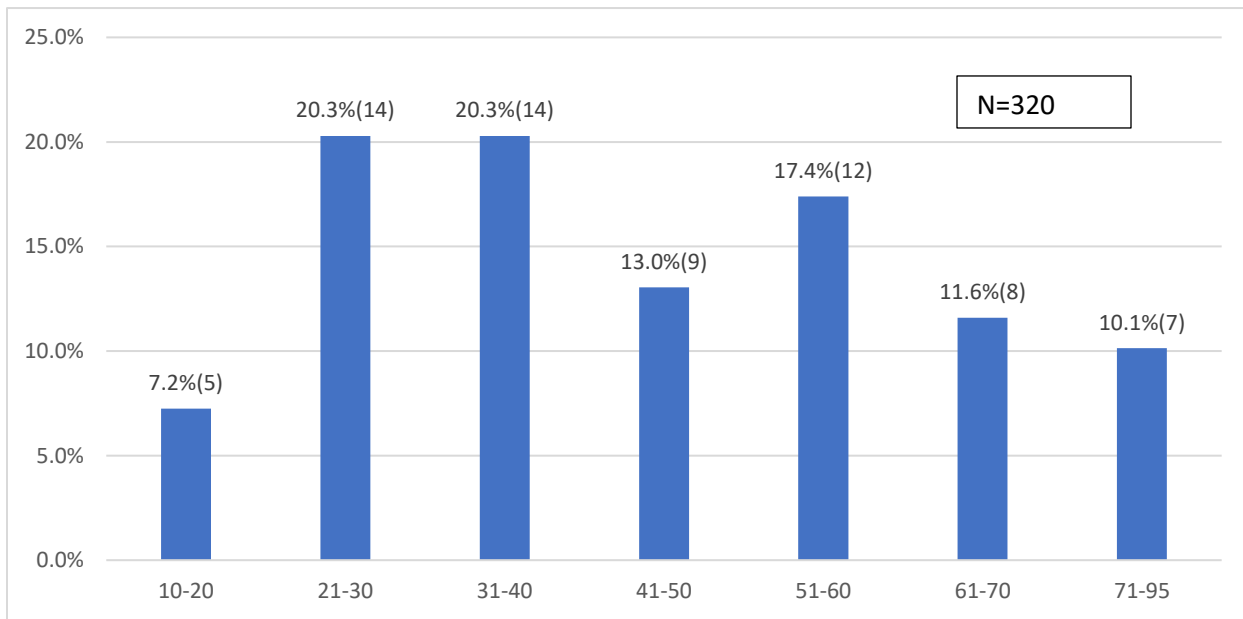
Gráfico 3. Rango de edad de los pacientes a los cuales se les realizo fibrobroncoscopía diagnostica para tuberculosis en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

En la población se encontró 17.5% (56 pacientes) entre las edades de 51-60 años, 17% (55) en 31-40 años, 15% (48) de 71-95 años junto a 15% (48) entre 41-50 años, 13% (42) en 61-70 años, y 7.5% (24) reportadas en pacientes de edad entre 10-20 años.

Gráfico 4. Rango de edad de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis por fibrobroncoscopía en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

En la población se encontró 20.3% (14 pacientes) entre las edades 21-30 años, 20.3% (14) en 31-40 años, 17.4% (12) de 51-60, 13% (9) entre 41-50 años, 11.6% (8) en 61-70 años, y 7.2% (5) reportadas en pacientes de edad entre 10-20 años.

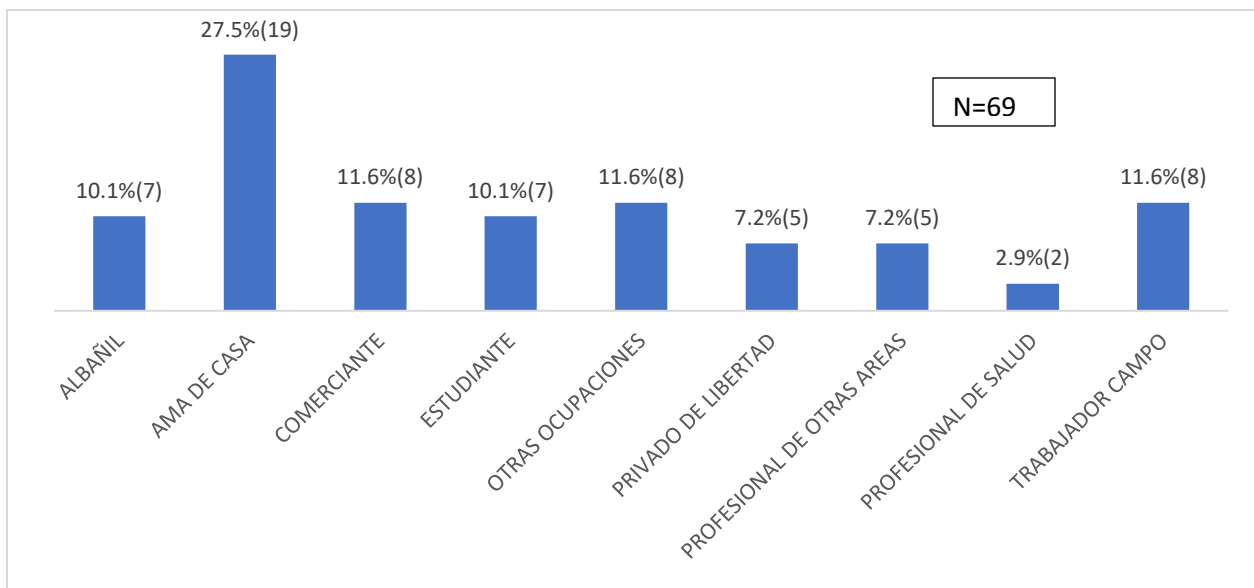
Tabla 1. Ocupación de los pacientes a los que se les realizo fibrobroncoscopia diagnóstica para tuberculosis en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

OCUPACION	PORCENTAJE
AMA DE CASA	30% (96)
OTRAS OCUPACIONES	15.6% (50)
TRABAJADOR DEL CAMPO	14.7% (47)
ESTUDIANTE	9.7% (31)
COMERCIANTE	8.8% (28)
PROFESIONAL OTRAS AREAS	7.2% (23)
ALBAÑIL	5.9% (19)
PRIVADO DE LIBERTAD	5% (16)
PROFESIONAL DE SALUD	3.1% (10)
TOTAL GENERAL.	100%

Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopia Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

En relación a la ocupación de los pacientes, se encontró 30% (96) ama de casa, 15.6% otras ocupaciones, 14.7% (47) trabajador del campo, 9.7% (31) estudiantes, 8.8% (28) comerciante, 7.2% (23) profesional de otras áreas, 5.9% (19) albañil, 5% (16) privado de libertad 3.1% (10) profesional de salud.

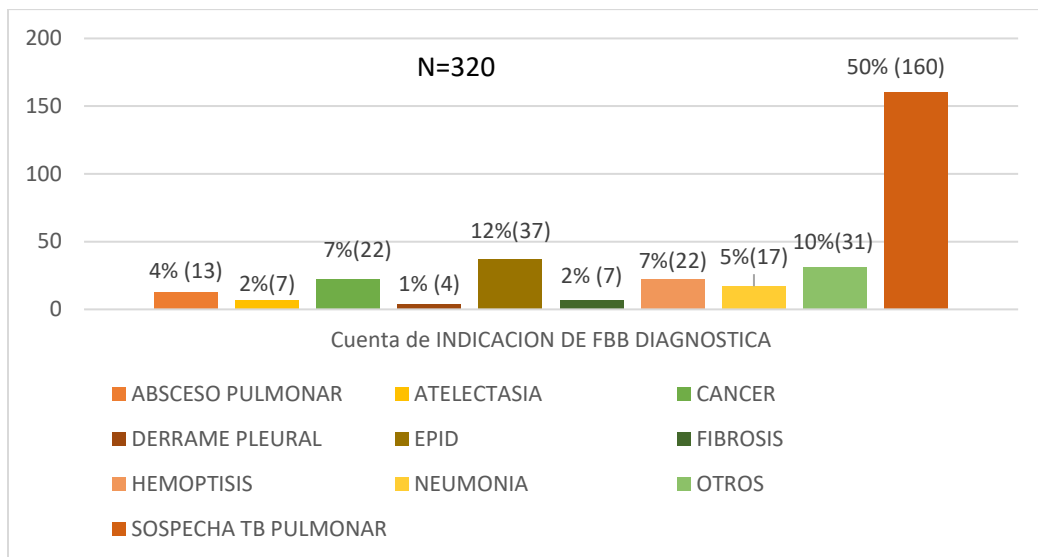
Gráfico 5. Ocupación de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis por fibrobroncoscopia en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopia Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

De los pacientes con diagnóstico de tuberculosis por broncoscopia las amas de casa representan un 27.5% de la población, otras ocupaciones 11.6%, trabajador del campo 11.6%, comerciante 11.6%, estudiante 10.1%, albañil 10.1%, privado de libertad 7.2%, profesional de otras áreas 7.2%, profesional de salud 2.9%.

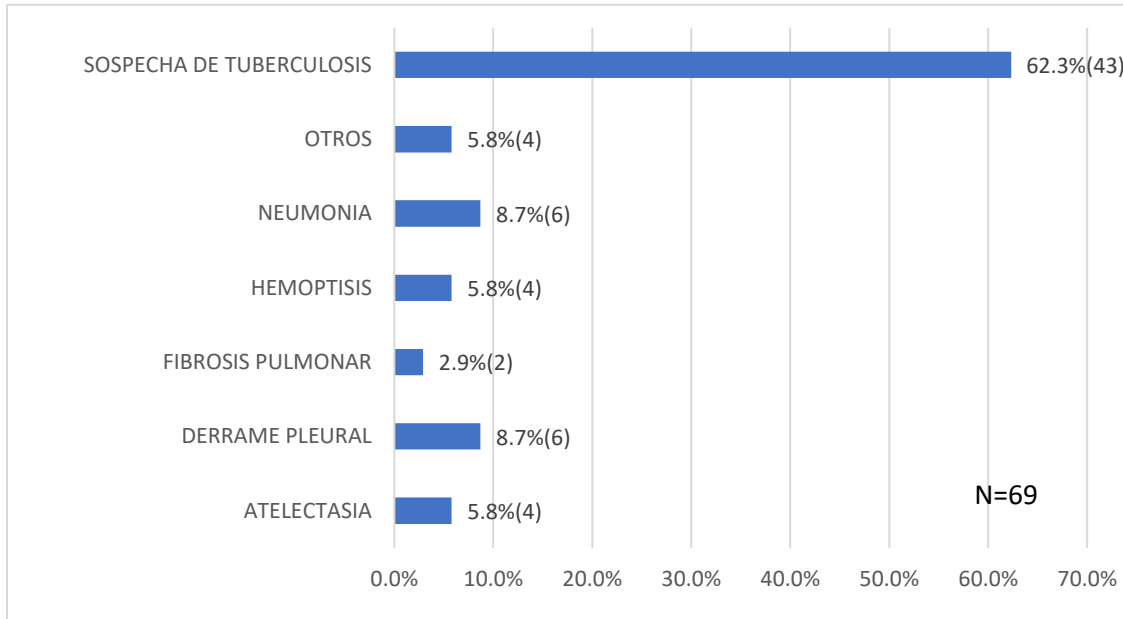
Gráfico 6. Indicación de fibrobroncoscopía en base al diagnóstico de ingreso paratuberculosis pulmonar, en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

Del total de pacientes a los cuales se les realizó FBB, la indicación diagnóstica para realizar el procedimiento el 50% fue por sospecha de TB pulmonar, 12 % EPID, 10% otros diagnósticos, 7% Cáncer, 7% Hemoptisis, 5% Neumonía, 4% Absceso pulmonar, 2% Atelectasia, 2% Fibrosis, 1% Derrame Pleural.

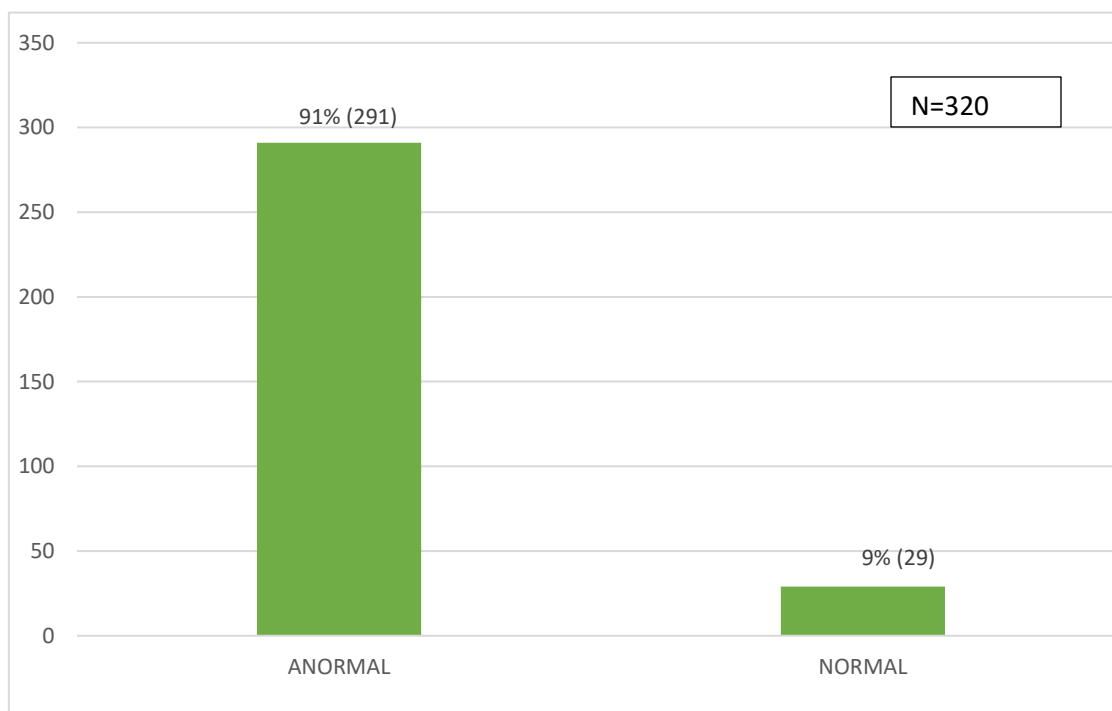
Gráfico 7. Indicación de fibrobroncoscopía en base al diagnóstico de ingreso de los pacientes que resultaron con tuberculosis pulmonar en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

Del total de pacientes a los cuales se les realizó fibrobroncoscopía, y resultaron con tuberculosis pulmonar la indicación diagnóstica para realizar el procedimiento el 62.3% fue por sospecha de TB pulmonar, 8.7% derrame pleural, 8.7% neumonía, 5.8% atelectasia, 5.8% hemoptisis 5.8% otros, 2.9% fibrosis pulmonar.

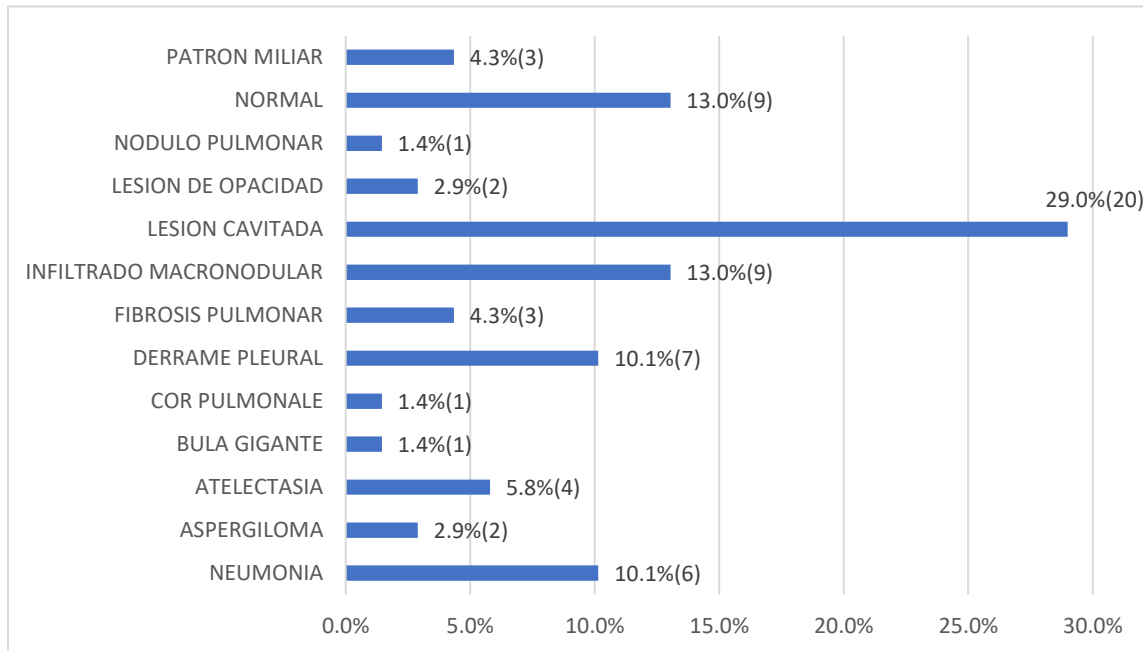
Gráfico 8. Hallazgos radiológicos de tórax de los pacientes a los que se les realizó fibrobroncoscopía para diagnóstico de tuberculosis pulmonar del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

De los hallazgos radiológicos de tórax en los pacientes 91% (291) su resultado fue anormal, y 9% (29) normal

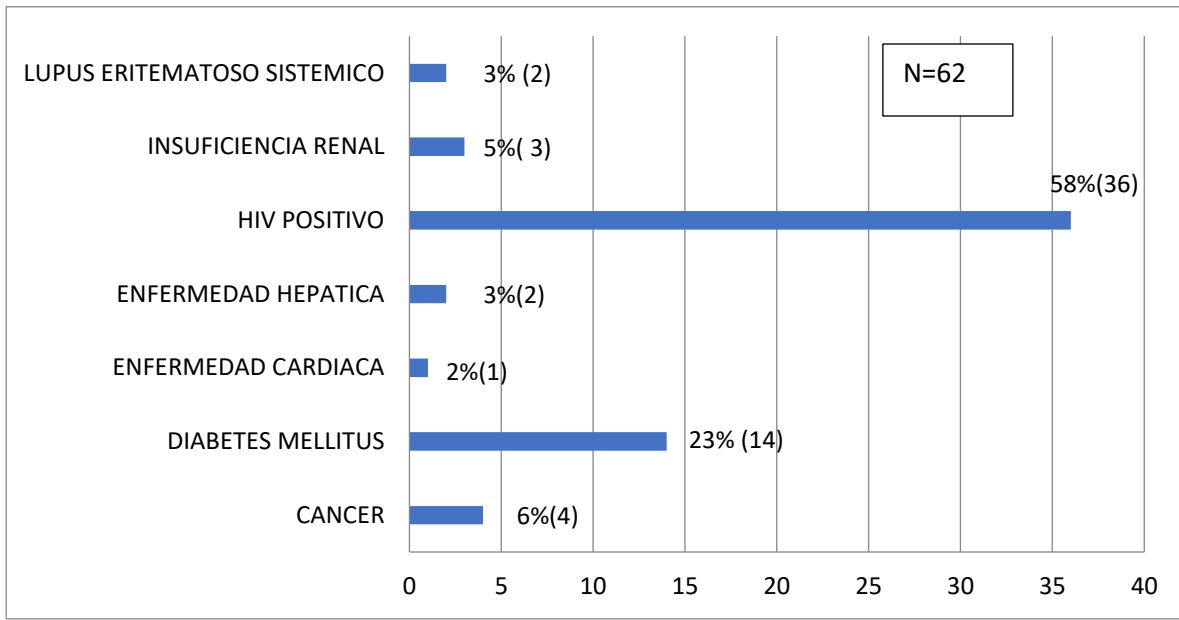
Gráfico 9. Hallazgos radiológicos de tórax de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis por fibrobroncoscopia en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopia Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

De los hallazgos radiológicos de tórax en los pacientes lesión cavitada 29%, normal 13%, infiltrado macronodular 13%, derrame pleural 10.1%, neumonía 10.1%, atelectasia 5.8%, fibrosis pulmonar 4.3%, patrón miliar 4.3%, lesión de opacidad 2.9%, aspergiloma 2.9%, nódulo pulmonar 1.4%, cor pulmonale 1.4%, bula gigante 1.4%.

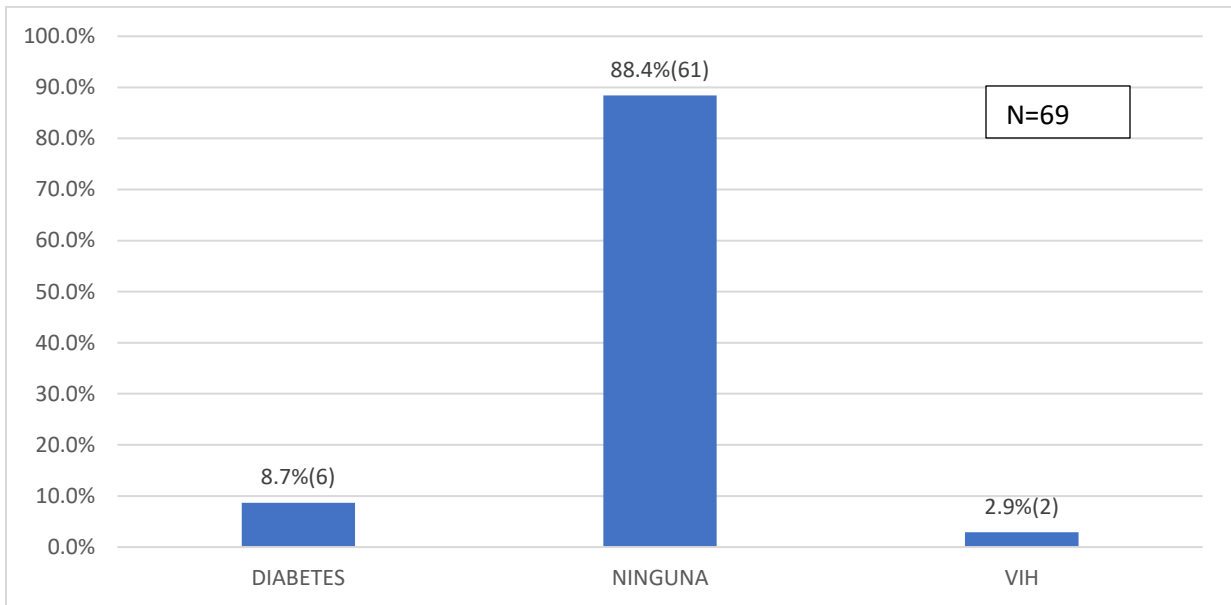
Gráfico 10. Comorbilidades crónicas de los pacientes a los que se les realizó fibrobroncoscopia diagnostica para tuberculosis en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopia Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

Del total de pacientes en estudio se encontró con comorbilidad crónica a 62; 58% (36) VIH positivo, 23% (14) Diabetes mellitus, 6% (4) cancer, 5% (3) Insuficiencia renal, 3% (2) Lupus eritematoso sistémico, 3% (2) Enfermedad hepática y 2% (1) Enfermedad cardiaca.

Gráfico 11. Comorbilidades crónicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis a los que se les realizó fibrobroncoscopía diagnóstica en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

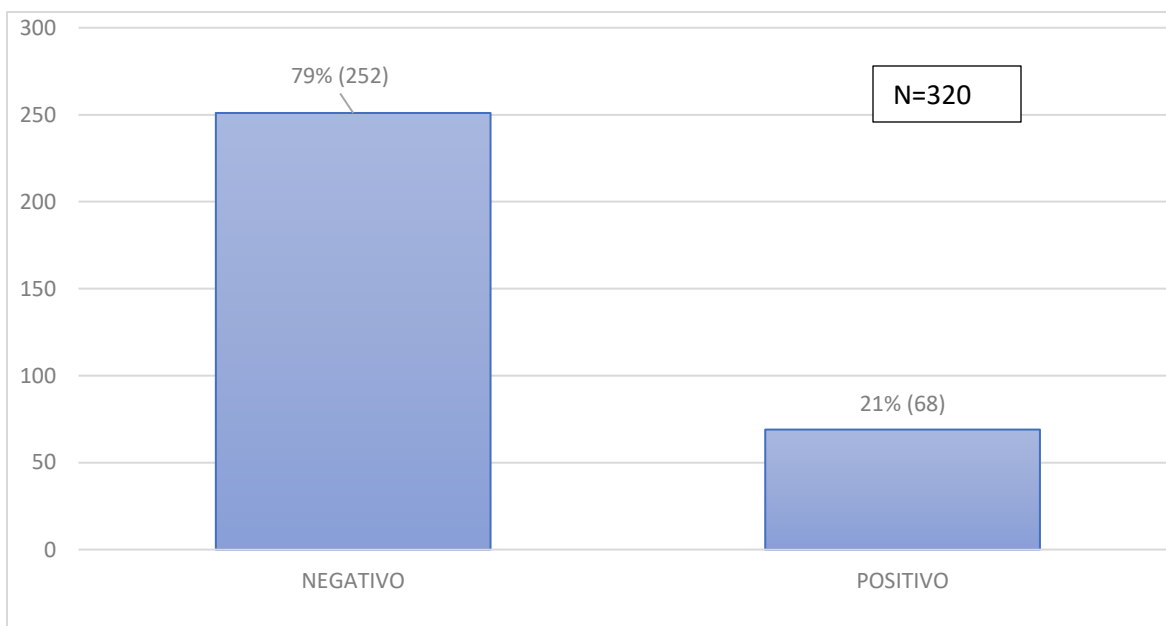


Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

Del total de pacientes con tuberculosis pulmonar se encontró sin comorbilidad crónica 88.4%, Diabetes mellitus 8.7%, VIH 2.9%.

Resultados de Gene-Xpert MTB/RIF por Fibrobroncoscopía en base al resultado final del cultivo BAAR

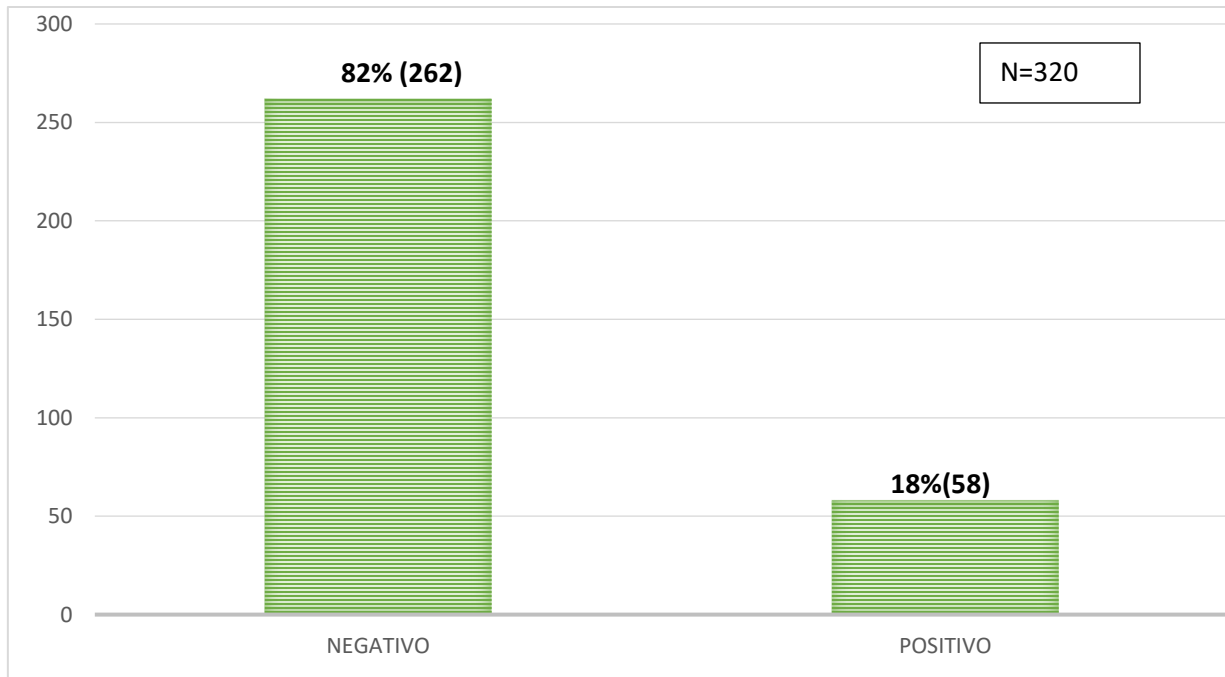
Gráfico 12. Resultados de Gene Xpert MTB/Rif en pacientes a los que se les realizo fibrobroncoscopía diagnostica para tuberculosis del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

Del total de pacientes (320) a quienes se les realizo Gene Xpert MTB/RIF, 79% (252) obtuvo resultado negativo, y 21% (68) positivo

Gráfico 13. Resultado cultivo BAAR en los pacientes a los que se les realizo fibrobroncoscopía diagnostica para tuberculosis del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

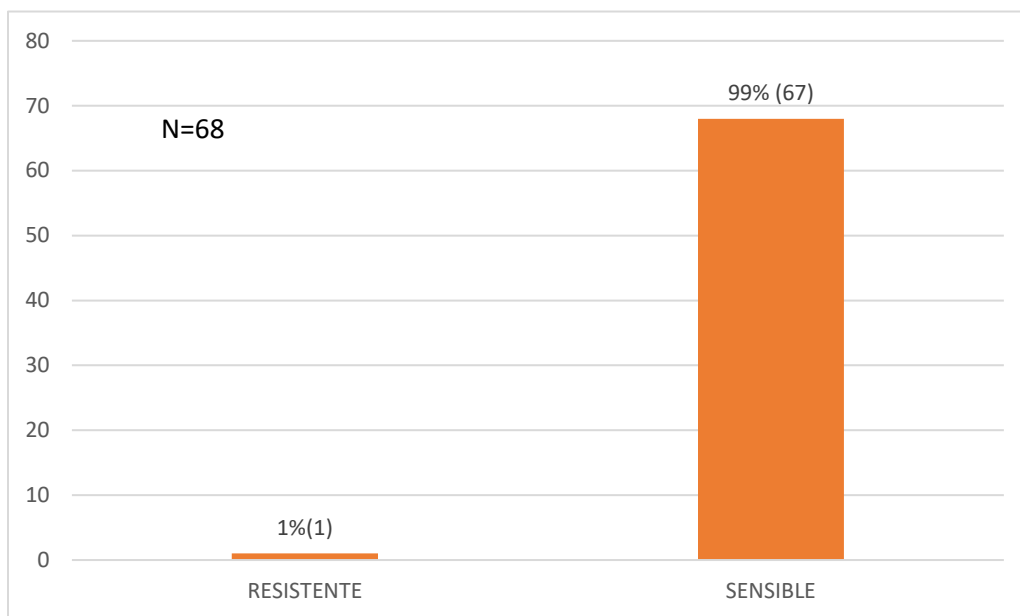


Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

De acuerdo a los resultados obtenidos de los pacientes a quienes se les realizó cultivo BAAR, 82% (262) fue negativo, y 18% (58) dio positivo.

Resistencia a Rifampicina reportados tanto por Gene-Xpert MIB/RIF como por cultivo BARR

Gráfico 14. Resistencia a Rifampicina por Gene Xpert MTB/RIF en pacientes a los que se les realizo fibrobroncoscopía diagnostica para tuberculosis del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018



Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopía Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

Según los resultados obtenidos de los 68 Gene Xpert MTB/RIF con resultado positivo, 99% (67) fueron sensibles a Rifampicina, y 1% (1) mostraron resistencia genética al antibiótico.

Tabla 2. Concordancia entre los resultados de Gene Xpert MTB/RIF y cultivo BAAR en pacientes a los que se les realizo fibrobroncoscopia diagnóstica para tuberculosis en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

	CULTIVO POSITIVO	CULTIVO NEGATIVO
GENE XPERT MTB/RIF POSITIVO	57	11
GENE XPERT MTB/RIF NEGATIVO	1	251
	58	262

Resultados

[1] Concordancia entre dos observadores:

Datos:

	1	2
1	57	11
2	1	251

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de categorías: 2
 Tipo de ponderación: No ponderar

Resultados:

Acuerdo observado: 0,9625
 Acuerdo esperado: 0,6833

Kappa	FE*	IC (95,0%)	
0,8816	0,0333	0,8163	0,9469

*EE: error estándar

Kappa mínimo: -0,0191
 Kappa máximo: 0,9251

Prueba de significación:

Estadístico Z	Valor p
15,8478	0,0000

Fuente: Análisis estadístico de Epidat 4.2 modulo concordancia y consistencia

Concordancia es fuerte en su asociación con un índice de Kappa de Cohen de 0.88 acercándose a 1 el cual establece estadísticamente un acuerdo perfecto con una validez altamente significativa ($p < 0.001$).

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba diagnostica Gene Xpert MTB/RIF en pacientes a los que se les realizo fibrobroncoscopia diagnostica para tuberculosis del Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018

	CULTIVO POSITIVO	CULTIVO NEGATIVO
GENE XPERT MTB/RIF POSITIVO	57	11
GENE XPERT MTB/RIF NEGATIVO	1	251
	58	262

Fuente: Registro de Unidad de Fibrobroncoscopia Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña 2014 a 2018.

SENSIBILIDAD	57/58X100%	98%
ESPECIFICIDAD	251/262X100%	96%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	57/68X100%	83%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	251/252X100%	99.6%
ODDS PRE TEST	0.19 / 1 - 0.19	0.23
ODDS POST TEST	0.23 x 24.5	5.6
PROBABILIDAD PRE TEST	PREVALENCIA	19%
PROBABILIDAD POST TEST	5.6 / 1 + 5.6x 100%	85%
COEFICIENTE DE VEROSIMILITUD POSITIVO	0.98 / 1 - 0.96	24.5
COEFICIENTE DE VEROSIMILITUD NEGATIVO	1 - 0.98 / 0.96	0.02

Especificidad de Gene xpert MTB/RIF 96%, sensibilidad 98%, valor predictivo positivo 83%, valor predictivo negativo 99.6%.

8. DISCUSIÓN

Fueron 320 pacientes que se sometieron a fibrobroncoscopia diagnóstica para tuberculosis pulmonar durante el periodo de enero 2014 a diciembre 2018 en el Hospital Nacional Dr. José Antonio Saldaña de los cuales a 69 se le pudo establecer el diagnóstico.

La característica con respecto al sexo de los 320 pacientes sometidos al procedimiento diagnóstico es 51% del sexo masculino y 49% femenino, sin embargo al establecer el diagnóstico se observa que 52% representa el sexo femenino, por lo que se puede decir que el sexo masculino se somete en mayor proporción al procedimiento, pero el femenino constituye la mayoría con respecto a la confirmación del diagnóstico; la edad media del total de pacientes que se sometieron a la fibrobroncoscopia diagnóstica fue de 47.7+/-19.3 IC 95%, y la de los pacientes catalogados como tuberculosis pulmonar por fibrobroncoscopia fue de 43.9+/-18.7 IC 95%. El rango de edad tanto para el procedimiento como el diagnóstico definitivo es amplio similar al estudio de Zuberi, papel del lavado bronquial Gene Xpert en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con escaso esputo(13), y al estudio de Lu, Yanjun sobre evaluación de la precisión diagnóstica del ensayo Xpert MTB/RIF en líquido de lavado alveolar con 113 mujeres y 125 hombres con una edad media de 47.2 años(26).

En cuanto a la ocupación se observa que 30% de los pacientes pertenecen al rubro de ama de casa, siendo estas las que representan mayoría al establecer el diagnóstico, seguido de los trabajadores del campo y posteriormente una diversidad de ocupaciones.

Los pacientes que presentan comorbilidad crónica (62) el 58% reportó VIH positivo, diabetes mellitus 23%, análogo al estudio de Knut, en el que se observan los factores de riesgo poblacional de presentar la enfermedad(5). Los resultados de la investigación demuestran que el VIH y la diabetes mellitus son las comorbilidades asociadas al diagnóstico de tuberculosis y es importante denotar que las intervenciones en pacientes con VIH han disminuido la coinfección oportunista de tuberculosis, y permite visualizar otras comorbilidades crónicas debilitantes como lo es la diabetes mellitus.

La causa más frecuente para indicación de fibrobroncoscopia según diagnóstico de ingreso fue 50% por sospecha de tuberculosis pulmonar, y el otro 50% por diagnóstico diferencial (Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), hemoptisis, neumonía, absceso pulmonar,

atelectasia, entre otras), con respecto a los pacientes con el diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar el 62.3% fue por sospecha de TB pulmonar, 8.7% derrame pleural, 8.7% neumonía, 5.8% atelectasia, 5.8% hemoptisis 5.8% otros y 2.9% fibrosis pulmonar.

Se obtuvo un total de detecciones de MTB por Gene Xpert de 21% (68) siendo confirmados de la enfermedad pulmonar por cultivo solo 18% (58) de los pacientes. Encontrando la prueba de Gene Xpert para detección de MTB en muestras obtenidas por fibrobroncoscopia con una sensibilidad del 98% similar a las observadas por Theron en el estudio de precisión e impacto de Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB en líquido de lavado broncoalveolar realizado en Sudáfrica encontrando 93% de sensibilidad (10), otro estudio desarrollado en Pakistán por Khalil llamado rendimiento diagnóstico del Gene Xpert en lavado broncoalveolar con una sensibilidad del 92%(27), Patil en el estudio de lavado bronquial Gene Xpert MTB/RIF en comparación con técnica de diagnóstico convencional 91%(8), Lee desarrollo un estudio en Seul, Corea llamado precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF en muestras de broncoscopia encontrando una sensibilidad del 81.6%(28) y Vallejo con el ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis en el laboratorio del Instituto Nacional del tórax-Chile con el 94%(29). Y una especificidad del 96% equivalente a la encontrada por Theron 96%(10), Lee 100%(28), Vallejo 95%(29).

Otros indicadores de la contribución diagnóstica del Gene Xpert MTB/RIF se pudo determinar el valor predictivo positivo del 83%, y el valor predictivo negativo del 99.6% los cuales miden la probabilidad de padecer o no la enfermedad conociendo el resultado positivo o negativo, semejante al estudio realizado por Theron de precisión e impacto de Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB en líquido de lavado broncoalveolar con un valor predictivo positivo(VPP) 83% y valor predictivo negativo del 98% (10) y de Barnard, Dewald A. artículo de utilidad de Xpert MTB / RIF realizado en lavados bronquiales obtenidos en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con un valor predictivo positivo de 80% (IC 95%) y un valor predictivo negativo del 95.5% (IC 95%) (30). Una vez calculada la prevalencia se determinó la probabilidad previa a la prueba de tener la enfermedad siendo del 19%, y el Odds post test el cual permite calcular la probabilidad del 84% de tener la enfermedad., luego de aplicar la técnica diagnóstica.

El coeficiente de verosimilitud positivo es de 24.5 (> 1) lo que hace más probable que la enfermedad esté presente si la prueba es positiva. En cambio, el coeficiente de verosimilitud

negativo es de 0.02 (<1) lo cual explica que es menos probable la enfermedad con una prueba negativa de lo que era antes de aplicarla.

En la estimación de la concordancia de resultados de la prueba Gene Xpert MTB/Rif frente a cultivo BAAR respecto al azar, se realizó con el Índice Kappa de Cohen, estimando un grado de acuerdo de 0.88 +/- (0.82-0.94) IC 95%, clasificada como muy buena según su fuerza de concordancia, similar al estudio de García sobre Evaluación de la técnica Xpert® MTB/RIF para la detección de Mycobacterium tuberculosis de (K)=0.96.(31).

9. CONCLUSIONES

La prueba molecular Xpert MTB/RIF en muestras de broncoscopía realizadas a los pacientes de la Unidad de Fibrobroncoscopía del Hospital de Neumología Dr. José Antonio Saldaña, mostro concordancia para diagnóstico de tuberculosis pulmonar en relación al cultivo BAAR; concluyendo que la prueba gene Xpert MTB/RIF es confiable en la contribución diagnóstica temprana de tuberculosis pulmonar en muestras obtenidas por fibrobroncoscopía demostrando que los porcentajes de sensibilidad y especificidad reportados coinciden con estudios internacionales y contiene validez para la investigación realizada en el Hospital Neumológico en San Salvador.

En el caso de la obtención de datos de resistencia a rifampicina solo el 1% fue reportado por Gene Xpert MTB/RIF

De acuerdo al estudio se concluye que los pacientes inmunodeprimidos que padecen comorbilidades (HIV, Diabetes Mellitus), tienen altas probabilidades de presentar la patología pulmonar; Además, se observó que el rango de edad es amplio, y a pesar que los pacientes del sexo masculino alcanzaron mayor porcentaje, las amas de casa ocupan el rango más alto de padecerla. También mencionaremos que la alta sospecha que el paciente tenga TB, y los hallazgos radiológicos encontrados anormales, son de los parámetros importantes para la indicación de la toma de muestra bronquial por fibrobroncoscopía y posterior establecimiento del diagnóstico definitivo, conducta y tratamiento oportuno.

10. RECOMENDACIONES

- Al legislativo el apoyo logístico y presupuestario que permita la capacitación del personal de salud en el diagnóstico temprano de Tuberculosis con especial énfasis en entrenamiento especializado para establecer el diagnóstico de tuberculosis en pacientes no diagnosticados convencionalmente por examen directo de esputo.
- Al ministerio de salud expandir a nivel nacional unidades de diagnóstico temprano de tuberculosis de difícil detección, que cuenten no solo con el personal adiestrado sino con la infraestructura adecuada el equipo e instrumentalización, y pruebas de laboratorio avanzadas como lo es el Gene Xpert MTB/RIF que facilite el acceso a la población y descentralice las atenciones especializadas de un problema de salud pública prevalente en el que su control depende estrechamente del diagnóstico temprano.
- Al Ministerio de Salud mantener la lucha en contra de la Tuberculosis en nuestro país a través de continuas capacitaciones que incluya al 100% de su personal, la actualización de normativas, lineamientos.
- Al programa nacional de tuberculosis y enfermedades respiratorias la promoción de investigaciones, en el personal de salud.
- Al programa nacional de tuberculosis y enfermedades respiratorias el mantenimiento de la infraestructura, equipos, el abastecimiento de medicamentos y reactivos y/o pruebas diagnósticas en la red nacional.
- Al Programa nacional de tuberculosis el aumento de plataformas electrónicas y redes sociales que permita la educación a la población en relación a la prevención, detección, tratamiento y rehabilitación de la tuberculosis.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Castañeda-Hernández DM, Tobón-García D, Rodríguez-Morales AJ. [Association between tuberculosis incidence and the Human Development Index in 165 countries of the world]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. diciembre de 2013;30(4):560-8.
2. Okhovat-Isfahani B, Bitaraf S, Ali Mansournia M, Doosti-Irani A. Inequality in the global incidence and prevalence of tuberculosis (TB) and TB/HIV according to the human development index. Med J Islam Repub Iran. 2019;33:45.
3. Ayala G, Garay J, Aragon M, Decroo T, Zachariah R. Trends in tuberculosis notification and treatment outcomes in prisons: a country-wide assessment in El Salvador from 2009-2014. Rev Panam Salud Publica. enero de 2016;39(1):38-43.
4. Ministerio de Salud. Norma técnica para la prevención y control de la tuberculosis 2018 [Internet]. 2018 [citado 6 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/norma/norma_tecnica_prevenccion_y_control_tb_v1.pdf
5. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. Social Science & Medicine [Internet]. 1 de junio de 2009 [citado 20 de septiembre de 2019];68(12):2240-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953609002111>
6. PAHO. PROGRAMA «FORTALECIMIENTO DE LA RED DE LABORATORIOS DE TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS» [Internet]. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-cientificas-tecnicas-9703&alias=45430-costo-efectividad-diagnostico-tuberculosis-2018-430&Itemid=270&lang=es. [citado 6 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-cientificas-tecnicas-9703&alias=45430-costo-efectividad-diagnostico-tuberculosis-2018-430&Itemid=270&lang=es

7. Sharma SK, Kohli M, Yadav RN, Chaubey J, Bhasin D, Sreenivas V, et al. Evaluating the Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF Assay in Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE. 2015;10(10):e0141011.
8. Patil S, Narwade S, Mirza M. Bronchial Wash Gene Xpert MTB/RIF in Lower Lung Field Tuberculosis: Sensitive, Superior, and Rapid in Comparison with Conventional Diagnostic Techniques. J Transl Int Med. septiembre de 2017;5(3):174-81.
9. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014 [citado 6 de septiembre de 2019];(1). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub3/full>
10. Theron G, Peter J, Meldau R, Khalfey H, Gina P, Matinyena B, et al. Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid. Thorax. noviembre de 2013;68(11):1043-51.
11. Şimşek A, Yapıcı İ, Babalık M, Şimşek Z, Kolsuz M. Bronchoscopic diagnostic procedures and microbiological examinations in proving endobronchial tuberculosis. J Bras Pneumol. junio de 2016;42(3):191-5.
12. N. Reyes Núñez, E. Luque Crespo, J. Santos Morano, I. Alfageme Michavila. Broncoscopia diagnóstica. Requisitos, sedación y técnicas [Internet]. https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/10-BRONCOSCOPIA-Neumologia-3_ed.pdf. [citado 31 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/10-BRONCOSCOPIA-Neumologia-3_ed.pdf
13. Zuberi FF, Hussain S, Hameed S, Zuberi BF. Role of Bronchial Washing Gene Xpert in Sputum-Scarce Cases of Suspected Pulmonary Tuberculosis. Pak J Med Sci. febrero de 2019;35(1):211-4.
14. Ministerio de Salud, El Salvador. Situación epidemiológica de la tuberculosis en El Salvador. Año 2015 [Internet]. Situación epidemiológica de la tuberculosis en El Salvador. Año 2015. [citado 6 de septiembre de 2019]. Disponible en:

https://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/Vigilancia_epidemiologica/Situacion_epidemiologica_de_la_tuberculosis_en_el_salvador_2015.pdf

15. Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, Ost DE, Eapen GA. Flexible Bronchoscopy. Clin Chest Med. 2018;39(1):1-16.
16. Ministerio de Salud. LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS San Salvador, septiembre de 2015 [Internet]. http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_preencion_y_control_t_b.pdf. [citado 1 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_preencion_y_control_t_b.pdf
17. Khairunisa Suleiman, Byn Gay (GAT), Dr. Wayne Van Germert (OMS). Una guía para activistas sobre Herramientas de Diagnóstico de la Tuberculosis [Internet]. 2017 [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://www.treatmentactiongroup.org/sites/default/files/SP_tb_diagnostic_tools_act_guide_3.pdf
18. Tania Herrera Martínez, Fabiola Arias Muñoz, Natalia Ruiz Lobos. MANUAL OPERATIVO Implementación del GeneXpert MTB/ RIF en el Programa de Tuberculosis Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis 2017 [Internet]. 2017 [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/02/2018.01.23_MANUAL-XPRT.pdf
19. Sanchez JD, <https://www.facebook.com/pahowho>. PAHO/WHO | GeneXpert Training Package [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12924:manual-de-capacitacion-en-genexpert&Itemid=42250&lang=en
20. Pue CA, Pacht ER. Complications of Fiberoptic Bronchoscopy at a University Hospital. Chest [Internet]. 1 de febrero de 1995 [citado 14 de septiembre de 2019];107(2):430-2. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216349741>

21. Meng Y, Zhang D, Yi J, Luo Y. [Diagnosis of simple endobronchial tuberculosis by fibero bronchoscopy]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. mayo de 2005;25(5):591-2.
22. Zavala DC. Pulmonary Hemorrhage in Fiberoptic Transbronchial Biopsy. *Chest* [Internet]. 1 de noviembre de 1976 [citado 14 de septiembre de 2019];70(5):584-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216377881>
23. FG Simpson, Ag Arnold, Un Purvis, PW Belfield, MF Muers, NJ Cooke. Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. | *Thorax* [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/41/4/311>
24. Pereira W, Kovnat DM, Snider GL. A Prospective Cooperative Study of Complications following Flexible Fiberoptic Bronchoscopy. *Chest* [Internet]. 1 de junio de 1978 [citado 14 de septiembre de 2019];73(6):813-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216618287>
25. Valentini I, Lazzari Agli L, Michieletto L, Innocenti M, Savoia F, Del Prato B, et al. Competence in flexible bronchoscopy and basic biopsy technique. *Panminerva Med*. septiembre de 2019;61(3):232-48.
26. Lu Y, Zhu Y, Shen N, Tian L, Sun Z. Evaluating the diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay on bronchoalveolar lavage fluid: A retrospective study. *Int J Infect Dis*. junio de 2018;71:14-9.
27. Khalil KF, Butt T. Diagnostic yield of Bronchoalveolar Lavage gene Xpert in smear-negative and sputum-scarce pulmonary tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. febrero de 2015;25(2):115-8.
28. Lee HY, Seong MW, Park SS, Hwang S-S, Lee J, Park YS, et al. Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF on bronchoscopy specimens in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. julio de 2013;17(7):917-21.
29. Patricio Vallejo v., Juan Carlos Rodríguez D., Andrea Searle, y Victorino Fraga. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis Patricio Vallejo v., Juan Carlos Rodríguez D., Andrea Searle M. y Victorino Farga C [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v31n2/art10.pdf>

30. Barnard DA, Irusen EM, Bruwer JW, Plekker D, Whitelaw AC, Deetlefs JD, et al. The utility of Xpert MTB/RIF performed on bronchial washings obtained in patients with suspected pulmonary tuberculosis in a high prevalence setting. *BMC Pulm Med.* 16 de septiembre de 2015;15:103.
31. García P, Balcells ME, Castillo C, Miranda C, Geoffroy E, Román JC, et al. Evaluación de la técnica Xpert® MTB/RIF para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* complex en muestras extra-pulmonares. *Revista chilena de infectología* [Internet]. agosto de 2017 [citado 5 de noviembre de 2019];34(4):333-9. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182017000400333&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. ANEXOS

ANEXO 1 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS									
EDAD	SEXO	OCUPACION	COMORBILIDADES CRONICAS	HALLAZGOS RADIOLOGICOS	INDICACION DE FBB DIAGNOSTICA	DETECCION MTB GENE XPERT	DETECCION RESISTENCIA RIF POR GENE XPERT	RESULTADO DE CULTIVO	RESISTENCIA A RIFAMPICINA POR CULTIVO

ANEXO 2 CARTA DE SOLICITUD PARA REALIZAR INVESTIGACION EN HOSPITAL NACIONAL DR. JOSE ANTONIO SALDAÑA



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO

Facultad de Posgrados y Educación Continua

Campus Universitario I, Antiguo Cuscatlán, 07 de octubre 2019

Dra. Carmen Guadalupe Melara de García
Hospital General de Neumología y Medicina Familiar
Dr. José Antonio Saldaña
Directora
Presente.



Estimada Dra. Melara, reciba un cordial y afectuoso saludo, deseándole éxitos en el cargo que desempeña.

La Universidad esta desarrollando el Diplomado en Investigación con Énfasis en Tuberculosis, dirigido a profesionales de los servicios de salud de nuestro país, y parte de las competencias de este Diplomado es que sus participantes desarrollen un trabajo de investigación.

Adjuntamos el protocolo de la investigación de nominado, CAPACIDAD DIAGNOSTICA DEL GENE XPERT MTB/RIF PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS EN HOSPITAL GENERAL DE NEUMOLOGIA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSE ANTONIO SALDAÑA", EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017 A JUNIO 2019.

Solicitamos la valoración del Comité de Ética de su institución de este protocolo, y la autorización para el acceso a la información. Las responsables de este trabajo son:

Nombre	Institución donde laboran
Dra. Carolina Lacayo de Santana	Hospital Policlínico Zacamil, Instituto Salvadoreño del Seguro Social
Licda. Polyta Gabriela Rodríguez Cruz	Hospital Nacional de la Mujer "Dra. Mariá Isabel Rodríguez".
Licda. Zayda Olivia Pérez Aguilar	Unidad de Salud Comunitaria Familiar El Paisnal
Licda. Cecilia Vásquez Cornejo	Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom
Dra. Gloria Patricia Argueta de Cativo (Asesor)	Docente de la Universidad Dr. José Matías Delgado

Estaremos atentas a su amable respuesta.

OMNIA CUM HONORE



Gloria Patricia Argueta de Cativo

Dra. Gloria Patricia Argueta de Cativo
Coordinadora Académica
Diplomado en Investigación con Énfasis en Tuberculosis
Facultad de Posgrados y Educación Continua
Universidad Dr. José Matías Delgado

ANEXO 3 CARTA DE AUTORIZACION DEL COMITÉ LOCAL DE ETICA HOSPITALARIO



MINISTERIO DE SALUD

HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE NEUMOLOGIA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSE ANTONIO SALDAÑA"



MEMORANDUM

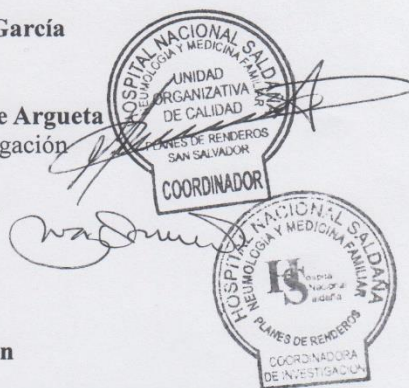
PARA: **Dra. Carmen Guadalupe Melara de García**
Directora

DE: **Dra. Mariasela Emperatriz Urbina de Argueta**
Coordinadora Comité de Ética e Investigación

Dra. Ana Lorena Abrego de Orellana
Comité de Investigación

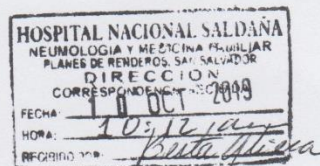
FECHA: **8 de octubre de 2019**

ASUNTO: **Revisión de Protocolo de Investigación**



A través de la presente reciba un cordial saludo a la vez que en atención a solicitud de revisión de protocolo de investigación titulado "**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL GENE XPERT MTB/RIF PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS EN HOSPITAL DR. JOSÉ ATONIO SALDAÑA**", a cargo de los estudiantes del *Diplomado en Investigación con Énfasis en Tuberculosis* de la Universidad Dr. José Matías Delgado: Ana Carolina Lacayo de Santana, Zayda Olivia Pérez Aguilar, Polyta Gabriela Rodríguez Cruz y Cecilia Vásquez Cornejo; tengo a bien informarle que metodológica y éticamente puede ser implementado en nuestra institución, no obstante deben pasar a la Unida Jurídica de este hospital para declaración jurada de confidencialidad.

Sin otro particular, nos suscribimos muy cordialmente.



Km. 8½, Carretera a Los Planes de Renderos, San Salvador, El Salvador. C.A.
Teléfonos (503) 2201-2195; 2201-2196; Fax: 2280-8209; Conmutador PBX (503) 2201-2101
E-mail: mfamiliar@salud.gob.sv

ANEXO 4 CARTA DE AUTORIZACION DE DIRECCION LOCAL HOSPITALARIA



MINISTERIO
DE SALUD

HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE
NEUMOLOGIA Y MEDICINA FAMILIAR
"DR. JOSE ANTONIO SALDAÑA "



Of. No. 2019-3000-527
11 de Octubre de 2019

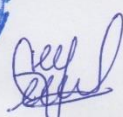
Dra. Gloria Patricia Argueta de Cativo
Coordinadora Académica
Diplomado en Investigación con Énfasis en Tuberculosis
Facultad de Posgrados y Educación Continua
Universidad Dr. José Matías Delgado.
Presente.

En atención a su nota de fecha 07 de Octubre del presente año, en la que solicita autorización para realizar Trabajo de Investigación en este Centro Hospitalario, sobre **"CAPACIDAD DIAGNOSTICA DEL GENE SPERT MTB/RIF PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE NEUMOLOGÍA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSÉ ANTONIO SALDAÑA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017 A JUNIO 2019"**, esta Dirección autoriza lo solicitado, favor contactar a Dra. Mariasela Emperatriz Urbina de Argueta, Coordinadora Comité de Ética e Investigación, quien les dará instrucciones, al teléfono No. 2201-2111.

Sin otro en particular, me suscribo, atentamente.



DIOS UNIÓN LIBERTAD

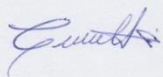

Dra. Carmen Guadalupe Melara de García
Directora.

c.c. Coordinadora Comité de Ética e Investigación.

Km. 8½, Carretera a Los Planes de Renderos, San Salvador, El Salvador. C.A.
Teléfonos (503) 2201-2195; 2201-2196; Fax: 2280-8209; Conmutador PBX (503) 2201-2101
E-mail: mfamiliar@salud.gob.sv


ANEXO 5 DECLARACIONES JURADAS

Yo **POLYTA GABRIELA RODRIGUEZ CRUZ** de TREINTA Y UN años de edad, estudiante, con Documento Único de Identidad número 03859859-0, por medio de la presente **DECLARO BAJO JURAMENTO:** I) Que soy estudiante del diplomado de investigación con énfasis en Tuberculosis en la Universidad Doctor José Matias Delgado. II) Que dentro del proceso en mención , y previo a la obtención del Diploma respectivo, me encuentro realizando trabajo de investigación denominado: "CAPACIDAD DIAGNOSTICA DEL GENE XPERT MTB/RIF PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS EN EL HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE NEUMOLOGÍA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSÉ ANTONIO SALDAÑA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017 A JUNIO 2019" . III) Que según resolución emitida a las ocho horas del veintitrés de octubre del año dos mil diecisiete, por el Oficial de Información del Ministerio de Salud, por el mecanismo de Consulta Directa establecida en el Art. 62 de la LAIP, se me concederá el acceso a expedientes clínicos. IV) En virtud de ello, por medio de la presente declaro que bajo ningún concepto, sustraeré documentación de los expedientes que me sean facilitados, así como tampoco revelare datos personales o confidenciales contenidos en los mismos, limitándose mi actuación a la base de datos que contiene el diagnostico y el resultado de los análisis. V) Así mismo declaro que conozco las sanciones que se hacen merecedores los que sin consentimiento de los titulares de información, revelaren datos personales o confidenciales. Y por estar redactada conforme a mi voluntad, firmo la presente declaración en la ciudad de San Salvador, a los veinticuatro días del mes de octubre del año dos mil diecinueve.

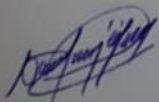


Yo **ZAYDA OLIVIA PÉREZ AGUILAR** de VEINTINUEVE años de edad, estudiante, con Documento Único de Identidad número 04228772-9, por medio de la presente **DECLARO BAJO JURAMENTO:**


I) Que soy estudiante del diplomado de investigación con énfasis en Tuberculosis en la Universidad Doctor José Matias Delgado. II) Que dentro del proceso en mención, y previo a la obtención del Diploma respectivo, me encuentro realizando trabajo de investigación denominado: "CAPACIDAD DIAGNOSTICA DEL GENE XPERT MTB/RIF PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS EN EL HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE NEUMOLOGÍA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSÉ ANTONIO SALDAÑA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017 A JUNIO 2019" . III) Que según resolución emitida a las ocho horas del veintitrés de octubre del año dos mil diecisiete, por el Oficial de Información del Ministerio de Salud, por el mecanismo de Consulta Directa establecida en el Art. 62 de la LAIP, se me concederá el acceso a expedientes clínicos. IV) En virtud de ello, por medio de la presente declaro que bajo ningún concepto, sustraeré documentación de los expedientes que me sean facilitados, así como tampoco revelare datos personales o confidenciales contenidos en los mismos, limitándose mi actuación a la base de datos que contiene el diagnóstico y el resultado de los análisis. V) Así mismo declaro que conozco las sanciones que se hacen merecedores los que sin consentimiento de los titulares de información, revelaren datos personales o confidenciales. Y por estar redactada conforme a mi voluntad, firmo la presente declaración en la ciudad de San Salvador, a los veinticuatro días del mes de octubre del año dos mil diecinueve.



Yo **ANA CAROLINA LACAYO DE SANTANA** de CUARENTA Y UN años de edad, Dra. En Medicina, con Documento Único de Identidad número 02309681-8, por medio de la presente **DECLARO BAJO JURAMENTO:** I) Que soy estudiante del diplomado de investigación con énfasis en Tuberculosis en la Universidad Doctor José Matias Delgado. II) Que dentro del proceso en mención , y previo a la obtención del Diploma respectivo, me encuentro realizando trabajo de investigación denominado: "CAPACIDAD DIAGNOSTICA DEL GENE XPERT MTB/RIF PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS EN EL HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE NEUMOLOGÍA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSÉ ANTONIO SALDAÑA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017 A JUNIO 2019" . III) Que según resolución emitida a las ocho horas del veintitrés de octubre del año dos mil diecisiete, por el Oficial de Información del Ministerio de Salud, por el mecanismo de Consulta Directa establecida en el Art. 62 de la LAIP, se me concederá el acceso a expedientes clínicos. IV) En virtud de ello, por medio de la presente declaro que bajo ningún concepto, sustraeré documentación de los expedientes que me sean facilitados, así como tampoco revelare datos personales o confidenciales contenidos en los mismos, limitándose mi actuación a la base de datos que contiene el diagnostico y el resultado de los análisis. V) Así mismo declaro que conozco las sanciones que se hacen merecedores los que sin consentimiento de los titulares de información, revelaren datos personales o confidenciales. Y por estar redactada conforme a mi voluntad, firmo la presente declaración en la ciudad de San Salvador, a los veinticuatro días del mes de octubre del año dos mil diecinueve.



Yo **CECILIA VASQUEZ CORNEJO** de CINCUENTA años de edad, Licenciada en Enfermería, con Documento Único de Identidad número 01230014-9, por medio de la presente **DECLARO BAJO JURAMENTO:** I) Que soy estudiante del diplomado de investigación con énfasis en Tuberculosis en la Universidad Doctor José Matias Delgado. II) Que dentro del proceso en mención , y previo a la obtención del Diploma respectivo, me encuentro realizando trabajo de investigación denominado: "CAPACIDAD DIAGNOSTICA DEL GENE XPERT MTB/RIF PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN MUESTRA BRONQUIAL POR FIBROBRONCOSCOPIA REALIZADAS EN EL HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE NEUMOLOGÍA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSÉ ANTONIO SALDAÑA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017 A JUNIO 2019" . III) Que según resolución emitida a las ocho horas del veintitrés de octubre del año dos mil diecisiete, por el Oficial de Información del Ministerio de Salud, por el mecanismo de Consulta Directa establecida en el Art. 62 de la LAIP, se me concederá el acceso a expedientes clínicos. IV) En virtud de ello, por medio de la presente declaro que bajo ningún concepto, sustraeré documentación de los expedientes que me sean facilitados, así como tampoco revelare datos personales o confidenciales contenidos en los mismos, limitándose mi actuación a la base de datos que contiene el diagnostico y el resultado de los análisis. V) Así mismo declaro que conozco las sanciones que se hacen merecedores los que sin consentimiento de los titulares de información, revelaren datos personales o confidenciales. Y por estar redactada conforme a mi voluntad, firmo la presente declaración en la ciudad de San Salvador, a los veinticuatro días del mes de octubre del año dos mil diecinueve.



ANEXO 6 CERTIFICACIONES DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS.

