



# Manual práctico sobre el procesamiento de muestras de heces para el diagnóstico de la **TB** infantil





# Manual práctico sobre el procesamiento de muestras de heces para el diagnóstico de la **TB** infantil

*Versión oficial en español de la obra original en inglés*  
*Practical manual of processing stool samples for diagnosis of childhood TB*

© Organización Mundial de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-4-004265-0 (versión electrónica)

*Manual práctico sobre el procesamiento de muestras de heces para el diagnóstico de la TB infantil*

ISBN: 978-92-75-32614-5 (PDF)

ISBN: 978-92-75-12614-1 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

**Adaptaciones:** si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

**Traducciones:** si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

**Cita propuesta:** Organización Panamericana de la Salud. Manual práctico sobre el procesamiento de muestras de heces para el diagnóstico de la TB infantil. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326152>.

**Datos de catalogación:** pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

**Ventas, derechos y licencias:** para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase [www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias](http://www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias).

**Materiales de terceros:** si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros —como cuadros, figuras o imágenes—, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

**Notas de descargo generales:** las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/HT/2022

# Índice

Agradecimientos.....	iv
Acerca de este manual.....	v
Público destinatario.....	v
Siglas.....	vi
<b>Parte A. Antecedentes.....</b>	<b>1</b>
A1. Introducción.....	1
A2. Métodos de procesamiento de las heces.....	2
A3. Comparación de los métodos de procesamiento de las heces.....	2
A4. Métodos de procesamiento de heces descritos en este manual.....	4
<b>Parte B. Cómo realizar los análisis de heces.....</b>	<b>5</b>
B1. Obtención y conservación de las muestras de heces.....	5
B2. Métodos de procesamiento de heces.....	7
<b>Parte C. Implementación de los análisis de heces.....</b>	<b>13</b>
C1. Dónde ubicar los análisis de heces en la red de laboratorios de varios niveles.....	13
C2. Etapas y procesos de implementación.....	14
Referencias.....	19
Anexo 1. Panorama general de las publicaciones sobre el procesamiento de heces para la detección de la TB hasta diciembre del 2021.....	23
Anexo 2. Lista de actividades para la implementación de los análisis de heces.....	33
Anexo 3. Herramienta de laboratorio para evaluar los análisis de heces mediante las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® MTB/RIF Ultra.....	34

# Agradecimientos

Esta guía ha sido elaborada por el Grupo Central de la Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI, por su sigla en inglés). Petra de Haas (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya, Países Bajos), Elisa Tagliani (Istituto Científico San Raffaele, Milán, Italia), Christopher Gilpin (Organización Internacional para las Migraciones, Ginebra, Suiza), Patricia Hall (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Estados Unidos) y Wayne van Gemert (Alianza Alto a la TB, Ginebra, Suiza) dirigieron la elaboración de este manual, bajo la coordinación de la Secretaría del Grupo de Trabajo de la GLI en el marco del Programa Mundial sobre Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la redacción de este manual se ha contado con el apoyo de Pauline Lempens (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya, Países Bajos). La coordinación durante la redacción y finalización de este manual corrió a cargo de Annemieke Brands, Nazir Ismail, Carl Michael Nathanson y Sabine Verkuil (Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS, Ginebra, Suiza).

Agradecemos especialmente los valiosos comentarios y aportes de Pamela Nabeta (Foundation for Innovative New Diagnostics, Ginebra, Suiza), Maryline Bonnet (proyecto TB Speed, Universidad de Montpellier, Montpellier, Francia), Manon Lounnas (proyecto TB Speed, Universidad de Montpellier, Montpellier, Francia) y Martina Casenghi (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Ginebra, Suiza).

La OMS también agradece las opiniones de los siguientes miembros del Grupo Central de la GLI y especialistas en salud pública: Khalide Azam, Sarabjit Singh Chadha, Fernanda Dockhorn Costa, Sarder Tanzir Hossain, Kristin Kremer, Edine Tiemersma y Andrii Slyzkyi (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya, Países Bajos).

La GLI es un grupo de trabajo de la Alianza Alto a la TB. La elaboración y publicación de este documento ha sido posible gracias al apoyo financiero de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.

# Acerca de este manual

Este manual práctico tiene como objetivo ayudar a los países en la implementación de los análisis de heces en su práctica diagnóstica y clínica relativa a la tuberculosis (TB). Proporciona evidencia e incorpora recomendaciones sobre el uso de las heces como tipo de muestra para el diagnóstico de la TB. También incluye las etapas de la implementación y detalles sobre el proceso de laboratorio para realizar análisis de heces usando las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® MTB/RIF Ultra (Xpert® Ultra).

## Público destinatario

Los destinatarios de este manual son los ministerios de salud, los gerentes de programas, el personal médico, los trabajadores de salud de primera línea (especialmente en materia de TB infantil), los responsables de los centros de realización de pruebas de la TB, el personal de supervisión de los laboratorios y los usuarios de GeneXpert® a nivel nacional, estatal o provincial y de los centros de realización de pruebas, así como los asociados en la implementación.

# Siglas

<b>AG</b>	aspirado gástrico
<b>FIND</b>	Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (por su sigla en inglés)
<b>GLI</b>	Iniciativa Mundial de Laboratorios (por su sigla en inglés)
<b>IC</b>	intervalo de confianza
<b>KPH</b>	kit de procesamiento de heces
<b>OFS</b>	método optimizado de flotación con solución de sacarosa (por su sigla en inglés)
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PNT</b>	Programa Nacional de Tuberculosis
<b>POE</b>	procedimiento operativo estandarizado
<b>POSEE</b>	grupo de intercambio de experiencias operativas y de sostenibilidad en materia de TB infantil (por su sigla en inglés)
<b>RM</b>	reactivo para muestras
<b>SOS</b>	método sencillo en una etapa (método de procesamiento de heces, por su sigla en inglés)
<b>TB</b>	tuberculosis
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana



# Parte A. Antecedentes

## A1. Introducción

A escala mundial, cada año contraen la tuberculosis (TB) 1,1 millones de niños y niñas, de los cuales solo se notifican 400 000 casos. La brecha de la detección de casos es mayor en menores de 5 años; en el 2020, esta brecha era de 72,5%, mientras que en la población infantil de 5 a 14 años era de 55,4% (1). Es difícil obtener la confirmación bacteriológica de la TB en la población infantil debido a la frecuente presentación paucibacilar de la enfermedad. Las muestras para las pruebas diagnósticas tienen una carga bacteriana baja, lo que reduce su sensibilidad. En la población infantil puede ser difícil obtener un volumen de muestra suficiente, lo que complica aún más el diagnóstico. Los niños, sobre todo los de corta edad, generalmente no pueden expectorar de manera eficaz y producir una muestra de esputo. Para obtener una muestra, a menudo es necesario realizar procedimientos invasivos, como la inducción de la expectoración o la aspiración gástrica. En muchos entornos, no se dispone del equipo ni de los materiales necesarios para la inducción de la expectoración o para la aspiración gástrica, o el personal clínico no cuenta con las habilidades necesarias para llevar a cabo estos procedimientos de forma competente. Además, los progenitores u otros cuidadores pueden ser reacios a que se realicen estos procedimientos invasivos a sus hijos.

La obtención de muestras de heces es un método no invasivo. El complejo *Mycobacterium tuberculosis* puede detectarse en muestras de heces porque el esputo se expulsa al toser y posteriormente se traga, pasando luego por el tubo digestivo. Desde el 2021, la OMS recomienda las heces como nuevo tipo de muestra —junto con el esputo (obtenido mediante expectoración espontánea o inducida), el aspirado nasofaríngeo o el aspirado gástrico— para las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra utilizadas como prueba diagnóstica inicial de la TB y para la detección de la resistencia a la rifampicina en menores de 10 años con signos y síntomas de TB pulmonar (2, 3). En el módulo 5 de las recientes Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis y el manual operativo conexo se proporcionan recomendaciones sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente, incluidas recomendaciones sobre el uso de las muestras de heces (4, 5).

En revisiones sistemáticas recientes sobre la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* en heces usando la prueba Xpert® MTB/RIF, las sensibilidades combinadas fueron de 50% (intervalo de confianza [IC] de 95%: 44-56), 57% (IC del 95%: 40-72), 62% (IC de 95%: 44-76) y 67% (IC de 95%: 52-79), y las especificidades combinadas fueron de 99% (IC del 95%: 98-99), 98% (IC de 95%: 96-99), 99% (IC de 95%: 97-99) y 99% (IC de 95%: 98-99) en comparación con un patrón de referencia microbiológico (4-9). En una revisión sistemática y un metanálisis de datos de la prueba Xpert® Ultra, la sensibilidad era de 53% (IC de 95%: 35-70) y la especificidad de 98% (IC de 95%: 93-99) (10, 11). Dado que la sensibilidad es incompleta con todos los tipos de muestras, el uso de dos muestras (preferentemente de dos tipos diferentes) podría aumentar la posibilidad de obtener un diagnóstico bacteriológico de TB (12). Sin embargo, hasta la fecha no existe ninguna recomendación de la OMS al respecto.

## A2. Métodos de procesamiento de las heces

Se han descrito varios métodos para procesar las heces para las pruebas Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra (13-20). Los métodos varían en cuanto a la técnica (o la combinación de técnicas) utilizada para poner las heces en suspensión (p. ej., agitación manual o agitación mecánica mediante un vórtex) y para separar los bacilos de la TB de los restos fecales (por ejemplo, centrifugación, filtración y sedimentación). Por consiguiente, los métodos varían en cuanto a complejidad, intensidad de trabajo, inversión de tiempo, y equipo, insumos e infraestructura necesarios. En el anexo 1 se presenta una lista de publicaciones pertinentes, en la que se indican los métodos de procesamiento de las heces utilizados y su sensibilidad y especificidad notificadas en comparación con diversos patrones de referencia.

Varios autores, como Banada et al. (15), Walters et al. (17) y Andriyoko et al. (18), han descrito métodos relativamente sencillos, sin centrifugado, para el procesamiento de las heces. Otros métodos sencillos son el método optimizado de flotación con sacarosa (OFS) desarrollado por el consorcio TB Speed (19), y el método sencillo en una etapa (SOS) desarrollado por la KNCV Tuberculosis Foundation (20).

## A3. Comparación de los métodos de procesamiento de las heces

Es necesario realizar estudios comparativos estandarizados, debido a la gran heterogeneidad de los métodos de procesamiento de las heces y los diseños de los estudios y, en consecuencia, de los valores de sensibilidad y especificidad combinados de las cuatro revisiones sistemáticas (6-9).

Jasumback et al. aplicaron cuatro métodos diferentes de procesamiento de las heces (15, 17, 20, 21) a muestras de heces con múltiples concentraciones logarítmicas de *Mycobacterium bovis* var. bacilo de Calmette Guérin (BCG) (22). Walters et al. usaron un método que incluía la centrifugación (21); esto dio como resultado una detección más frecuente del BCG a concentraciones más bajas (5/5 réplicas a  $10^3$  unidades formadoras de colonias [UFC]/ml y 3/5 réplicas a  $10^2$  UFC/ml) en comparación con los otros tres métodos: el método utilizado por Banada et al. (15) (3/5 réplicas a  $10^3$  UFC/ml y 1/5 réplicas a  $10^2$  UFC/ml), el método con muestras de hisopo y sin centrifugado utilizado por Walters et al. (17) (1/5 réplicas a  $10^3$  UFC/ml y 0/5 réplicas a  $10^2$  UFC/ml) y el método SOS de procesamiento de heces (20) (3/5 réplicas a  $10^3$  UFC/ml y 1/5 réplicas a  $10^2$  UFC/ml). Sin embargo, las cifras eran demasiado pequeñas para realizar análisis estadísticos. Se consideró que el método SOS de procesamiento de heces era el más adecuado para entornos de recursos bajos, debido a su tasa de error baja, su tiempo de procesamiento corto y sus requisitos mínimos en cuanto a las precauciones de bioseguridad y el equipo de laboratorio (22).

En un estudio *in vitro* (20), el consorcio TB Speed, en colaboración con la fundación KNCV, comparó el método de dos etapas descrito por Andriyoko et al. (18) con el método SOS de procesamiento de heces (20). La comparación se realizó usando muestras de heces de diferente consistencia con adición de diversas concentraciones logarítmicas de *M. tuberculosis*. El método SOS de procesamiento de heces tuvo mayor sensibilidad que el método de dos etapas; esto se atribuyó a que en el método de dos etapas se usa un paso de dilución adicional.

Se han evaluado tres métodos de procesamiento de heces en paralelo en el marco de dos estudios liderados por la Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND, por su sigla en inglés) y el consorcio TB Speed. Los estudios se realizaron en laboratorios de referencia

de África y Asia e incluyeron el kit de procesamiento de heces (KPH) desechable, resultante de la optimización de los métodos descritos por Banada et al. (15) y Walters et al. (17), y los métodos OFS (19) y SOS (20) de procesamiento de heces.

Los datos combinados de un análisis provisional de los estudios de FIND y de TB Speed indican que los tres métodos de procesamiento de heces tienen un rendimiento similar en términos de sensibilidad y especificidad (23, 24). En resumen, la sensibilidad de la prueba Xpert® Ultra para detectar la TB en heces fue de 52,1% (IC de 95%: 38,3-65,5) con el método SOS, 48,3% (IC de 95%: 35,9-60,8) con el KPH y 46,8% (IC de 95%: 33,4-60,8) con el método OFS, y la especificidad fue de 97,5% (IC de 95%: 94,9-98,9) con el método SOS, 97,1% (IC de 95%: 94,5-98,5) con el KPH y 97,8% (IC de 95%: 95,1-99,1) con el método OFS (véase el cuadro 1).

La proporción de resultados no determinados de la prueba Xpert® Ultra fue de 8,7% (35/401) con el método SOS, 11,8% (53/541) con el KPH y 10,3% (40/388) con el método OFS (23). En ese momento no se planificó ningún cálculo para determinar la significación estadística o evaluar los resultados de la prueba Xpert® Ultra repetida. Una limitación de este análisis provisional es el bajo número de niños con presencia del complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluidos, lo que dio lugar a amplios intervalos de confianza en torno a las estimaciones de la sensibilidad.

**Cuadro 1. Resultados provisionales combinados de los estudios de FIND y de TB Speed**

Método	Nº total de pruebas	Resultados positivos verdaderos	Resultados positivos falsos	Resultados negativos falsos	Resultados negativos verdaderos	Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
SOS	332	25	7	23	277	52,1% (38,3–65,5)	97,5% (94,9–98,9)
KPH	368	28	9	30	301	48,3% (35,9–60,8)	97,1% (94,5–98,5)
OFS	319	22	6	25	266	46,8% (33,4–60,8)	97,8% (95,1–99,1)

IC: intervalo de confianza; FIND: Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores; OFS: método optimizado de flotación con solución de sacarosa; SOS: método sencillo de procesamiento de heces en una etapa; KPH: kit de procesamiento de heces.

En los estudios de FIND y de TB Speed también se examinó la aceptabilidad por parte del usuario y la viabilidad de los métodos de análisis de heces; los resultados indican que la aceptabilidad de las heces como muestra para el diagnóstico de la TB en la población infantil es buena (24). Se observó que todos los métodos eran fáciles de procesar por el personal de laboratorio en el nivel de referencia, y todos tuvieron una puntuación media alta en cuanto a la facilidad de uso. Sin embargo, la mayoría de los usuarios consideraron que estos métodos no los puede realizar personal que no sea de laboratorio (por ejemplo, personal de enfermería o trabajadores de salud) en los establecimientos de atención primaria de salud que no tengan acceso a un laboratorio. En general, el método SOS de procesamiento de heces parece ser el preferido, ya que no requiere equipo ni suministros adicionales en comparación con la prueba Xpert® en esputo (23, 24).

## A4. Métodos de procesamiento de heces descritos en este manual

Este manual práctico se centra en dos métodos de procesamiento de las heces: los métodos OFS y SOS. El KPH desechable evaluado durante los estudios de FIND y de TB Speed era un prototipo de kit; aunque se ha demostrado que es exacto, este kit no ofrece ventajas adicionales respecto a los métodos OFS y SOS de análisis de heces, más sencillos, por lo que no se avanzará en su desarrollo y comercialización. Por consiguiente, este manual no se centra en el KPH ni en los métodos subyacentes descritos por Banada et al. (15) y Walters et al. (17).



## Parte B. Cómo realizar los análisis de heces

### B1. Obtención y conservación de las muestras de heces

Dependiendo de la edad del niño, son los cuidadores o los propios pacientes quienes obtienen las muestras de heces. Lo ideal es que la obtención tenga lugar en el establecimiento de atención de salud. Sin embargo, obtener una muestra a demanda suele ser difícil, por lo que las muestras de heces se obtienen en el hogar y el paciente o el cuidador tienen que acudir al establecimiento para entregarlas.

Según los procedimientos en el entorno local, el paciente o el cuidador reciben un recipiente para muestras de heces. Se pueden usar diversos tipos de recipientes; algunos de ellos tienen una cucharita integrada en la tapa de rosca, como se muestra en la figura 1. Es importante que el recipiente sea de boca ancha, para facilitar la introducción de las muestras de heces, y que pueda contener al menos de 3 a 5 g de heces. Por lo tanto, los recipientes para muestras de esputo también pueden usarse para obtener las muestras de heces.

**Figura 1. Ejemplo de recipiente para muestras de heces**



Se debe proporcionar el recipiente para muestras de heces en una bolsa de plástico que contenga material absorbente, con el fin de mantener el recipiente limpio durante el transporte hacia y desde el hogar. Ese material absorberá las sustancias que puedan salir del recipiente si no estuviera bien cerrado.

El personal de laboratorio o algún otro trabajador de atención de salud deben enseñar al paciente o al cuidador cómo se obtiene la muestra de heces. Las instrucciones que figuran a continuación se pueden adaptar a las necesidades específicas de cada país. Puede ser útil entregar al paciente o al cuidador un instructivo donde se muestren los pasos para obtener la muestra de heces y se explique la importancia de llevar la muestra al consultorio.

Instrucciones para el paciente o el cuidador sobre cómo obtener la muestra de heces:

1. Lo ideal es que obtenga la muestra de heces durante la primera defecación. Si es posible, primero hay que orinar, para evitar que la muestra de heces se mezcle con la orina.
2. Coloque una lámina de plástico limpia en el lugar donde se hará la deposición, para asegurarse de que se obtiene una muestra limpia. Evite la contaminación del plástico con suciedad, detergente o desinfectante del inodoro.
3. Si se debe obtener la muestra de un niño que utiliza pañales, entonces obtenga las heces directamente del pañal tan pronto como sea posible después de la defecación, o coloque una lámina de plástico en el pañal para evitar el contacto (prolongado) entre las heces y la superficie del pañal (los pañales pueden contener sustancias que inhiben la prueba).
4. Llene hasta la mitad el recipiente para muestras de heces, usando (por ejemplo) la cucharilla que se suministra con algunos tipos de recipientes, una bolsa de plástico limpia, un trozo de cartón limpio o una cuchara limpia. **No llene el recipiente hasta el borde.** Solo se necesita una pequeña cantidad de heces para hacer la prueba (2 g son suficientes para realizar la prueba y para repetirla si la primera prueba no es satisfactoria).
5. Cierre bien el recipiente, introdúzcalo en la bolsa de plástico suministrada (preferentemente una bolsa autosellable) y cierre la bolsa. Deje el material absorbente dentro de la bolsa de plástico, de modo que este material pueda absorber cualquier sustancia que pudiera salir del recipiente.
6. Tan pronto como se haya obtenido la muestra de heces, guarde la bolsa de plástico que contiene el recipiente para muestras de heces en un lugar limpio y fresco (por ejemplo, en un refrigerador, si es posible), evitando la exposición a la luz solar directa. **No** congele la muestra.
7. Lleve al establecimiento de atención de salud la bolsa de plástico que contiene el recipiente para muestras de heces, a ser posible el mismo día en que haya obtenido la muestra.



Para el transporte y la conservación de las muestras de heces, se aplican las mismas condiciones que para el transporte y la conservación de las muestras de esputo para las pruebas Xpert®. Por lo tanto, entre la obtención y el análisis de las muestras de heces, estas pueden conservarse a un máximo de 35 °C durante un máximo de 3 días, seguidos por un máximo de 7 días a 2-8 °C. Lo ideal es que los recipientes para muestras de heces se mantengan a 2-8 °C mientras se envían al laboratorio y que, a continuación, se guarden en el frigorífico (a 2-8 °C) hasta que se pueda hacer la prueba. Se debe iniciar la preparación y el análisis de las muestras cuanto antes. Se está investigando cuál es la mejor manera de conservar las muestras de heces (25, 26). Antes de manipular la muestra de heces, deje que se atempere hasta alcanzar la temperatura ambiente.

## B2. Métodos de procesamiento de heces

### B2.1. Método OFS de procesamiento de heces

#### Principio

El método OFS se basa en la creación de un gradiente de densidad de sacarosa para favorecer la separación de *M. tuberculosis* de los restos fecales (19).

#### Requisitos de bioseguridad

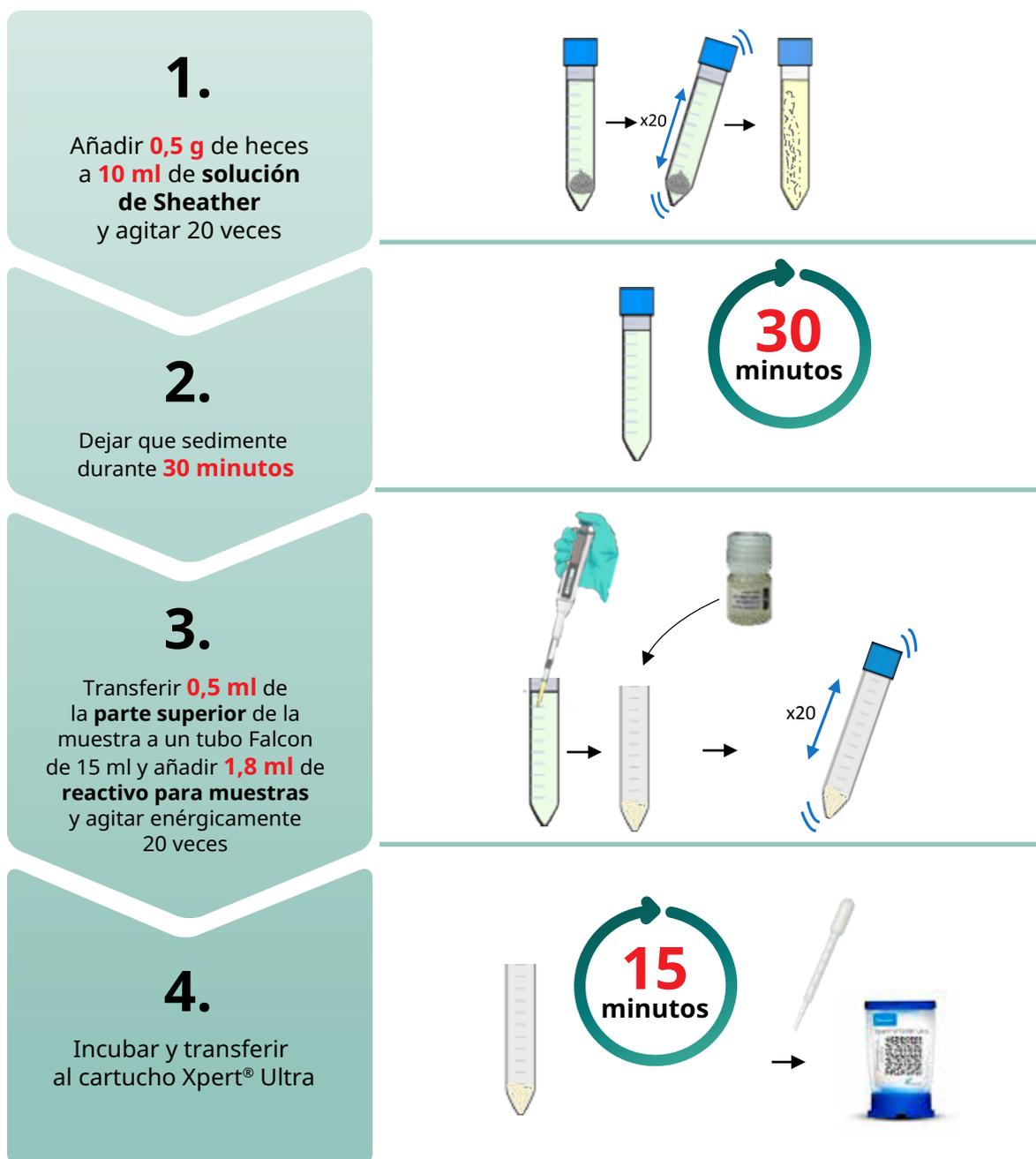
Aunque el método OFS implica una etapa de separación antes de la inactivación, esta etapa solo produce una concentración mínima de bacilos de la TB. Por lo tanto, el método OFS puede realizarse en un espacio abierto y bien ventilado, con prácticas adecuadas de reducción de la formación de aerosoles y el uso apropiado de equipo de protección personal.

#### Procedimiento

En breve, se transfieren 0,5 g de heces a un tubo Falcon de 50 ml (para muestras de heces sólidas) o a un recipiente para muestras de heces vacío (para muestras de heces líquidas) (figura 2). A continuación, se añaden 10 ml de solución de Sheather (solución de sacarosa al 56%) al tubo Falcon o al recipiente para muestras de heces, que después se agita 20 veces para homogeneizar la muestra de heces y se deja reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente, para que sedimenten las partículas más grandes. A continuación, se transfieren 0,5 ml del sobrenadante resultante a otro tubo Falcon de 15 ml, junto con 1,8 ml de reactivo para muestras de la prueba Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra. La mezcla se agita enérgicamente 20 veces y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se transfieren 2 ml de la mezcla al cartucho Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra. A continuación, el cartucho se introduce en el instrumento GeneXpert®. El uso del instrumento GeneXpert® y la interpretación de los resultados de la prueba Xpert® se realizan conforme a las instrucciones del fabricante.

Se puede consultar información detallada sobre cómo preparar la solución de Sheather y cómo aplicar el método OFS de procesamiento de heces en el procedimiento operativo estandarizado que se encuentra en el sitio web de TB Speed (27). TB Speed es un proyecto de investigación patrocinado por el Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica de Francia (Inserm) y financiado por el UNITAID y L'Initiative (28), con el apoyo de ANRS MIE (una organización del Inserm) (29).

Figura 2. Panorama esquemático del procedimiento operativo estandarizado para la detección del complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina en heces mediante el método OFS y las pruebas Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra



OFS: [método] optimizado de flotación con sacarosa.

## B2.2. Método SOS de procesamiento de heces

### Principio

En el método SOS de procesamiento de heces se realiza un paso para liberar *M. tuberculosis* de las heces. Las partículas se sedimentan por gravedad, y se supone que esto permite que los bacilos de la TB floten en la parte superior de la solución acuosa debido a su pared celular lipídica (20).

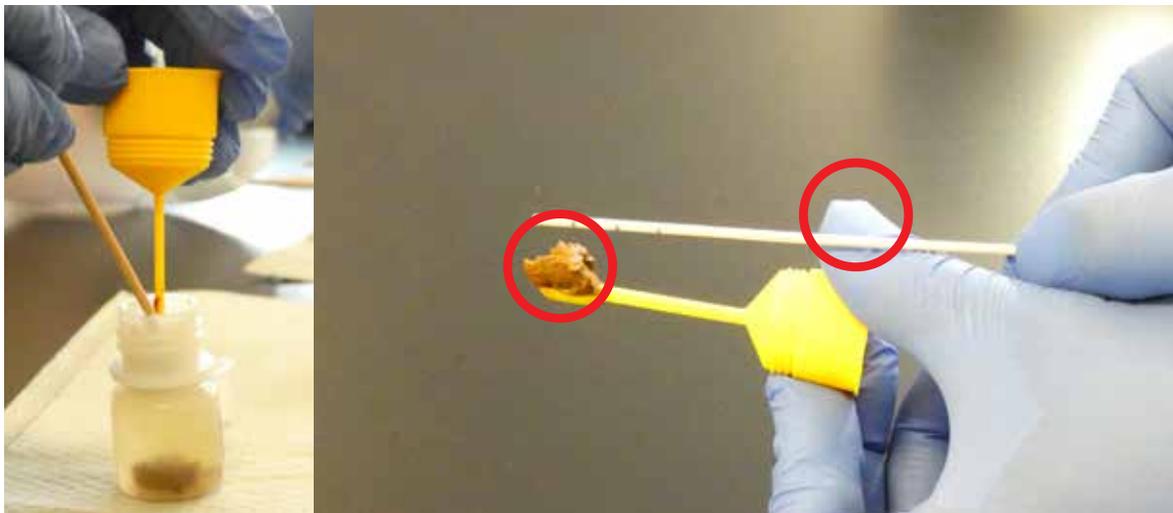
### Requisitos de bioseguridad

En el método SOS de procesamiento de heces, estas se añaden directamente al frasco de reactivo para muestras que se proporciona en el kit Xpert®; esto provoca la inactivación inmediata de las bacterias. Por lo tanto, el método SOS de procesamiento de heces se puede realizar en un espacio abierto y bien ventilado, con prácticas adecuadas de reducción de la formación de aerosoles y el uso apropiado de equipo de protección personal.

### Procedimiento

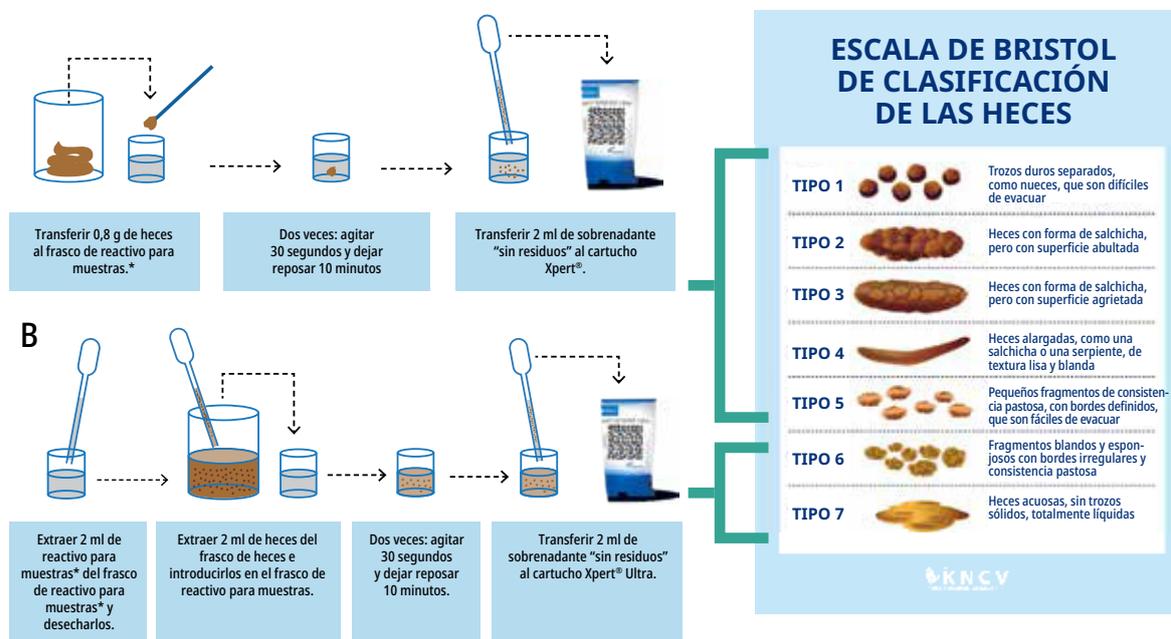
Antes de procesar las heces, se evalúa la consistencia de la muestra mediante la escala de heces de Bristol (30). En el caso de las heces con aspecto de tipo 1 a 5 en la escala de Bristol (heces consistentes), se transfieren directamente 0,8 g de heces o una cantidad del tamaño de la uña del pulgar (figura 3) del recipiente que contiene la muestra de heces al frasco de reactivo para muestras usando una varilla de madera o un aplicador (figura 4). En cuanto a las heces con aspecto de tipo 6 y 7 en la escala de Bristol (heces líquidas), se extraen 2 ml de reactivo para muestras del frasco de reactivo para muestras y se transfieren 2 ml de heces al frasco de reactivo para muestras con una pipeta de transferencia (figura 3). Con todos los tipos de heces, el reactivo para muestras se agita enérgicamente durante 30 segundos y luego se incuba durante 10 minutos a temperatura ambiente. Este paso se repite una vez. Después de comprobar cuidadosamente que las partículas y los restos sólidos se han asentado, se transfieren 2 ml del sobrenadante del frasco de reactivo para muestras al cartucho Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra. A continuación, el cartucho se introduce en el instrumento GeneXpert®. El uso del instrumento GeneXpert® y la interpretación de los resultados de la prueba Xpert® se realizan conforme a las instrucciones del fabricante. Se presenta un procedimiento operativo estandarizado sobre la aplicación del método SOS de procesamiento de heces en el conjunto de herramientas SOS Stoolbox que se encuentra en el sitio web de la fundación KNCV (31).

Figura 3. En el método SOS de procesamiento de heces, se utilizan 0,8 g o una cantidad de heces del tamaño de la uña del pulgar



SOS: método sencillo de procesamiento de heces en una sola etapa

Figura 4. Resumen esquemático del procedimiento operativo estandarizado del método SOS de procesamiento de heces y las pruebas Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra para diferentes tipos de heces<sup>a</sup>



SOS: método sencillo de procesamiento de heces en una sola etapa

<sup>a</sup> En la parte superior se muestra el procedimiento para las heces de tipo 1 al 5 en la escala de Bristol (es decir, heces consistentes); en la parte inferior, el procedimiento correspondiente a las heces de los tipos 6 y 7 de la escala de Bristol (es decir, heces líquidas).

### B2.3. Resumen de las características de los métodos OFS y SOS de procesamiento de heces

En el cuadro 2 se resumen las características de los métodos OFS y SOS de procesamiento de heces. La tabla incluye los materiales adicionales necesarios, el tiempo de preparación (32), el tiempo de incubación y los requisitos de bioseguridad.

	SOS	OFS
<b>Suministros adicionales<sup>a</sup></b>	Aplicador para transferir las heces (varilla de madera), pipetas de transferencia <sup>b</sup>	Aplicador para transferir las heces, tubos de preparación de muestras, agua destilada, sacarosa (Difco), pipetas de transferencia
<b>Equipo adicional<sup>c,d</sup></b>	Ninguno	Balanza electrónica, agitador magnético con calentamiento y barra magnética, frasco de vidrio con tapa de rosca (1 l), probeta graduada (1 l), autoclave
<b>Mediana del tiempo de preparación (intervalo)</b>	23 (20-30) minutos	56 (45-87) minutos
<b>Tiempo de incubación</b>	Incubación: 10 minutos Sedimentación: 10 minutos	Sedimentación: 30 minutos Incubación: 15 minutos

OFS: flotación optimizada con sacarosa; SOS: método sencillo de procesamiento de heces en una sola etapa.

<sup>a</sup> Se entiende por suministros adicionales aquellos que se necesitan además de los que se proporcionan en el kit Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra (el kit incluye cartuchos, tampón del reactivo para muestras y pipetas de transferencia).

<sup>b</sup> Pueden ser necesarias pipetas de transferencia adicionales cuando se procesa una gran cantidad de heces líquidas y las pipetas de transferencia suministradas en el kit Xpert® no son suficientes para llevar a cabo el trabajo.

<sup>c</sup> Se entiende por equipo adicional el equipo necesario además del instrumento GeneXpert®.

<sup>d</sup> La solución de Sheather se preparará por lotes a nivel central y se distribuirá a los centros, lo que implica que el equipo indicado es para el nivel central, no para el centro GeneXpert®.





# Parte C. Implementación de los análisis de heces

En esta sección se describen los requisitos para la implementación de los análisis de heces. Se siguen los diez pasos descritos en el capítulo sobre la implementación de nuevos métodos diagnósticos del *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico (3)*.

## C1. Dónde ubicar los análisis de heces en la red de laboratorios de varios niveles

La introducción de los análisis de heces para el diagnóstico de la TB infantil añade un nuevo tipo de muestra a una plataforma de diagnóstico ya existente. Actualmente, la OMS recomienda que las heces se analicen con las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra. Por lo tanto, es lógico incorporar los análisis de heces en la red de laboratorios existente para las pruebas Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra, y usar los instrumentos y la red GeneXpert® ya presentes en el país. A la hora de ampliar los instrumentos GeneXpert®, la estrategia de ubicación debe tener en cuenta el acceso de grupos clave específicos que se benefician de los análisis de heces (por ejemplo, la población infantil) y un sistema efectivo de transporte de muestras.

En definitiva, los países deben ser capaces de hacer los análisis de heces en cualquier centro GeneXpert®, por ejemplo, en el mismo laboratorio que realiza los análisis de esputo para el diagnóstico de la TB. Sin embargo, cuando los recursos son limitados, se debe promover el uso de las muestras de heces principalmente donde sea más valioso, y es importante considerar que los análisis de heces podrían ser más costo-efectivos en entornos con mayor prevalencia de TB (32). Además, en la población infantil, la elección del tipo de muestra (aspirado gástrico, esputo obtenido por expectoración inducida o heces) que se obtenga depende de la aceptabilidad por parte de los niños, los progenitores y cuidadores, los trabajadores de salud y otros interesados directos; de la viabilidad de la obtención y preparación de las muestras en el contexto local; y de la disponibilidad local de las pruebas.

Para ayudar al personal médico a decidir si un niño debe iniciar el tratamiento de la TB, en el *Manual operativo de la OMS sobre el manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente* se proporciona orientación acerca de los algoritmos de decisión sobre el tratamiento que integran una evaluación del riesgo de progresión rápida de la enfermedad por TB, la confirmación bacteriológica cuando sea posible y esté disponible (incluidos los análisis de heces cuando sea pertinente), los antecedentes de contacto, los signos y síntomas clínicos, y los resultados de la radiografía de tórax (5). El grupo de intercambio de experiencias operativas y de sostenibilidad en materia de TB infantil (POSEE, por su sigla en inglés) es un grupo de trabajo dependiente del grupo de trabajo en materia de TB en la población infantil y adolescente de la Alianza Alto a la TB. El grupo POSEE ha redactado un documento de posición en el que se describe claramente la ubicación del diagnóstico microbiológico en la vía de diagnóstico (12).

## C2. Etapas y procesos de implementación

### C2.1. Políticas y planificación

A nivel mundial, los países han adoptado las pruebas Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra (o ambas) en sus directrices nacionales como prueba inicial para diagnosticar la TB y detectar la resistencia a la rifampicina. Sin embargo, la mayoría de los países no incluyen las muestras de heces como tipo de muestra para el diagnóstico de la TB en la población infantil. Por lo tanto, es necesario adaptar y actualizar las directrices y políticas nacionales para incluir las muestras de heces en el diagnóstico de la TB en la población infantil, de acuerdo con las nuevas recomendaciones de la OMS (3).

El grupo de trabajo técnico en el país dirige la revisión de las directrices y políticas nacionales, incluida la implementación de los análisis de heces. En general, un plan de análisis de la situación contiene un mapa de los establecimientos de atención de salud que disponen de un instrumento GeneXpert® y de los enlaces a los laboratorios que derivan y los laboratorios de referencia. Para elaborar un plan operativo presupuestado con plazos e hitos para la introducción de los análisis de heces, el grupo de trabajo puede usar el análisis de la situación existente, si cuenta con él, o puede emprender un nuevo análisis. El grupo de trabajo POSEE ha creado una herramienta presupuestaria para la obtención de muestras para el diagnóstico de la TB, con el fin de apoyar a los programas nacionales de TB (PNT) en la proyección presupuestaria, y ha incluido las heces como una de las posibles muestras. La herramienta presupuestaria y otras herramientas pertinentes están disponibles en la página del grupo de trabajo en materia de TB en la población infantil y adolescente de la Alianza Alto a la TB (33).

El mejor enfoque es una implementación por etapas, comenzando con una implementación piloto en algunos centros seleccionados que tengan una tasa alta de notificación de la TB o que intervengan activamente en el diagnóstico de la TB infantil. Posteriormente, estos centros pueden capacitar a otros, asegurándose de que todas las provincias tengan acceso a los análisis de heces mediante la prueba Xpert® y cuenten con personal capacitado para realizar las pruebas. Para determinar a qué lugares hay que dar prioridad en la implementación del análisis de heces mediante las pruebas Xpert®, se puede usar como indicador el número de niños atendidos que presentan signos y síntomas de TB (TB presuntiva). Como alternativa, se puede considerar el número de niños con infecciones respiratorias, neumonía o desnutrición. Sin embargo, puede ser difícil recuperar esta información, ya que los PNT no suelen recopilar sistemáticamente estos datos; el número de niños con TB diagnosticados clínica o radiográficamente es una buena alternativa para seleccionar los centros.

### C2.2. Procesos regulatorios

No es necesario un registro específico para los análisis de heces, dado que las heces son un tipo de muestra que ya se obtiene en entornos corrientes para otras enfermedades y pruebas de laboratorio. En el diagnóstico de la TB a partir de muestras de heces se utilizan los instrumentos GeneXpert®, que ya están registrados para este fin.

### C2.3. Equipo y preparación del centro

Para la preparación del centro, podría necesitarse equipo adicional a los instrumentos GeneXpert®, dependiendo del método de procesamiento de heces que se vaya a emplear. La aplicación del

método SOS de procesamiento de heces no requiere ningún equipo adicional aparte del que se utiliza actualmente para las pruebas Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra en esputo. La aplicación del método OFS requiere cierto equipo adicional, aunque su costo es bajo (véase el cuadro 2).

La introducción de los análisis de heces aumentará el uso de la plataforma GeneXpert® en cada centro. Por lo tanto, para cada centro incluido en los análisis de heces, es necesario estimar la carga de trabajo prevista y ajustarla a la capacidad de diagnóstico de los instrumentos GeneXpert® disponibles. Hay que tener en cuenta el número de módulos rotos o no funcionales, ya que esto reduce naturalmente la capacidad por centro. El plan operativo presupuestado para la preparación del centro incluirá la provisión de la obtención y el procesamiento de las muestras de heces, el análisis de la carga de trabajo, el mapeo del personal, la capacitación del personal y otras necesidades logísticas. En el anexo 2 se ofrece un ejemplo de lo que se necesita para comenzar a realizar los análisis de heces; puede adaptarse a las características específicas de cada país y usarse para comprobar si los centros están preparados para realizar los análisis de heces.

## **C2.4. Cadena de suministro**

Para la implementación de los análisis de heces, podrían necesitarse algunos insumos adicionales además de los que se emplean habitualmente para las pruebas Xpert® en esputo (véase el cuadro 2). Lo más importante para la gestión de los suministros es el aumento del número de cartuchos Xpert® utilizados. Para cada centro, hay que estimar la carga de trabajo incremental y hacerla coincidir con el número de cartuchos que deben suministrarse. Debido a su mayor sensibilidad, la prueba Xpert® Ultra es preferible a la prueba Xpert® MTB/RIF para la detección de la TB en la población infantil.

Otro requisito es el de los recipientes para muestras de heces, que pueden ser de distinto tipo, como se indica en la sección B1.

Para el transporte de las muestras de heces se debe usar la misma red de transporte que se emplea para las pruebas Xpert® en esputo; lo ideal es mantener una cadena de frío, conservando las muestras a baja temperatura hasta que se realicen las pruebas. Cada recipiente para muestras de heces se debe introducir en una bolsa de plástico con cierre de cremallera que contenga material absorbente; en el exterior de la bolsa se colocará una etiqueta de riesgo biológico, como para el transporte de muestras de esputo. Si no se dispone de este tipo de bolsas, los recipientes que contienen la muestra de heces deben envolverse al menos en papel higiénico y colocarse por separado en una bolsa de plástico corriente, para evitar cualquier contaminación cruzada en caso de fugas durante el transporte hasta el laboratorio.

## **C2.5. Procedimientos**

Se pueden consultar los procedimientos operativos estandarizados más actualizados del método OFS de procesamiento de heces en el sitio web de TB Speed (27); en el sitio web de la fundación KNCV se presenta un procedimiento operativo estandarizado para el método SOS de procesamiento de heces (31). Los procedimientos operativos estandarizados deben adaptarse a los requisitos del país y traducirse a las lenguas locales cuando sea necesario.

## C2.6. Datos digitales

Cuando se implementen los análisis de heces, es necesario dar instrucciones al personal del laboratorio sobre los detalles pertinentes que se deben añadir al obtener y analizar los datos. Por ejemplo, al iniciar la serie analítica en el instrumento GeneXpert®, se debe introducir “heces” en el campo del tipo de muestra. Esto permite separar las series analíticas de muestras de heces de las series analíticas de otros tipos de muestras cuando se mide la tasa de positividad u otros indicadores de la calidad.

Si el instrumento GeneXpert® está vinculado a un sistema de conectividad (por ejemplo, GXAlert o DataToCare) que permita introducir datos adicionales, resulta útil añadir información sobre la muestra de heces o el paciente (34). Esta información podría incluir, por ejemplo, la consistencia de la muestra de heces (por ejemplo, tal y como aparece en la escala de Bristol, o combinada como “consistente”, “semiconsistente” o “líquida”) o la edad u otras características del paciente pediátrico: recopilar este tipo de información puede ser útil con fines de investigación operativa.

## C2.7. Control y evaluación de la garantía de calidad

Al realizar las pruebas Xpert® en muestras de heces, podría ser necesario ajustar las metas de los indicadores de calidad (por ejemplo, las tasas de error e invalidez) que se establecen para las pruebas Xpert® en esputo. Según estudios actuales, la tasa inicial de resultados no determinados en muestras de heces es ligeramente superior a la de las pruebas Xpert® en esputo.

En comparación con el esputo, las heces contienen naturalmente gran cantidad de partículas sólidas, lo que puede dar lugar a errores relacionados con problemas de transferencia de la muestra a través del filtro de microfluidos del cartucho (por ejemplo, si el sobrenadante que contiene las bacterias no está bien separado de los residuos). En estudios actuales sobre los análisis de heces se observa que el código de error más común que se obtiene es el “error 2008”, que está relacionado con este fenómeno. Además, las heces contienen otras sustancias orgánicas que no están presentes en el esputo y que podrían inhibir la reacción en cadena de la polimerasa, dando lugar a resultados no válidos en la prueba Xpert®. Repetir la prueba una vez usando la misma muestra reduce la tasa de resultados no determinados en la prueba Xpert® (35). Es necesario hacer más estudios para conocer mejor estos aspectos.

## C2.8. Registro y notificación

Para la implementación de los análisis de heces, se deben examinar y adaptar cuidadosamente las herramientas de registro y notificación para incluir las heces como tipo de muestra. Para el análisis del número de casos notificados y de los indicadores de calidad, es importante que el resultado de la prueba pueda estratificarse por tipo de muestra, incluidas las heces.

## C2.9. Capacitación y evaluación de la competencia

El enfoque más costo-efectivo consiste en capacitar primero al personal ya competente en las pruebas Xpert® en esputo sobre cómo realizar los pasos específicos para el procesamiento de heces, usando los métodos de procesamiento OFS o SOS; este personal ya está familiarizado con el uso del instrumento GeneXpert®. Para el personal que no sea competente en las pruebas Xpert® en esputo, se requiere una capacitación más amplia. Como se ha observado en el caso de las pruebas Xpert® en esputo, el personal del laboratorio tarda en familiarizarse con el uso de las muestras de heces y con el método

de procesamiento. Por lo tanto, es posible que cuando se empiecen a usar las muestras de heces haya un número ligeramente mayor de resultados no determinados en la prueba Xpert®; sin embargo, se espera que este número disminuya a medida que el personal adquiera más experiencia. Se debe tener en cuenta esta situación a la hora de encargar los cartuchos Xpert®.

Paralelamente a la capacitación del personal de laboratorio en materia de procesamiento de heces, todos los prestadores de atención de salud implicados deben recibir capacitación para realizar el procedimiento de obtención de heces y para explicar este procedimiento a los progenitores y cuidadores. Por lo general, en la mayoría de los centros de atención de salud, las heces se obtienen de forma habitual para otras enfermedades (por ejemplo, en el ámbito de la parasitología). Por lo tanto, es probable que el personal de salud ya cuente con los conocimientos y las herramientas para obtener este tipo de muestras. Sin embargo, es posible que el personal que trabaja en establecimientos para la TB esté menos familiarizado con la obtención de muestras de heces y, por tanto, que necesite una capacitación específica sobre la obtención de muestras de heces y acerca de la elaboración y distribución de un instructivo sobre este tema. Además, todos los prestadores de atención de salud que participen en la obtención de muestras de heces deben recibir capacitación acerca de los algoritmos de decisión sobre el tratamiento que incluyen las heces como muestra principal.

## **C2.10. Seguimiento y evaluación**

Una vez que el personal ha sido capacitado y ha empezado a usar las heces como muestra principal para diagnosticar la TB en la población infantil, son esenciales la supervisión y el seguimiento estrechos de su labor en relación con las muestras de heces, que se realizarán semanal o quincenalmente, al menos durante los 2 primeros meses. La resolución de problemas debe abordar la tasa de resultados no determinados, tal como se indica en la sección C2.7. En el caso de los análisis de heces, es necesario añadir indicadores adicionales a la lista convencional de seguimiento y supervisión de laboratorio para las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra (36). En el anexo 3 se presenta una lista de los indicadores específicos de las heces que hay que tener en cuenta. Se pueden añadir estos indicadores a la lista convencional de indicadores utilizados para la supervisión y el seguimiento de las pruebas Xpert® en muestras de esputo.



# Referencias

1. Global tuberculosis report 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>, consultado en febrero del 2022).
2. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, actualización del 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (versión en español de la edición 2020 disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55926>, actualización del 2021 disponible en inglés en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, consultado en enero del 2022).
3. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, actualización del 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (versión en español de la edición 2020 disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55927>, actualización del 2021 disponible en inglés en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342369>, consultado en enero del 2022).
4. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 [de próxima publicación en español].
5. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 [de próxima publicación en español].
6. Gebre M, Cameron LH, Tadesse G, Woldeamanuel Y, Wassie L. Variable diagnostic performance of stool Xpert in pediatric tuberculosis: a systematic review and meta analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(8):ofaa627.
7. MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta analysis. *J Clin Microbiol.* 2019;57(6):e02057 18.
8. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR et al. Pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra para la tuberculosis activa y la resistencia a la rifampicina en niños. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8) (<https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013359.pub2>, consultado en enero del 2022).
9. Mesman AW, Rodriguez C, Ager E, Coit J, Trevisi L, Franke MF. Diagnostic accuracy of molecular detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pediatric stool samples: a systematic review and meta analysis. *Tuberculosis (Edinb).* 2019;119:101878.
10. Kay AW, Ness T, Takwoingi Y, Steingart KR. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra using different sample types in children: a systematic review and meta analysis. 2021.
11. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/344382>, consultado en enero del 2022).
12. Making the best out of available tools and approaches. Summary guidance for microbiological and clinical diagnosis of pulmonary tuberculosis among children. Ginebra: Pediatric TB Operational and Sustainability Expertise Exchange (POSEE) Taskforce; 2021 ([https://www.pedaids.org/wp-content/uploads/2021/06/POSEE-Info-Note-Pediatric-TBdiagnosis-Final\\_17.6.2021.pdf](https://www.pedaids.org/wp-content/uploads/2021/06/POSEE-Info-Note-Pediatric-TBdiagnosis-Final_17.6.2021.pdf), consultado en enero del 2022).

13. Nicol MP, Spiers K, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):18-21.
14. Welday SH, Kimang'a AN, Kabera BM, Mburu JW, Mwachari C, Mungai E et al. Stool as appropriate sample for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis by Gene Xpert test. *Open J Respir Dis*. 2014;04:83-9.
15. Banada PP, Naidoo U, Deshpande S, Karim F, Flynn JL, O'Malley M et al. A novel sample processing method for rapid detection of tuberculosis in the stool of pediatric patients using the Xpert MTB/RIF assay. *PLoS One*. 2016;11(3):1-13.
16. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV infected children. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1161-8.
17. Walters E, Scott L, Nabeta P, Demers A M, Reubenson G, Bosch C et al. Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis from stools in young children by use of a novel centrifugation free processing method. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00781-18.
18. Andriyoko B, Janiar H, Kusumadewi R, Klinkenberg E, de Haas P, Tiemersma E. Simple stool processing method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis using GeneXpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801832.
19. Lounnas M, Diack A, Nicol MP, Eyangoh S, Wobudeya E, Marcy O et al. Laboratory development of a simple stool sample processing method diagnosis of pediatric tuberculosis using Xpert Ultra. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;125:102002.
20. de Haas P, Yenew B, Mengesha E, Slyzkyi A, Gashu Z, Lounnas M et al. The simple one step (SOS) stool processing method for use with the Xpert MTB/RIF assay for a child friendly diagnosis of tuberculosis closer to the point of care. *J Clin Microbiol*. 2021;59(8):e0040621.
21. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Bosch C, Demers A M, Draper H et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(9):837-43.
22. Jasumback CL, Dlamini Q, Kahari J, Maphalala G, Dlamini MG, Dube GS et al. Laboratory comparison of stool processing methods for Xpert® Ultra. *Public Health Action*. 2021;11(2):55-7.
23. Nabeta P. Optimization of stool processing for Ultra testing: pooled data from two head to head studies comparing stool processing methods. 2021.
24. Lounnas M, Chabala C, Mwanga Amumpaire J, Nicol M, Singh U, Sanghavi S et al. Comparison of three centrifuge free stool processing methods for Xpert Ultra testing in children with presumptive TB. 2021.
25. de Haas P. Robustness of the simple one step (SOS) stool processing method for Xpert MTB/RIF testing: preliminary results from Ethiopia. 2021.
26. de Haas P, Yenew B, Diriba G, Amare M, Slyzkyi A, Demissie Y et al. The simple one step stool processing method for detection of pulmonary tuberculosis: a study protocol to assess the robustness, stool storage conditions and sampling strategy for global implementation and scale up. 2022 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.04.22270430v1>, consultado en febrero del 2022).
27. Proyecto TB Speed. TB Speed Home [sitio web]. 2022 (<https://www.tb-speed.com/>, consultado en enero del 2022).
28. L'Initiative. Our vision [sitio web]. 2022 (<https://www.initiative5pour100.fr/en>, consultado en enero del 2022).
29. ANRS. ANRS in brief [sitio web]. 2022 (<https://www.anrs.fr/fr/anrs/presentation-anrs/lanrsen-bref>, consultado en enero del 2022).

30. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):920-4.
31. SOS Stoolbox: simple one step (SOS) stool processing method and Xpert MTB/RIF (Ultra) testing for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex and rifampicin resistance. Standard operating procedure (SOP). La Haya: KNCV Tuberculosis Foundation; 2022 ([https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Stoolbox\\_SOP1.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Stoolbox_SOP1.pdf), consultado en enero del 2022).
32. Gaeddert M, Nguyen H, Nabeta P, Trollip A, Sohn H, Jaganath D et al. An economic evaluation of three novel stool processing methods for the diagnosis of paediatric TB. 2021.
33. Alianza Alto a la TB. Child and Adolescent TB Working Group [sitio web]. 2022 ([https://stoptb.org/wg/dots\\_expansion/childhoodtb/posee.asp](https://stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/posee.asp), consultado en enero del 2022).
34. GLI quick guide to TB diagnostics connectivity solutions. Ginebra: Iniciativa Mundial de Laboratorios; 2016 ([https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli\\_connectivity\\_guide.pdf](https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_connectivity_guide.pdf), consultado en enero del 2022).
35. Tiemersma E. Accuracy of the simple one step stool method with Xpert MTB/RIF Ultra assay for the diagnosis of M. tuberculosis in children. 2021.
36. Tuberculosis technical scorecard Xpert MTB/RIF. Ginebra: Alianza Alto a la TB; 2020 ([https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/5%20Find\\_TB\\_Scorecard\\_Xpert\\_Low\\_Res.pdf](https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/5%20Find_TB_Scorecard_Xpert_Low_Res.pdf), consultado en enero del 2022).



# Anexo 1. Panorama general de las publicaciones sobre el procesamiento de heces para la detección de la TB hasta diciembre del 2021

Para cada publicación, se proporcionan los datos siguientes, si procede y si se han notificado: edad del paciente, número de pacientes incluidos en el análisis/todos los pacientes que reúnen los requisitos de inclusión, población de estudio, método de procesamiento de heces utilizado y su sensibilidad y especificidad en comparación con varios patrones de referencia.

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con-firmado microbiológicamente (%)	N.º con-firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórtex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
Ainan, 2021/ Tanzania (1)	NN, 2,17 (1,16-5,19)	225/258	Niños con TB presuntiva en 6 establecimientos de salud de Dar es Salaam	2 cm <sup>3</sup>	Agua destilada y RM	Sí	No	No	No	8 (3,6)	Xpert® o cultivo en medio sólido en esputo o AG	62,5% (25-92%)	100% (98-100%)
Andriyoko, 2019/ Indonesia (2)	0-14, 1,4 (0,4-6,5)	36/NN	Estudio de laboratorio en 1 hospital; muestras de heces consecutivas enviadas para el diagnóstico de TB	0,81 g	SSTF y RM	No	No	No	No	6 (17)	Xpert® en AG o esputo obtenido por expectoración inducida	100%	87,5%

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con-firmado microbiológicamente (%)	N.º con-firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórtex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
Banada, 2016/ Sudáfrica (3)	0-15, NN	37/40	20 MTB+ y 20 MTB en Xpert® en esputo obtenido por expectoración inducida o en AG	0,6 g	Tampón comercial	Sí, con cuentas de vidrio	No	Sí	20 (54)	-	Xpert® en AG o esputo obtenido por expectoración inducida	85% (62-97%)	100% (98-100%)
Chipinduro, 2017/ Zimbabue (4)	5-16, 10,6 (8-13)	218/218	Participantes con TB presuntiva en 8 establecimientos de APS: síntomas de TB o antecedentes de contacto estrecho con un paciente con TB	0,15 g	SSTF y RM	Sí	Sí	No	19 (8,7)	-	Cultivo en medio de LJ/Xpert® en esputo obtenido por expectoración inducida	68% (43-87%)	98% (95-99%)
Chipinduro, 2017/ Zimbabue (4)	5-16, 10,6 (8-13)	32/218	Participantes con TB presuntiva en 8 establecimientos de APS: síntomas de TB o antecedentes de contacto estrecho con un paciente con TB	0,15 g	SSTF y RM	Sí	Sí	No	-	32	Clínica	53% (35-71%)	NN
de Haas, 2021/ Etiopía (5)	NN	123/147	Niños con TB presuntiva en establecimientos de salud seleccionados, para los que se solicitó un ANG corriente tras la exploración clínica	0,8 1 g	RM	No	No	No	9 (7,3)	-	Xpert® o cultivo en medio de LJ o cultivo en TCM en muestras de ANG	78%	-

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con-firmado microbiológicamente (%)	N.º con-firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
Hamrahan, 2019/ Sudáfrica (6)	<10, 21,4 meses (12,3-42,9)	119	Niños con signos y síntomas de TB en un consultorio de atención primaria	NN	NN	Sí	No	4 (3)	-	Baciloscopia, cultivo o Xpert® en alguna de las muestras obtenidas	0/4 pacientes con TB confirmada microbiológicamente tuvieron un resultado positivo en la prueba en heces	0/15 pacientes con poca probabilidad de tener TB presentaron resultados positivos en la prueba en heces	
Hamrahan, 2019/ Sudáfrica (6)	<10, 21,4 meses (12,3-42,9)	119	Niños con signos y síntomas de TB en un consultorio de atención primaria	NN	NN	Sí	No	-	100 (84)	Al menos 2 de las siguientes: radiografía de tórax compatible con una TB, respuesta clínica positiva al tratamiento contra la TB, exposición documentada a la TB o resultado positivo en la prueba de la tuberculina	0/100 pacientes con TB confirmada clínicamente tenían un resultado positivo en la prueba en heces	0/15 pacientes con poca probabilidad de tener TB presentaron resultados positivos en la prueba en heces	
Hasan, 2017/ Pakistán (7)	0-15, 6,8 (2-9)	49/50 de 64 niños con síntomas clínicos	Participantes con síntomas de TB pulmonar en 2 hospitales terciarios	0,15 g	Sí	Sí	No	11 (22)	-	Cultivo en medio de LJ/Xpert® en AG o esputo	82% (48-98%)	95% (82-99%)	
Hasan, 2017/ Pakistán (7)	0-15, 6,8 (2-9)	49/50 de 64 niños con síntomas clínicos	Participantes con síntomas de TB pulmonar en 2 hospitales terciarios	0,15 g	Sí	Sí	No	-	17 (35)	Clínica	59% (33-82%)	100% (89-100%)	

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con- firmado microbiológicamente (%)	N.º con- firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórtex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
LaCourse, 2018/ Kenia (8)	0-12, 2 (1,1-4,8)	147/165	Niños con infección por el VIH que cumplen los requisitos para recibir TAR, hospitalizados por enfermedad aguda en 4 hospitales	NN	SSTF, NALC, NaOH, RM	No	Sí	No	11 (7,5)	-	Cultivo en TICM/ Xpert® en esputo o AG	70% (35-93%)	100% (97-100%)
LaCourse, 2018/ Kenia (8)	0 12, 2 (1,1-4,8)	165/165	Niños con infección por el VIH que cumplen los requisitos para recibir TAR, hospitalizados por enfermedad aguda en 4 hospitales	NN	SSTF, NALC, NaOH, RM	No	Sí	No	-	85 (52)	Clínica	9% (4-19%)	100% (95-100%)
Lounnas, 2020/ Francia (9)	NA	NA	NA	0,5 g	Solución de sacarosa y RM	No	No	No	NA	NA	NA	NA	NA
Marcy, 2016/ Burkina Faso, Camboya, Camerún, Viet Nam (10)	0-13, 7,2 (4,1-7,2)	272/272	Niños con infección por el VIH y TB pulmonar presuntiva en 8 hospitales terciarios o pediátricos	0,5 g	Solución de sacarosa y RM	No	Sí	Sí	27 (10)	-	Cultivo en TICM/ medio de LJ en AG, esputo obtenido por expectoración inducida, ANG, muestra de hilo	67% (46-83%)	100% (98-100%)

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con-firmado microbiológicamente (%)	N.º con-firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórtex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
Marcy, 2016/ Burkina Faso, Camboya, Camerún, Viet Nam (10)	0-13, 7,2 (4,1-7,2)	272/272	Niños con infección por el VIH y TB pulmonar presuntiva en 8 hospitales terciarios o pediátricos	0,5 g	Solución de sacarosa y RM	No	Sí	Sí	-	245 (90)	Clínica	11% (8-16%)	96% (81-100%)
Memon, 2018/ India (11)	0,5-15, 11	100/100	Niños que acudieron al consultorio de TB pediátrica de un hospital de atención terciaria	0,2 g	SSTF, NALC NaOH, RM	No	Sí	No	26 (26)	-	Cultivo en TICM/ Xpert® en esputo obtenido por expectoración inducida o AG	11,5% (2,4-30,1%)	98,6% (92,7-99,9%)
Moussa, 2016/ Egipto (12)	>1 a <15, NN	115/115	Participantes con signos clínicos de TB pulmonar en un hospital de atención terciaria	2 g	Agua destilada, SSTF, NALC NaOH, RM	No	Sí	No	36 (31)	-	Cultivo en medio de LJ en esputo obtenido por expectoración espontánea o inducida	83% (67-94%)	99% (93-100%)
Ngadaya, 2020/ Tanzania (13)	1-95, 35 (21-47)	590/NN	Pacientes >1 año con TB presuntiva, 7 establecimientos de APS y 5 establecimientos de atención terciaria de salud, <b>prueba Xpert® en muestras de heces realizada en el LCRTB</b>	2 cm <sup>3</sup>	Agua destilada y RM	Sí	Sí	No	75 (12,7)	-	Cultivo en medio de LJ en esputo	84% (81,0-87,0%)	93,4% (98,5-99,9%)

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con-firmado microbiológicamente (%)	N.º con-firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórtex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
Ngadaya, 2020/ <sup>(13)</sup> Tanzania	1-95, 35 (21-47)	590/NN	Pacientes >1 año con TB presuntiva, 7 establecimientos de APS y 5 establecimientos de atención terciaria de salud, <b>prueba Xpert® en muestras de heces realizadas en laboratorios periféricos</b>	2 cm <sup>3</sup>	Agua destilada y RM	Sí	Sí	No	No	Cultivo en medio de LJ en esputo	63,0% (47,8-76,1%)	76,7% (72,1-81,4%)	
Nicol, 2013/ <sup>(14)</sup> Sudáfrica	1 a <15, 2,6 (1,6-4,8)	115/115	Centro de APS y hospital pediátrico terciario	0,15g (hisopos FLOQ <sup>1</sup> )	SSTF y RM	No	Sí	No	No	Cultivo en TICM en esputo obtenido por expectoración inducida	47% (23-72%)	99% (94-100%)	
Orikiriza, 2018/ <sup>(15)</sup> Uganda	1 mes a 14 años, NN	349/357	Pacientes que iniciaron el tratamiento de la TB en un hospital regional de referencia	NN	Solución salina, NALC NaOH, SSTF y tam-pón sin especificar	No	Sí	No	No	Cultivo en medio de LJ y TICM en esputo obtenido por expectoración espontánea o inducida	56% (21-86%)	98% (90-100%)	
Walters, 2012/ <sup>(16)</sup> Sudáfrica	0 a <14, 17 meses (NN)	23/28 (14 con muestras de AG y de heces, 6 solo con AG y 3 solo con heces)	Participantes con TB pulmonar presuntiva en 2 hospitales	NN	Solución salina, NALC NaOH, SSTF y RM	No	Sí	No	No	Cultivo en TICM/ Xpert® en AG	NN (combinación de la prueba Xpert® en muestras de heces y AG frente al cultivo en TICM: 75%)	NN	

<sup>1</sup> Para obtener más información, consulte FLOQSwabs, COPAN Diagnosticas Inc

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con-firmado microbiológicamente (%)	N.º con-firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórtex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
Walters, 2012/ Sudáfrica (16)	0 a <14, 17 meses (NN)	23/28 (14 con muestras de AG y de heces)	Participantes con TB pulmonar presuntiva en 2 hospitales	NN	Solución salina, NALC NaOH, SSTF y RM	No	Sí	No	12 (52)	Clínica	NN (combinación de la prueba Xpert® en muestras de heces y AG frente al diagnóstico clínico: 25%)	NN	
Walters, 2017/ Sudáfrica (17)	0 a <13, 1,3 (0,8-2,4)	379/379	Participantes con TB pulmonar presuntiva en 2 hospitales de referencia	<5 g y 1 4g	SSTF, NALC NaOH, RM	No	Sí	No	72 (19)	Cultivo en TCM en muestras de AG, esputo obtenido por expectoración inducida, ANG, muestra de hilo	32% (21-44%)	100% (98-100%)	
Walters, 2017/ Sudáfrica (17)	0-13, 1,3 (0,8-2,4)	351/379	Participantes con TB pulmonar presuntiva en 2 hospitales de referencia	<5 g y 1 4g	SSTF, NALC NaOH, RM	No	Sí	No	242 (69)	Clínica	10% (6-14%)	100% (97-100%)	
Walters, 2018/ Sudáfrica (17)	1,3 (0,9-2,4)	280/302	Participantes con TB pulmonar presuntiva en 2 hospitales de referencia	0,6 g y muestra de hisopo	SSTF y RM	Sí, con cuentas de vidrio	No	Sí	23 (8,3)	TCM/Xpert® en muestra de esputo obtenido por expectoración espontánea o inducida y AG en <5 años (solo subgrupo)	44,4% (13,7-78,8%) Xpert® como PR 25,0% (7,3-52,4%) cultivo como PR	99,1% (96,8-99,9%) Xpert® como PR 99,5% (97,5-100%) cultivo como PR	
Walters, 2018/ Sudáfrica (18)	NN, 1,3 (0,9-2,4)	280/302	Participantes con TB pulmonar presuntiva en 2 hospitales de referencia	0,6 g y muestra de hisopo	SSTF y RM	Sí, con cuentas de vidrio	No	Sí	88 (31)	Clínica	44,4% (13,7-78,8%) Xpert® como PR 25,0% (7,3-52,4%) cultivo como PR	99,1% (96,8-99,9%) Xpert® como PR 99,5% (97,5-100%) cultivo como PR	

Estudio, año/país (referencia)	Intervalo de edad (años), mediana (RIC)	Incluidos en el análisis/ todos los que reúnen los requisitos	Población	Cantidad de heces	El método de procesamiento de heces incluye:				N.º con-firmado microbiológicamente (%)	N.º con-firmado clínicamente (%)	Patrón de referencia	Rendimiento de la prueba Stool Xpert®	
					dilución en	mezcla en vórtex	centrifugación	filtración				Sensibilidad (IC de 95%)	Especificidad (IC de 95%)
Welday, 2014/ Kenia (19)	0 a <15, NN	53/91	Estudio de laboratorio en 2 hospitales que incluyó a niños derivados por un médico para hacer pruebas de TB	0,15 g	Solo SSTF frente a SSTF y RM	No	No	No	No	Baciloscopia de esputo (tinción de ZN)	100%. Con el método directo se obtuvieron más casos que con el indirecto.	89%	

TAR: tratamiento antirretroviral; IC: intervalo de confianza; LCRTB: laboratorio central de referencia para la TB; AG: aspirado gástrico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RIC: recorrido intercuarilítico; LJ: Löwenstein Jensen; TICM: tubo indicador de crecimiento de micobacterias; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; NA: no aplicable; NALC NaOH: N acetil L cisteína citrato de sodio hidróxido de sodio; ANG: aspirado nasogástrico; NN: no notificado; SSTF: solución salina tamponada con fosfato; APS: atención primaria de salud; PR: patrón de referencia; RM: reactivo para muestras de la prueba Xpert®; TB: tuberculosis; PT: prueba de la tuberculina; ZN: Ziehl Neelsen.

## Referencias del anexo 1

1. Ainan S, Furia FF, Mhimbira F, Mnyambwa NP, Mgina N, Zumla A et al. Xpert® MTB/RIF assay testing on stool for the diagnosis of paediatric pulmonary TB in Tanzania. *Public Health Action*. 2021;11(2):75-9.
2. Andriyoko B, Janiar H, Kusumadewi R, Klinkenberg E, de Haas P, Tiemersma E. Simple stool processing method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis using GeneXpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801832.
3. Banada PP, Naidoo U, Deshpande S, Karim F, Flynn JL, O'Malley M et al. A novel sample processing method for rapid detection of tuberculosis in the stool of pediatric patients using the Xpert MTB/ RIF assay. *PLoS One*. 2016;11(3):1-13.
4. Chipinduro M, Mateveke K, Makamure B, Ferrand RA, Gomo E. Stool Xpert® MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis at primary clinics in Zimbabwe. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(2):161-6.
5. de Haas P, Yenew B, Mengesha E, Slyzkyi A, Gashu Z, Lounnas M et al. The simple one step (SOS) stool processing method for use with the Xpert MTB/RIF assay for a child friendly diagnosis of tuberculosis closer to the point of care. *J Clin Microbiol*. 2021;59(8):e0040621.
6. Hanrahan CF, Dansey H, Mutunga L, France H, Omar SV, Ismail N et al. Diagnostic strategies for childhood tuberculosis in the context of primary care in a high burden setting: the value of alternative sampling methods. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(2):88-94.
7. Hasan Z, Shakoor S, Arif F, Mehnaz A, Akber A, Haider M et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF testing for rapid diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in children by Xpert MTB/RIF testing of stool samples in a low resource setting. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):473.
8. LaCourse SM, Pavlinac PB, Cranmer LM, Njuguna IN, Mugo C, Gatimu J et al. Stool Xpert MTB/RIF and urine lipoarabinomannan for the diagnosis of tuberculosis in hospitalized HIV infected children. *AIDS (Londres, Inglaterra)*. 2018;32(1):69-78.
9. Lounnas M, Diack A, Nicol MP, Eyangoh S, Wobudeya E, Marcy O et al. Laboratory development of a simple stool sample processing method diagnosis of pediatric tuberculosis using Xpert Ultra. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;125:102002.
10. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV infected children. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1161-8.
11. Memon SS, Sinha S, Sharma SK, Kabra SK, Lodha R, Soneja M. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/ RIF assay in stool samples in intrathoracic childhood tuberculosis. *Journal of Tuberculosis and Therapeutics*. 2018;3(2).
12. Moussa HS, Bayoumi FS, Mohamed AMA. Gene Xpert for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in stool specimens from children with presumptive pulmonary tuberculosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46(2):198-203.
13. Ngadaya E, Kimaro G, Sandi E, Mnyambwa NP, Wilfred A, Lubinza C et al. Evaluation of stool GeneXpert MTB/RIF for the diagnosis of pulmonary tuberculosis among presumptive patients in Tanzania. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020;21:100195.
14. Nicol MP, Spiers K, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):18-21.
15. Orikiriza P, Nansumba M, Nyehangane D, Bastard M, Mugisha IT, Nansera D et al. Xpert MTB/RIF diagnosis of childhood tuberculosis from sputum and stool samples in a high TB HIV prevalent setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(8):1465-73.

16. Walters E, Gie RP, Hesselning AC, Friedrich SO, Diacon AH, Gie RP. Rapid diagnosis of pediatric intrathoracic tuberculosis from stool samples using the Xpert MTB/RIF Assay: a pilot study. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1316.
17. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Bosch C, Demers A M, Draper H et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(9):837-43.
18. Walters E, Scott L, Nabeta P, Demers A M, Reubenson G, Bosch C et al. Molecular detection of *Mycobacterium tuberculosis* from stools in young children by use of a novel centrifugation free processing method. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00781-18.
19. Welday SH, Kimang'a AN, Kabera BM, Mburu JW, Mwachari C, Mungai E et al. Stool as appropriate sample for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* by Gene Xpert test. *Open J Respir Dis.* 2014;04:83-9.

## Anexo 2. Lista de actividades para la implementación de los análisis de heces

N.º	Actividad	Situación (sí/no/en curso)
1	Adaptar las políticas y orientaciones nacionales para incluir las heces como muestra principal para el diagnóstico de la TB en la población infantil con signos y síntomas de TB.	
2	Capacitar a los prestadores de atención de salud acerca de la nueva orientación nacional, incluidos los algoritmos de diagnóstico que incorporan las muestras de heces.	
3	Capacitar a los prestadores de atención de salud acerca del inicio del tratamiento usando los resultados de la prueba Xpert® en muestras de heces.	
4	Capacitar a los prestadores de atención de salud en la obtención de muestras de heces.	
5	Capacitar al personal del laboratorio en el método o los métodos de procesamiento de muestras de heces.	
6	Asignar y capacitar al punto focal (coordinador del centro).	
7	Adaptar las herramientas de notificación y registro para incluir las muestras de heces.	
8	Adaptar las herramientas digitales de obtención de datos y conectividad para incluir las muestras de heces.	
9	Añadir indicadores específicos para los análisis de heces a la lista de seguimiento y supervisión convencional de las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra.	
10	Garantizar la disponibilidad de los suministros necesarios para la obtención de muestras de heces (por ejemplo, recipientes para muestras de heces e instructivos sobre la obtención de muestras de heces).	
11	Garantizar la disponibilidad de suministros para transportar las muestras de heces (por ejemplo, bolsas de plástico y cajas refrigeradoras) y arreglar que las muestras de heces puedan transportarse a través de la red de derivación de muestras habitual.	
12	Garantizar la disponibilidad de los suministros adicionales para el método de procesamiento de heces mediante Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra.	
13	Garantizar la disponibilidad de los procedimientos operativos estandarizados y los medios auxiliares de laboratorio para los análisis de heces.	
14	Garantizar la disponibilidad de suficientes cartuchos Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra para los análisis de heces.	

TB: tuberculosis.

# Anexo 3. Herramienta de laboratorio para evaluar los análisis de heces mediante las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® MTB/RIF Ultra

## Evaluación de laboratorio de los análisis de heces

Los indicadores de laboratorio que se indican en esta herramienta deben integrarse en la herramienta de seguimiento y supervisión convencional de las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra que ya utiliza el país (1).

Nombre de la institución

---

Distrito

---

Fecha de la visita

---

Nombre y datos de contacto del personal reunido

Nombre:

Tel./correo electrónico:

Cargo:

---

Nombre:

Tel./correo electrónico:

Cargo:

---

Nombre:

Tel./correo electrónico:

Cargo:

---

Nombre de los asesores

---

---

---

---

	Número o Sí/no/parcial	Comentarios
<b>1. Muestras de heces obtenidas</b>		
Número de niños con signos y síntomas de TB de los que se ha obtenido una muestra de heces al mes		
<b>2. Calidad de la muestra de heces obtenida</b>		
¿Se mantienen las muestras de heces a una temperatura de 2-8 °C durante el transporte?		
¿Se mantienen las muestras de heces a una temperatura de 2-8 °C antes del análisis?		
¿Se utilizan recipientes de obtención de muestras correctos?		
¿Las tapas cierran bien?		
Número de recipientes para la obtención de heces que presentan restos de heces en el exterior		
¿Se han llenado los recipientes adecuadamente (mínimo: fondo del recipiente cubierto; máximo: mitad del recipiente)?		
Número de muestras de heces rechazadas por el laboratorio		Indique los criterios de rechazo:
<b>3. Calidad del procesamiento de las muestras</b>		
Número de muestras de heces procesadas por mes		
Indique el tipo de heces recibidas:		
Consistentes		
Semiconsistentes		
Líquidas		
Número de muestras de heces procesadas en los 3 días siguientes a su envío		
Número de muestras de heces procesadas 3 o más días después de su envío		Número máximo de días
¿Se utiliza la cantidad correcta de heces para el análisis de heces?		
¿Se realiza el procesamiento de acuerdo con el procedimiento operativo estandarizado para los análisis de heces mediante Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra?		
Número de muestras de heces con resultado positivo en la detección de MTB en la prueba Xpert® MTB (total por mes):		
Detección alta de MTB		
Detección media de MTB		
Detección baja de MTB		
Detección muy baja de MTB		
Detección de trazas de MTB		

	Número o Sí/no/parcial	Comentarios
Número de muestras de heces en las que no se ha detectado MTB		
Número de muestras de heces con un código de error		Códigos de error: Código × n.º de pruebas
N.º de muestras de heces con resultado "inválido"		
N.º de muestras de heces "sin resultado"		
N.º de muestras de heces no analizadas		Razón para no hacer la prueba:
Número de muestras con resistencia a la rifampicina		
Número de muestras con resistencia a la rifampicina indeterminada		
	Sí/no/parcial	Comentarios
<b>4. Gestión de los suministros</b>		
¿Se dispone siempre de cartuchos Xpert® Ultra para los análisis de heces?		Indique el motivo en caso de respuesta negativa:
¿En el consumo mensual de cartuchos Xpert® Ultra se consideran los análisis de heces?		
¿Se ha producido en el último trimestre algún desabastecimiento de recipientes para la obtención de muestras de heces?		
¿Se ha producido en el último trimestre algún desabastecimiento de aplicadores para ayudar a transferir la muestra de heces al tampón del reactivo para muestras?		Número de cartuchos/ meses:
¿Se ha producido en el último trimestre algún desabastecimiento de suministros necesarios para el procesamiento de las heces?		
¿Se ha producido en el último trimestre algún desabastecimiento de reactivos para el procesamiento de heces?		
	Sí/no/parcial	Comentarios
<b>5. Herramientas de registro y notificación</b>		
¿El formulario de solicitud tiene un apartado para pedir un análisis de heces?		
¿El registro del laboratorio tiene un apartado para añadir las heces como tipo de muestra?		
¿Se indica "heces" en el campo del tipo de muestra de GeneXpert?		
¿Se introducen los resultados de los análisis de heces en el sistema de información del laboratorio?		

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; TB: tuberculosis.

---

Comentarios adicionales

---

---

---

---

### Referencia del anexo 3

1. Tuberculosis technical scorecard Xpert MTB/RIF. Ginebra: Alianza Alto a la TB; 2020 ([https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/5%20Find TB Scorecard Xpert Low Res.pdf](https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/5%20Find%20TB%20Scorecard%20Xpert%20Low%20Res.pdf), consultado en enero del 2022).

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
ORGANIZACIÓN DE LAS AMÉRICAS

**Para obtener más información,  
póngase en contacto con:**

Sitio web: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb).

