



Informe técnico sobre la tuberculosis multidrogorresistente en la Argentina, 2023



Informe técnico sobre la tuberculosis multidrogorresistente en la Argentina, 2023. Periodo 2012-2022

Servicio de Micobacterias, Departamento de Bacteriología,
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI),
Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud
(ANLIS) "Dr. C. G. Malbrán"

Autores

Noemí Yokobori. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y
Técnicas (CONICET)

Roxana Paul. Servicio de Micobacterias. Administración Nacional
de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. C. G. Malbrán"

Coordinación y revisión

Norberto Simboli. Servicio de Micobacterias. Administración
Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. C. G.
Malbrán"

Colaboradores

Federico Lorenzo, Eduardo Mazzeo. Servicio de Micobacterias.
Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud
(ANLIS) "Dr. C. G. Malbrán"

David Avendaño, Florencia Campello, Cristina Fernández, Griselda
Lafuente, Néstor Masciotra, José Luis Paolo, Ingrid Wainmayer

Revisión

Departamento de Bacteriología, INEI:
Beatriz López. Departamento de Bacteriología. Instituto Nacional
de Enfermedades Infecciosas (INEI),

"Este recurso es el resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto queda sujeto al cumplimiento de la Ley Nº 26.899 y la política de gestión del conocimiento de la ANLIS".



[Este obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



Informe técnico sobre la tuberculosis multidrogorresistente en la Argentina, 2023

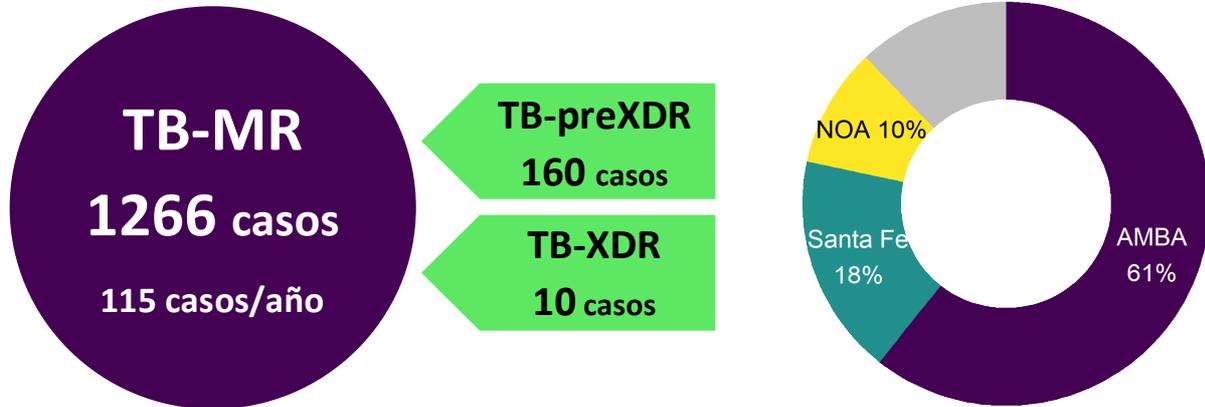
Periodo 2012-2022

Resumen

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MR) representa un gran desafío sanitario debido a su mayor costo económico y social para el sistema de salud, así como para las comunidades a las que afecta. En Argentina, la TB-MR ha estado históricamente asociada a brotes generados por ciertos clones epidémicos bien caracterizados como las cepas M, Ra, Rb, entre otros. Estos genotipos estuvieron asociados a poblaciones vulnerables conocidas y nichos geográficos definidos. En la última década, y particularmente luego de la pandemia debida al SARS-CoV2, el panorama epidemiológico de la TB-MR ha sufrido algunos cambios notorios. Si bien la TB-MR continúa siendo mayormente debida a la transmisión de clones que adquirieron resistencias en el pasado, los genotipos principales han variado. A su vez, algunos de los nichos sociales y geográficos asociados a la TB-MR han cambiado. Se ha reducido la circulación de la cepa M, responsable del mayor brote de TB-MR de Latinoamérica, mientras que la cepa Callao2, tradicionalmente asociada a casos importados, ha comenzado su transmisión comunitaria a nivel local. Además, la migración interna ha llevado a una dispersión de la cepa Rb en el territorio nacional. También se han registrado brotes recientes de importancia local debidos a genotipos minoritarios que han persistido en bajo número por décadas como la cepa Fv del partido de Florencio Varela, provincia de Buenos Aires o la cepa Ch de Resistencia, Chaco. Por otro lado, las personas nacidas en Bolivia que residen en el AMBA surgen como un nuevo grupo de riesgo para la TB-MR. En paralelo a estos cambios, hubo mejoras tecnológicas en el diagnóstico de la TB-MR como la incorporación de métodos moleculares automatizados para el diagnóstico a nivel periférico y de la secuenciación de genoma completo a nivel referencial, que a su vez plantean nuevos desafíos. En esta actualización sobre la vigilancia de la TB-MR en Argentina se presentan el panorama epidemiológico reciente, las mutaciones que confieren resistencia a las principales drogas y la situación de la TB pre-XDR y XDR en Argentina en el periodo 2012-2022.

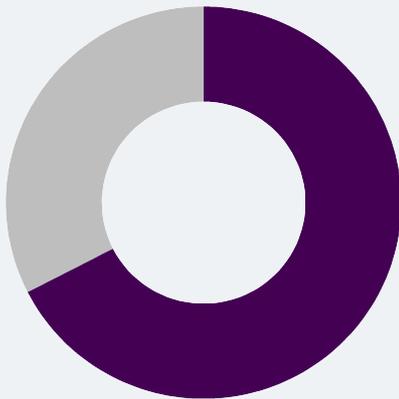


TB-MR 2012-2022 en números

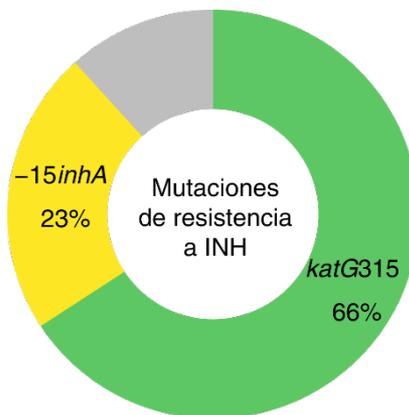
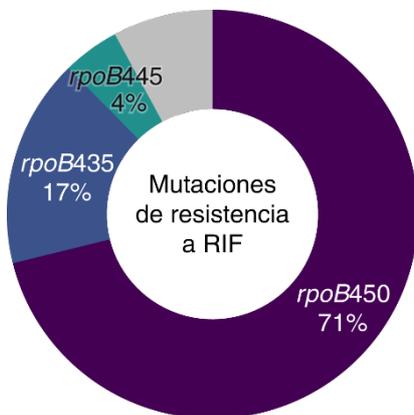


En **2012-2022** el número de casos/año se mantuvo relativamente estable, con excepción del año 2020

El AMBA, Santa Fe y el NOA concentran el **89%** de los casos



68% de los casos fueron por transmisión de cepas MR



Las mutaciones más frecuentes explican el **92%** y el **89%** de las resistencias a RIF e INH respectivamente



Contenido

Resumen	3
TB-MR 2012-2022 en números	4
Abreviaturas y definiciones.....	6
Introducción.....	7
1. Tuberculosis multidrogorresistente en Argentina 2012-2022	8
2. Distribución geográfica de los casos de TB-MR.....	10
2.1. Geolocalización de los casos de TB-MR en CABA.....	11
2.2. Geolocalización de los casos de TB-MR en provincia de Buenos Aires	11
2.3. Geolocalización de los casos de TB-MR en el NOA	12
3. Características de la población TB-MR estudiada	13
3.1. Distribución de casos por edad y sexo	13
3.2. Distribución de casos por país de nacimiento.....	14
3.3. Factores de riesgo asociados a pacientes con TB-MR.....	16
4. Tuberculosis pre-XDR y XDR.....	16
5. Genotipificación de las cepas MR	17
5.1. Linajes prevalentes.....	18
5.2. Genotipos circulantes de <i>M. tuberculosis</i> -MR	19
5.2.1. Cepa M	21
5.2.2. Cepa Ra	22
5.2.3. Cepa Rb	22
5.2.4. Cepa Callao2.....	23
5.2.5. Otros genotipos de relevancia	25
6. Mutaciones de resistencia	27
6.1. Mutaciones de resistencia a rifampicina.....	27
6.2. Mutaciones de resistencia para isoniacida	28
6.3. Mutaciones de resistencia para pirazinamida.....	29
6.4. Mutaciones de resistencia para fluoroquinolonas.....	30
Conclusiones	31
Bibliografía	33



Abreviaturas y definiciones

AMBA	Área metropolitana de Buenos Aires
BDQ	Bedaquilina
Caso nuevo	Caso de TB-MR derivado por primera vez al LNR
Caso recurrente	Caso de TB-MR del cual ya se contaba con al menos un aislamiento MR derivado al LNR en años previos
Cluster	Conjunto de aislamientos que comparten el mismo genotipo
Eth	Etionamida
FLQ	Fluoroquinolonas
INH	Isoniacida
IS6110-RFLP	Polimorfismos de largo de los fragmentos de restricción basados en el elemento de inserción <i>6110</i> ; método de genotipificación molecular basado en <i>Southern blot</i>
LNR	Laboratorio Nacional de Referencia para el diagnóstico de la TB
LNZ	Linezolid
MIRU-VNTR	<i>Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number of Tandem Repeats</i> , método de genotipificación molecular basado en PCR
MXF	Moxifloxacina
MR	Multirresistente; aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> resistentes a INH y RIF o TB causada por estos.
OMS	Organización Mundial de la Salud
pre-XDR	Aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> MR con resistencia a al menos a una FLQ o la TB causada por estos
PZA	Pirazinamida
RIF	Rifampicina
RRDR	Región determinante de resistencia a rifampicina del gen <i>rpoB</i>
TB-RR	TB causada por cepas de <i>M. tuberculosis</i> resistente a RIF
SGC	Secuenciación de genoma completo
SIT	<i>Shared International Type</i> ; clasificación internacional estandarizada de los spoligotipos
SNVS	Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud
TB	Tuberculosis
TRAP	<i>Targeted Regional Allele-specific oligonucleotide PCRs</i> , PCRs multiplex para la detección de las cepas M, Ra y Rb
XDR	Aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> pre-XDR con resistencia a al menos a una droga del grupo A (BDQ o LNZ) o la TB causada por estos



Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Afecta en forma preponderante a las poblaciones más vulnerables. Se estima que una cuarta parte de la población mundial se encuentra infectada con TB (OMS, 2022a), aunque la mayoría de las personas no desarrollarían la enfermedad activa (OMS, 2022b). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 10,6 millones de personas enfermaron por TB en el mundo en 2021, lo cual representa un aumento del 4,5% con respecto al 2020 (Figura 1A)(OMS, 2022a).

Hasta ser desplazada al segundo lugar por el SARS-CoV2 en el año 2020, la TB fue la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso en todo el mundo. Globalmente, la pandemia de COVID-19 ha impactado de manera negativa en las enfermedades crónicas prevalentes incluyendo a la TB. El progreso realizado en los años previos al 2020 se ha ralentizado, estancado o revertido, interfiriendo con los objetivos mundiales de lucha contra esta enfermedad. El impacto más evidente e inmediato fue una gran caída global en el número notificado de personas recién diagnosticadas con TB, con una reducción de casos notificados del 18% en el 2020, igualando el nivel visto por última vez en 2012 (Figura 1B). En 2021, hubo una recuperación parcial de estas cifras (OMS, 2022a).

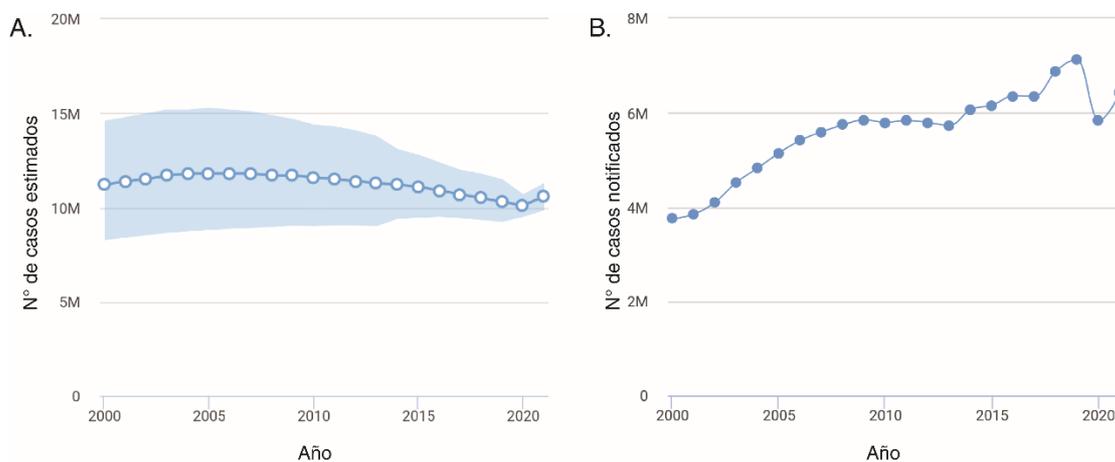


Figura 1. Casos estimados (A) y notificados (B) de tuberculosis a nivel global. La región sombreada en el panel A indica el intervalo de incertidumbre alrededor de la estimación. Adaptado de OMS, 2022a.

En Argentina, continúa siendo un importante problema de salud pública que compromete fundamentalmente la vida de personas jóvenes, sus familias y comunidades, con una evolución temporal de casos al ascenso en los últimos años. La distribución de casos es desigual entre jurisdicciones, con una mayor concentración en los grandes centros urbanos. En 2021 se notificaron un total de 12.569 casos de TB (27,4 casos/100.000 habitantes), de los cuales 11.884 fueron casos incidentes (25,9 casos /100.000 habitantes) (Coordinación de tuberculosis y lepra, 2023). En el año 2020 se observó un descenso en los casos notificados en línea con lo que se ha observado a nivel global. La mayor cantidad de casos se concentra en la provincia de Buenos Aires, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y en las provincias del noroeste y noreste argentino (Figura 2).

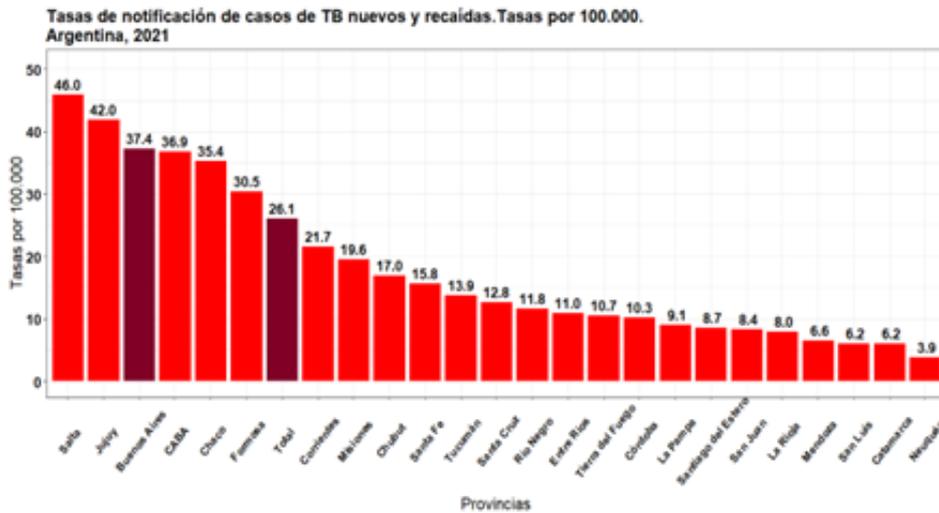


Figura 2. Tasa de notificación de TB por provincias en Argentina, 2021. Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), ANLIS.

1. Tuberculosis multidrogorresistente en Argentina 2012-2022

La TB-MR se define como aquella resistente al menos a las dos drogas de primera línea más efectivas, la rifampicina (RIF) y la isoniacida (INH). Además, a raíz de la diseminación del método de diagnóstico molecular GeneXpert Mtb-RIF, ha cobrado mayor importancia la categoría de TB resistente a rifampicina (RR), de los cuales alrededor del 80% corresponden a casos MR. Los pacientes con TB-RR *sensu stricto*, es decir, sin resistencia a INH, tienen un riesgo de fracaso de tratamiento elevado, comparable al de los casos MR. El número estimado por año de TB-RR/TB-MR en el mundo fue relativamente estable entre 2015 y 2020. Se estimaron 450.000 casos incidentes de TB-MR para el año 2021 a nivel global, un 3,1% por encima de los 437.000 casos estimados para 2020, en línea con el impacto negativo de la pandemia COVID-19 en el control de TB en general (OMS, 2022a).

Con la incorporación de nuevas drogas como la bedaquilina (BDQ), la expectativa de éxito de tratamiento para la TB-MR mejoró considerablemente. Sin embargo, el tratamiento de la TB-MR continúa siendo extenso e implica una mayor probabilidad de fracaso, mayor costo para el sistema sanitario y una mayor tasa de mortalidad con respecto a la TB susceptible a drogas. Algunos genotipos de *M. tuberculosis* son capaces de acumular numerosas mutaciones que confieren resistencia sin verse afectadas su patogenicidad o su transmisibilidad (Alame Emane et al., 2021; Yokobori et al., 2018), llevando en algunos casos extremos a la falta de opciones terapéuticas efectivas para los pacientes afectados por estas cepas.

El LNR realiza la vigilancia sistemática de la TB-MR desde el año 2003. **En el presente informe se analizaron los casos de TB-MR *sensu stricto* (con resistencia tanto a INH como a RIF comprobada en el LNR) recibidos en el Servicio de Micobacterias, INEI, ANLIS "Dr. C. G. Malbrán" durante el periodo 2012-2022.** Fueron evaluados 1266 casos de TB-MR de los cuales se recibió al menos un aislamiento en el LNR, con un promedio de 115 casos/año (Figura 3). Los casos recurrentes, que cuentan con al menos un aislamiento previo derivado al LNR en años

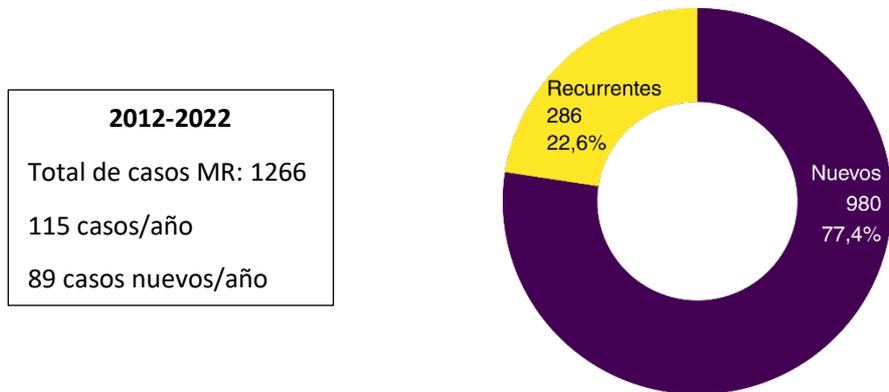


Figura 3. Casos nuevos y recurrentes de TB-MR estudiados en el LNR, periodo 2012-2022.

anteriores (incluyen casos de fracaso de tratamiento y recaídas), representaron el 22,6% de los casos MR estudiados.

Si bien se observaron fluctuaciones, el número de casos de TB-MR recibidos en el periodo 2012-2022 fue similar al del periodo 2005-2011 (Figura 4). En línea con la tendencia global y nacional para la TB, en el año 2020 hubo un descenso marcado en el número de casos de TB-MR derivados al LNR asociado a la pandemia del COVID-19. Esto pudo deberse, entre otras causas, a la falta de accesibilidad de los pacientes a los centros de salud o a una menor derivación de los aislamientos desde los centros de salud periféricos hacia el LNR. En 2020 comparado con el 2019, el descenso en los casos de TB-MR (-30%) recibidos fue más pronunciado que para la TB en general (-13%)(Coordinación de tuberculosis y lepra, 2022), observándose un descenso aún mayor en los casos recurrentes (-62%) comparado con los casos nuevos (-20%). En el año 2021 se recuperó el nivel de derivaciones de los años anteriores. Se debe tener en cuenta que los casos

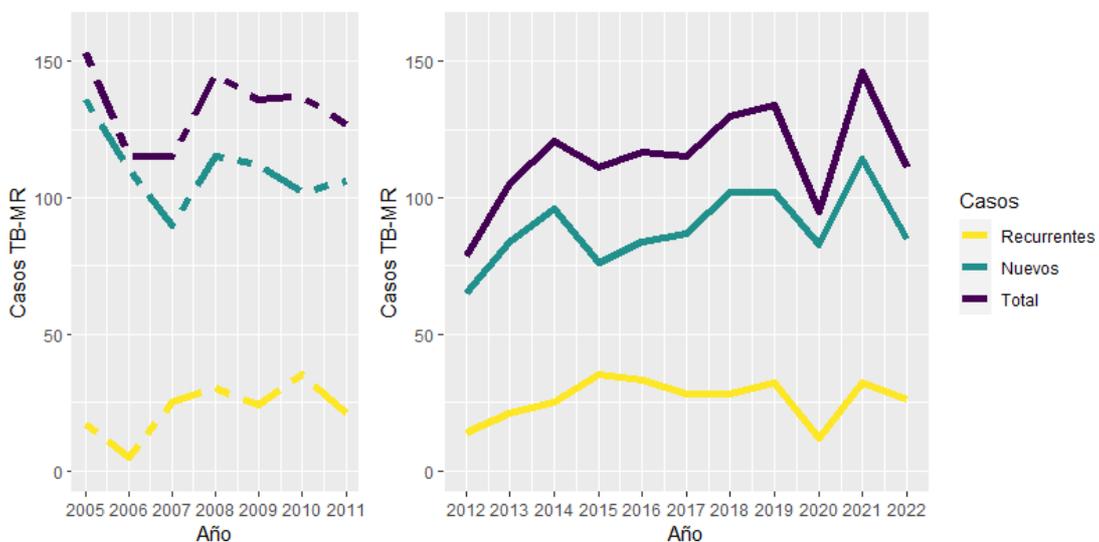


Figura 4. Número de casos nuevos y recurrentes de TB-MR derivados al Servicio de Micobacterias, INEI, ANLIS en el periodo 2005-2011 (panel izquierdo) y 2012-2022 (panel derecho).



correspondientes al 2022 continúan en revisión, por lo cual los datos de este período podrían variar ligeramente.

Cabe aclarar que el número de casos de TB-MR notificados al SNVS2.0 y aquellos que son derivados al LNR suelen diferir, a pesar de los esfuerzos conjuntos que se realizan para reducir esta brecha. Por esta razón, se debe tener en cuenta que **los análisis que se presentan a continuación se basan en los aislamientos derivados al LNR** en conjunto con la información clínica y epidemiológica incluida en la solicitud.

2. Distribución geográfica de los casos de TB-MR

En líneas generales, la distribución geográfica de casos de TB-MR fue similar al del total de casos de TB (Tabla 1). El 60,7% de los casos de TB-MR se concentran en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA; Figura 5). Le siguen en proporción los casos de TB-MR en la provincia de Santa Fe, que en número de casos totales de TB ocuparía el tercer lugar a nivel nacional (Tabla 1) (Coordinación de tuberculosis y lepra, 2023). El 94% de los casos provenientes de la provincia de Santa Fe correspondieron a residentes de la ciudad de Rosario y sus alrededores, debido principalmente a la circulación de la cepa epidémica Ra (sección 5.2.2). Las provincias del NOA concentran más del 9% de los casos MR. La provincia de Chaco debe buena parte de sus casos de TB-MR a un brote reciente con epicentro en la ciudad Resistencia que se detalla más adelante (sección 5.2.5). No se contaba con la provincia de residencia del 13% de los pacientes y en estos casos se consideró la ubicación geográfica del centro de salud que derivó el aislamiento.

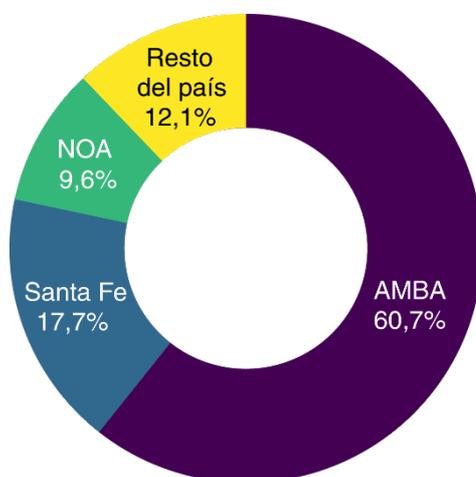


Figura 5. Aislamientos MR derivados según la región, 2012-2022. En aquellos casos en los que no se disponía de la región de residencia del paciente, se tuvo en cuenta la ubicación geográfica del centro de salud que derivó el aislamiento.

Tabla 1. Detalle de los aislamientos MR derivados por provincia, 2012-2022

Provincia/región	Aislamientos	Porcentaje
AMBA	768	60,7%
Santa Fe	224	17,7%
Resto de Buenos Aires	54	4,3%
Tucumán	46	3,6%
Salta	41	3,2%
Chaco	35	2,8%
Jujuy	25	2,0%
Córdoba	14	1,1%
Mendoza	11	0,9%
Chubut	8	0,6%
Entre Ríos	8	0,6%
Misiones	7	0,6%
Catamarca	4	0,3%
San Luis	4	0,3%
Santiago del Estero	4	0,3%
CABA	3	0,2%
Formosa	3	0,2%
Corrientes	2	0,2%
Río Negro	2	0,2%
La Pampa	1	0,1%
La Rioja	1	0,1%
Neuquén	1	0,1%

*Aislamientos derivados por los Servicios Penitenciarios Bonaerense y Federal, en su mayoría de la provincia de Buenos Aires.



2.1. Geolocalización de los casos de TB-MR en CABA

Dentro de los aislamientos derivados desde los centros de salud del AMBA, disponemos del dato de la provincia de residencia del paciente en el 78,2% de los casos. Entre ellos, el 28,9% correspondieron a residentes de la CABA y el 71,1% restante a residentes del gran Buenos Aires.

Si bien tenemos pocos datos sobre las comunas de la CABA en las que residen los pacientes con TB-MR (72,9% de los casos), la mayor parte de los casos se concentrarían en el sur de la CABA, en las comunas 1, 8, 4 y 7 (Tabla 2), los cuales coinciden con los distritos que más casos de TB en general presentan dentro de la CABA (INER "Dr. E. Coni," 2022).

Tabla 2. Aislamientos recibidos por comuna de la CABA, 2012-2022

Comuna	Aislamientos	Porcentaje
Comuna 1	32	24,6%
Comuna 8	19	14,6%
Comuna 4	18	13,8%
Comuna 7	18	13,8%
Comuna 15	8	6,2%
Comuna 3	8	6,2%
Comuna 5	8	6,2%
Comuna 9	8	6,2%
Comuna 10	7	5,4%
Comuna 11	1	0,8%
Comuna 12	1	0,8%
Comuna 14	1	0,8%
Comuna 6	1	0,8%

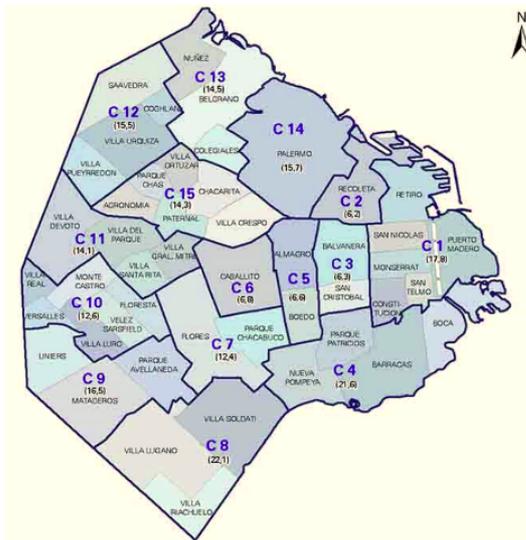


Figura 6. Comunas de la CABA. Fuente: mapa de comunas y barrios de la CABA.

2.2. Geolocalización de los casos de TB-MR en provincia de Buenos Aires

De los casos derivados de los centros de salud de la provincia de Buenos Aires contamos con el dato de la localidad de residencia en el 96,5%.

La región VI concentra el mayor número de casos TB-MR, seguida de las regiones V, VII y XII (Tabla 3). La localidad que más casos concentra es Florencia Varela (55/198 casos de la región VI), mayormente debido a un clon MR circulante autóctono como se detalla más adelante (sección 5.2.5). La distribución de casos por regiones sanitarias es similar a la de la TB en general, aunque la región V que ocupa el tercer lugar en importancia cuando se tienen en cuenta todos los casos de TB, se encuentra en segundo lugar si se tienen en cuenta únicamente los casos de TB-MR. Los casos MR de la región V habrían aumentado en los últimos años.



Tabla 3. Aislamientos MR recibidos por región sanitaria de la provincia de Buenos Aires, 2012-2022

Región sanitaria	Aislamientos	Porcentaje
VI	198	43,7%
V	101	22,3%
VII	55	12,1%
XII	44	9,7%
XI	21	4,6%
VIII	19	4,2%
IV	4	0,9%
X	4	0,9%
II	3	0,7%
I	2	0,4%
III	1	0,2%
IX	1	0,2%

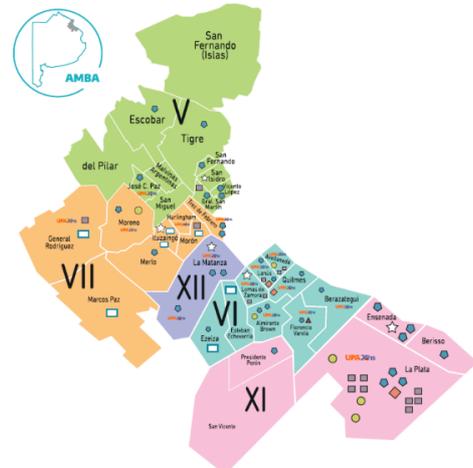


Figura 7. Regiones sanitarias del AMBA de la provincia de Buenos Aires. Fuente: mapa de regiones sanitarias.

2.3. Geolocalización de los casos de TB-MR en el NOA

Las provincias del NOA que derivaron más aislamientos en el periodo 2012-2022 fueron Tucumán, Salta y Jujuy (92% de los casos del NOA).

El 69% de los aislamientos de la provincia de Tucumán provinieron de la ciudad de San Miguel de Tucumán y sus alrededores (Tabla 4). Los aislamientos provenientes de la provincia de Jujuy también estuvieron mayormente asociados a los conglomerados urbanos que rodean la capital provincial. El 78% fueron aislados dentro de un radio de 40 km de San Salvador de Jujuy, en localidades como Perico y San Antonio, entre otros. En cambio, en la provincia de Salta alrededor del 50% de los aislamientos provinieron del departamento de Gral. San Martín, al noreste de la provincia, siendo las localidades con mayor número de casos Aguaray, Tartagal y Salvador Mazza. De los cuatro aislamientos derivados de la provincia de Catamarca, uno provino de San Fernando del Valle de Catamarca y uno de Andalgalá. Con respecto a los casos provenientes de la provincia de Santiago del Estero, uno fue derivado de la capital provincial y uno de Añatuya. Se desconoce la localidad de residencia de los casos restantes, incluyendo la del único aislamiento proveniente de la provincia de La Rioja.

Cerca del 70% de los aislamientos derivados del NOA correspondieron a genotipos MR circulantes, indicando que se tratan de casos por transmisión de clones que ya eran resistentes.



Tabla 4. Aislamientos MR recibidos por localidad de las provincias de Tucumán, Salta y Jujuy, 2012-2022

Provincia	Localidad	Aislamientos	Porcentaje
Tucumán	San Miguel de Tucumán	28	60,9%
	Banda del Río Salí	3	6,5%
	Burruyacú	1	2,2%
	Cruz Alta	1	2,2%
	Monteros	1	2,2%
	Teniente Berdina	1	2,2%
	Trancas	1	2,2%
	Sin dato	10	21,7%
Salta	Aguaray	7	17,1%
	Gral. Güemes	6	14,6%
	Tartagal	5	12,2%
	Salta	4	9,8%
	Salvador Mazza	4	9,8%
	Embarcación	2	4,9%
	Orán	2	4,9%
	Rivadavia	2	4,9%
	Cafayate	1	2,4%
	Cerrillos	1	2,4%
	Gral. Mosconi	1	2,4%
	La Merced	1	2,4%
	Rosario de Lerma	1	2,4%
	Santa Victoria Este	1	2,4%
	Yacuy	1	2,4%
Sin dato	2	4,9%	
Jujuy	Perico	7	28%
	San Salvador de Jujuy	7	28%
	San Antonio	2	8%
	Campo Verde	1	4%
	Coronel Arias	1	4%
	El Carmen	1	4%
	Fraile Pintado	1	4%
	La Mendieta	1	4%
	Ledesma	1	4%
	Monterrico	1	4%
	Palpalá	1	4%
Volcán	1	4%	

3. Características de la población TB-MR estudiada

A continuación, se describen aspectos generales de la cohorte estudiada para poder contextualizar los hallazgos que se describen en las secciones siguientes.

3.1. Distribución de casos por edad y sexo

La TB-MR afecta más a varones (59,1%) al igual que lo que se observa en los casos totales de TB. El rango etario más afectado (63,7%) son los adultos jóvenes (20 a 44 años), en mayor

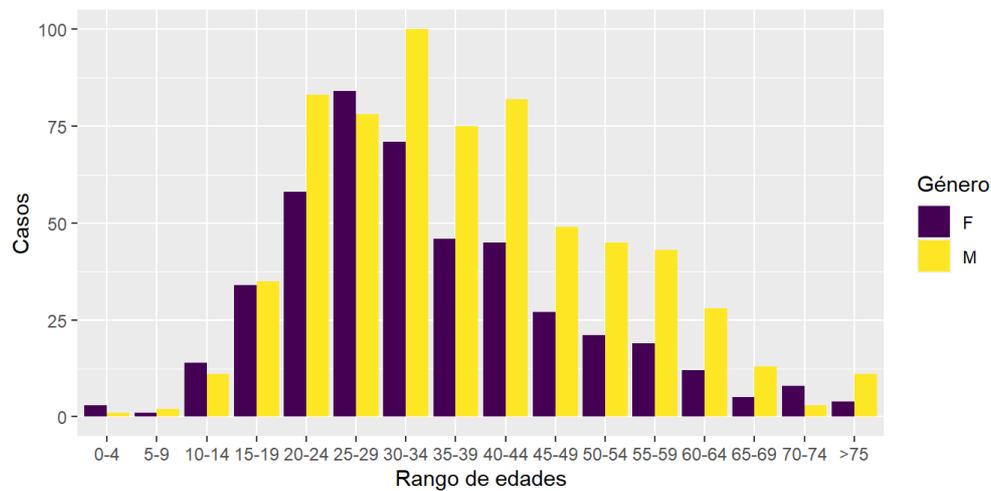


Figura 8. Distribución de casos TB-MR por edad y sexo. 2012-2022

proporción a lo observado en los casos totales de TB (49,4%) (Coordinación de tuberculosis y lepra, 2023), con una mediana de edad de 34 años (Figura 8).

3.2. Distribución de casos por país de nacimiento

Las corrientes migratorias históricas y recientes han determinado la distribución global actual de los diversos genotipos de *M. tuberculosis*. La OMS estima que en la región de las Américas los casos de TB-MR/RR representan el 3,4% de los casos incidentes, con algunas diferencias entre países. Países como Perú tienen un alto porcentaje de casos TB-MR/RR, mientras que en Uruguay y Paraguay no alcanzan el 1% (Tabla 5) (OMS, 2022a). Debido a esto y teniendo en cuenta los movimientos migratorios entre los países del subcontinente, se ha considerado históricamente a los pacientes relacionados con Perú (inmigrantes recientes y sus familiares) como un grupo de riesgo para la TB-MR en nuestro país.

El 69,6% de los casos registrados en el LNR entre 2012 y 2022 corresponden a pacientes nacidos en Argentina (Tabla 6). Se desconoce el país de nacimiento del 13,4% de los casos, mientras que el 3,3% de los casos correspondió a pacientes extranjeros con país natal desconocido. Entre los extranjeros, los más representados fueron los pacientes nacidos en Perú (8,9%) y Bolivia (2,9%). Algunos de los casos de TB-MR registrados en Argentina corresponderían a casos importados desde Perú y nuestros datos indican que algunos de ellos han dado lugar a casos de contagio a nivel local como se detalla más adelante (sección 5.2.4).



Tabla 5. Incidencia estimada por la OMS de la TB y casos TB-MR/RR en Sudamérica 2021

País	TB/100k hab.	TB-MR/RR
Perú	130	4,9%
Venezuela	47	3,4%
Ecuador	48	3,0%
Chile	16	2,5%
Argentina	30	2,1%
Brasil	48	1,7%
Bolivia	109	1,7%
Uruguay	32	0,8%
Paraguay	48	0,6%

Estimaciones según la OMS. Se seleccionaron los países de América del Sur más relevantes. Fuente: OMS, 2022a.

Tabla 6. Lugar de nacimiento de los pacientes con TB-MR estudiados en el LNR, 2012-2022

Lugar de nacimiento	Casos	Porcentaje
Argentina	880	69,6%
Perú	113	8,9%
Extranjero	42	3,3%
Bolivia	37	2,9%
Paraguay	10	0,8%
Uruguay	4	0,3%
Venezuela	2	0,2%
Brasil	1	0,1%
China	1	0,1%
Corea	1	0,1%
R. Dominicana	1	0,1%
Ecuador	1	0,1%
Ucrania	1	0,1%
Sin dato	170	13,4%

Bolivia es un país de incidencia alta para la TB, pero los niveles de TB-MR son relativamente bajos (Tabla 5). En el periodo 2012-2017, solo 8 casos de TB-MR correspondieron a personas nacidas en Bolivia (1,3 casos/año), pero entre 2018 y 2022 se han registrado 29 casos (5,8 casos/año), cuadruplicando el número de casos por año registrados. Un análisis preliminar indica que 13 de los casos recientes fueron causados por cepas circulantes en Argentina como las cepas Rb y Callao2, lo cual sugiere que podrían ser casos de transmisión local (Figura 9). Los casos debidos a otros genotipos continúan en investigación.

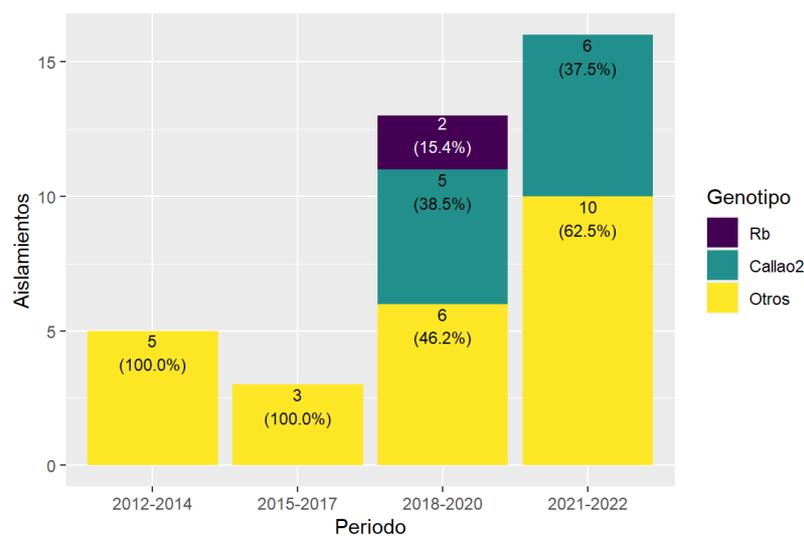


Figura 9. Casos de TB-MR en pacientes nacidos en Bolivia, 2012-2022.



3.3. Factores de riesgo asociados a pacientes con TB-MR

El compromiso inmunológico fue el factor de riesgo más frecuente entre los pacientes TB-MR (Tabla 7), aunque la base de datos del LNR tendría un subregistro, principalmente de los casos de personas que viven con el VIH. Aun así, en línea con lo reportado para la TB en general, los pacientes inmunocomprometidos representaron el 21% de los casos de TB-MR. La amplia mayoría de estos corresponde a casos con serología positiva para VIH, aunque desconocemos la etiología de algunos de los casos reportados como inmunocomprometidos (15,3%).

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a los pacientes con TB-MR, 2012-2022

Factor de riesgo	Casos	Porcentaje
compromiso inmunológico	268	21,2%
contacto	173	13,7%
pérdida seguimiento	164	13,0%
fracaso	157	12,4%
diabetes	52	4,1%
persona privada de la libertad	52	4,1%
persona trans	44	3,5%
adicción	27	2,1%
personal de salud	23	1,8%
efecto adverso	10	0,8%
situación de calle	6	0,5%
artritis reumatoidea	3	0,2%
insuficiencia renal	1	0,1%

Le siguen en frecuencia los contactos de casos MR y los pacientes con antecedentes de pérdida de seguimiento. Los abandonos recurrentes y mala adherencia al tratamiento son algunas de las causas de la selección y fijación de clones resistentes a las drogas, así como de la amplificación del perfil de resistencias. La proporción de mujeres transgénero entre los casos de TB-MR es 30 veces mayor que en la población general (3,5% de todos los casos de TB-MR vs. 0,1% de la población general según las estimaciones disponibles). La infección por COVID-19 no fue un factor de riesgo asociado frecuentemente a los pacientes con TB-MR, aunque ha sido indicado en 4 de los casos recibidos desde el 2020.

El número de casos en personas privadas de la libertad fue relativamente bajo (alrededor de 4,7 casos/año) y los datos de genotipificación sugieren que se tratan de casos adquiridos en la comunidad, sin evidencia que indique una transmisión activa dentro de los centros de detención. Los casos provinieron en su mayoría del Servicio Penitenciario Federal y de la Provincia de Buenos Aires.

4. Tuberculosis pre-XDR y XDR

La OMS ha redefinido las categorías de resistencia extendida (XDR) y pre-XDR en el año 2021 (OMS, 2021a). Así los casos pre-XDR se definen en la actualidad como aquellos casos MR con resistencia adicional a las FLQ, mientras que los casos XDR son aquellos que además presentan resistencia a alguna droga del grupo A (BDQ o linezolid, LNZ).



En el periodo 2012-2022 se han detectado 170 aislamientos resistentes a FLQ (0,14% de los aislamientos MR estudiados). El 69,4% de los aislamientos con resistencia a FLQ pertenece a alguno de los *clusters* que se describen en la sección 5, principalmente de las cepas M, Callao2, Fv, Ñ y Os, entre otros. Si bien la mayoría corresponden a casos de adquisición *de novo* de la resistencia a FLQ en los genotipos MR circulantes, hemos detectado algunos posibles casos de transmisión de clones pre-XDR debidos a las cepas Os, Ch y Tu, por lo que se debe prestar especial atención a estos genotipos. Otros posibles casos de transmisión continúan en investigación.

Por otro lado, se han detectado 7 aislamientos XDR resistentes al LNZ por pruebas fenotípicas en el periodo 2012-2022. Las mutaciones que confieren resistencia a esta droga son aun mayormente desconocidas (OMS, 2021b).

La droga BDQ fue incorporada al tratamiento de la TB-MR en Argentina en el año 2019, inicialmente en un número reducido de casos. La prueba de sensibilidad fenotípica a la BDQ se implementó en el año 2021 en el LNR. Hasta la fecha se han detectado 3 casos resistentes a BDQ, clasificados como casos XDR según la nueva definición de la OMS. Tal como se describe en detalle en la sección 5.2.5, una paciente infectada con la cepa Ch, fue diagnosticada con una TB-pre-XDR a principios de 2019. El aislamiento recibido en noviembre de ese año en el LNR resultó ser resistente a BDQ en un análisis retrospectivo del caso.

En conjunto, tenemos hasta la fecha registro de 10 casos de TB-XDR (0,8% de todos los aislamientos MR) de acuerdo con la nueva definición de la OMS. Los casos no tienen relación epidemiológica entre sí.

5. Genotipificación de las cepas MR

La diversidad genética de *M. tuberculosis* y la transmisibilidad de los clones MR fueron inicialmente subestimadas, hasta el desarrollo de los métodos de genotipificación molecular. Los primeros datos de genotipificación de cepas de *M. tuberculosis* en Argentina datan de la década de 1990, cuando emergieron los casos de TB-MR asociados a VIH como brotes nosocomiales en las ciudades de Buenos Aires y Rosario (Palmero et al., 2003; Ritacco et al., 1997). A partir de entonces se comenzaron a genotipificar las cepas de *M. tuberculosis*-MR circulantes en Argentina y en el año 2003 se comenzó a hacer una vigilancia sistemática de los casos de TB-MR.

A través de los años, se han utilizado distintas técnicas de genotipificación para estudiar la dinámica de transmisión de las cepas de *M. tuberculosis*-MR. Inicialmente se utilizó la técnica basada en el Polimorfismo de los Fragmentos de Restricción basado en la secuencia de inserción *IS6110* (*IS6110*-RFLP, por su acrónimo en inglés) junto con el *spoligotyping* que indica la familia o spoligotipo al que pertenece. En 2011 se migró hacia la técnica de MIRU-VNTR basada en PCR, el cual fue adoptado como nuevo método *gold standard* a nivel mundial. Entre los años 2017 y 2019 se incorporaron tres PCR-multiplex llamadas TRAP (de su acrónimo del inglés *Targeted Regional Allele-specific oligonucleotide PCRs*) (Monteserin et al., 2019) que nos permiten detectar rápidamente las tres cepas de *M. tuberculosis*-MR (cepas M, Ra y Rb) que, en conjunto,



fueron responsables de alrededor del 50% de los casos de TB-MR en los últimos años. Además, a partir del año 2021 se comenzó con el análisis de polimorfismos de nucleótido único basado en la secuenciación de genoma completo (SGC o WGS en inglés) mediante la tecnología Illumina, que también permite el análisis virtual del spoligotipo. La SGC brinda el mayor nivel de resolución posible entre aislamientos y es el método de referencia de ahora en más, aunque todavía presenta un costo elevado y requiere de entrenamiento especializado en el análisis bioinformático de los genomas obtenidos.

Así, nuestra base de datos cuenta con el genotipo de la mayor parte de los aislamientos MR recibidos en el LNR (1222/1266 aislamientos genotificados, 96,5%), los cuales fueron obtenidos mediante diversas técnicas que fueron validadas por nuestro laboratorio en cada transición (Figura 10). La evolución de *M. tuberculosis* es exclusivamente clonal, siendo la transferencia horizontal de material genético un evento extremadamente raro en esta especie. En otras palabras, *M. tuberculosis* sólo adquiere la resistencia a las drogas antituberculosas a través de mutaciones puntuales o eventos de inserción/delección. También cabe destacar que las mutaciones que confieren resistencias a drogas no se revierten, y persisten, en muchos casos, sin verse afectadas su patogenicidad y transmisibilidad.

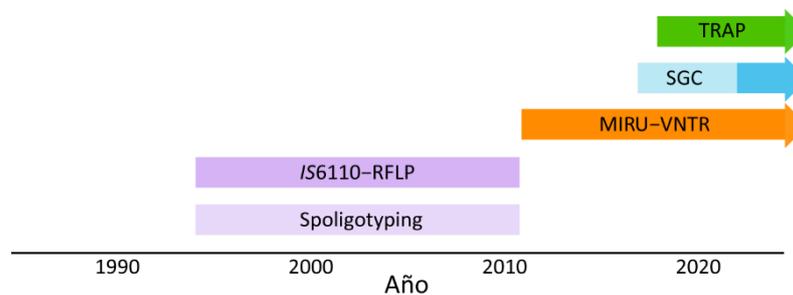


Figura 10. Métodos de genotipificación molecular aplicados para la discriminación de genotipos de *Mycobacterium tuberculosis*-MR. A partir del año 2021 se comenzó a aplicar la secuenciación de genoma completo (SGC) de manera prospectiva a todos los aislamientos MR derivados al LNR. También contamos con algunos genomas de años previos secuenciados en el marco de distintos proyectos. El *spoligotyping* se basa en la amplificación por PCR de los *spacers* de la región CRISPR de *M. tuberculosis* para la determinación de la familia o linaje. En la actualidad se obtiene por análisis bioinformático de los genomas. TRAP: PCR-alelo específica para la identificación de las cepas M, Ra y Rb; MIRU-VNTR: *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number of Tandem Repeats*; IS6110-RFLP: polimorfismos de largo de los fragmentos de restricción basados en el elemento de inserción 6110. Adaptado de Yokobori et al., 2022, *Tuberculosis*.

5.1. Linajes prevalentes

A nivel mundial, se han descrito siete linajes de *M. tuberculosis*, con diferentes especificidades filogeográficas, los cuales fueron definidos en función de análisis genómicos y que guardan correspondencia con las familias definidas en base al spoligotipo. Estos son el Linaje 1 Indo-Oceánico (que corresponde al linaje indio de África Oriental o EAI), el Linaje 2 de Asia Oriental (incluida la familia Beijing), el Linaje 3 de África Oriental-India (incluida la familia CAS), el Linaje 4 Euroamericano, el Linaje 5 y el Linaje 6 de África (*M. africanum* I y II), y el Linaje 7 descrito más recientemente en el Cuerno de África (Gagneux et al., 2006; Hirsh et al., 2004). Los genotipos



del Linaje 4 Euroamericano predominan ampliamente en Argentina y la diversidad de genotipos observada refleja la influencia de la colonización hispana y las olas de inmigración más recientes desde el Mediterráneo y desde los países de nuestro subcontinente. Comprende varias familias, la América Latina-Mediterráneo (LAM), la heterogénea superfamilia T y las familias Haarlem (H), X y S, definidas por el spoligotipo (Jagielski et al., 2016). La familia Beijing del linaje 2 ha ganado gran notoriedad por haber causado extensos brotes de TB en Norteamérica y Europa, aunque en nuestro país es extremadamente rara y se asocia a casos importados desde lugares con alta circulación de este linaje asiático como Perú y Asia (Figura 11, panel izquierdo). La estructura poblacional de *M. tuberculosis*-MR en nuestro país está fuertemente influenciada por las cepas epidémicas, siendo los sublinajes 4.3 (familias LAM y T) y 4.1 (familias H y X) los más representados dentro del linaje 4 Euroamericano (Figura 11, panel derecho). Existe cierta disparidad en las familias de *M. tuberculosis* prevalentes entre las cepas MR y las que no lo son, lo cual sugiere que ciertos genotipos podrían ser más propensos a adquirir resistencias que otras (Monteserin et al., 2018).

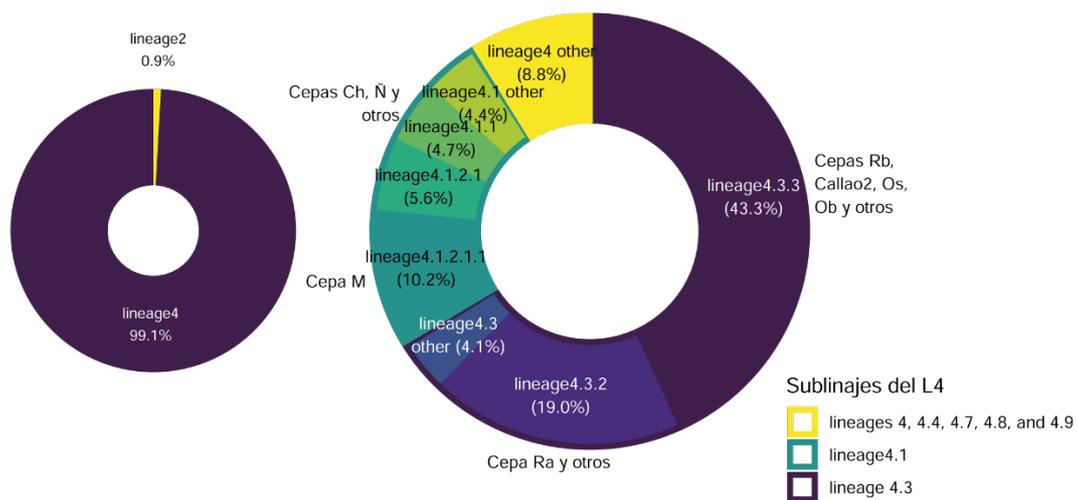


Figura 11. Linajes prevalentes de *M. tuberculosis* en Argentina. Se analizó el linaje basado en SGC de los aislamientos correspondientes a los años 2018, 2021 y 2022. Panel izquierdo: los aislamientos pertenecientes al linaje 2 de origen asiático representan menos del 1% de los casos estudiados. Panel derecho: dentro del linaje 4 Euroamericano, el sublinaje más frecuentemente encontrado es el 4.3 que incluye las familias de spoligotipo LAM y T. Le sigue en frecuencia el sublinaje 4.1, que incluye las familias de spoligotipo H y X. La prevalencia de los linajes principales está determinada en gran parte por las cepas epidémicas que circulan en Argentina. Por fuera del gráfico de anillo se indican las cepas principales pertenecientes a cada sublinaje.

5.2. Genotipos circulantes de *M. tuberculosis*-MR

Tal como se mencionó anteriormente, la TB-MR se instaló como un problema sanitario grave en la segunda mitad de la década de 1990 a raíz de la expansión de clones epidémicos. Desde entonces, los casos de TB-MR en Argentina se deben mayormente a la transmisión de estas

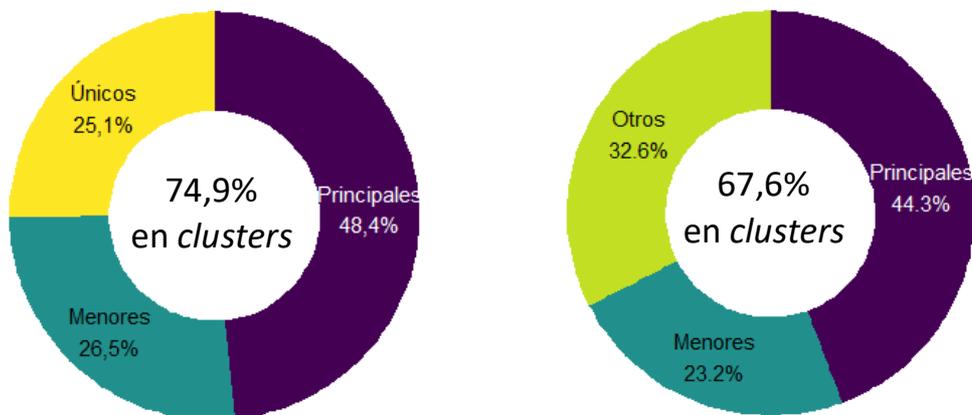


cepas resistentes. Algunos genotipos están más representados y otros forman *clusters* menores con menos de 4 casos por año, aunque el peso relativo de los distintos genotipos fue variando con el tiempo, como se describe a continuación.

Para el análisis de genotipos se analizaron exclusivamente en los casos nuevos. El primer estudio sistemático de los genotipos causantes de TB-MR en nuestro país fue realizado entre los años 2003 y 2009 por el LNR, en el cual se encontró que el 48,4% de los casos nuevos de TB-MR en Argentina eran causados por cuatro genotipos principales, las cepas M, Ra, Rb y Pr, y el 26,5% por 48 genotipos minoritarios (Figura 12, panel izquierdo). En conjunto, el 74,9% de los casos habían sido casos de TB-MR por transmisión de clones resistentes. En el periodo 2012-2022 las cuatro cepas principales pasaron a ser las cepas Callao2, Rb, Ra y M (Figura 13B), las cuales explican en conjunto el 44,6% de los casos de TB-MR, y el 23% de los casos debidos a 26 *clusters* menores, indicando que al menos el 67,6% de los casos fueron debidos a transmisión de clones MR (Figura 12, panel derecho). Este porcentaje podría ser ligeramente mayor ya que algunos aislamientos clasificados como "Otros" siguen en investigación. A pesar de la alta proporción de casos de TB-MR por transmisión, los pacientes con contacto documentado con otro caso MR fue bajo (13,7%; Tabla 7).

2003-2009

2012-2022



Adaptado de Ritacco y col., EID, 2012

Figura 12. Proporción de casos debidos a los *clusters* principales, menores y otros. Los *clusters* principales corresponden a los 4 genotipos mayoritarios que se detallan en la Figura 13. Los *clusters* menores corresponden a genotipos representados por al menos dos casos nuevos de TB-MR. Los aislamientos clasificados como "Otros" en la serie 2012 - 2022 continúan en investigación. Los aislamientos fueron tipificados por MIRU-VNTR, TRAP o SGC.

Las características genotípicas y perfiles de resistencia de los genotipos más importantes previamente descritos junto con las cepas emergentes Callao2, Fv, Ñ y Ch se resumen en la Tabla 8. A continuación, se detallan los hallazgos relacionados a los genotipos más importantes del periodo 2012-2022.



Tabla 8. Principales clones de *M. tuberculosis*-MR circulantes en Argentina y sus características genotípicas y fenotípicas

Cepa	Spoligotipo	Linaje por		Mutación de resistencia	
	Familia (SIT)	SGC	Perfil DR ^a	RIF ^b	INH
M	H2 (2)	4.1.2.1.1	HRZESK	<i>rpoB450</i>	<i>katG315</i>
Ra	LAM3 (33)	4.3.2	HRZ	<i>rpoB450</i>	<i>katG315</i>
Rb	T1 Tuscany (159)	4.3.3	HR Eth	<i>rpoB450</i>	-15 <i>inhA</i>
Ob	LAM5 (725)	4.3.3	HRZ (E)	<i>rpoB450</i>	<i>katG315</i>
Os	LAM5 (93)	4.3.3	HREZ (K, FLQ)	<i>rpoB435</i>	<i>katG315</i>
At	T1 Ghana (53)	4.8	HR Eth	<i>rpoB450</i>	-15 <i>inhA</i>
Pr	LAM9 (42)	4.3.3	HR	<i>rpoB435</i>	<i>katG315</i>
Tu	LAM9 (2331)	4.1.2	HRZ (FLQ)	<i>rpoB450</i>	<i>katG315</i>
Ñ	Unknown (450)	4.1.1	HR FLQ (Z)	<i>rpoB435</i>	<i>katG315</i>
Callao2	LAM6 (1355)	4.3.3	HRZ	<i>rpoB435</i> ^c	<i>katG315</i>
Fv (MC6)	LAM5 (93)	4.3.4.2	HRE (Z, FLQ)	<i>rpoB450</i>	<i>katG315</i>
Ch	X1 (119)	4.1.1.2	HRSEZ (FLQ)	<i>rpoB445+rpoB435</i>	-8 <i>inhA</i> + <i>katG315</i>

SIT: *shared international type*. H: isoniácida, R: rifampicina, E: etambutol, Z: pirazinamida, S: estreptomina, K: kanamicina, Eth: etionamida, FLQ: fluoroquinolonas. MC6: cluster menor 6, nombre que se le asignó a esta cepa inicialmente (Ritacco et al., 2012, EID).

^a Perfil más frecuentemente encontrado. Entre paréntesis se indican las resistencias encontradas en algunas variantes.

^b Notación H37Rv; *rpoB435=rpoB516*, *rpoB445=rpoB526*, *rpoB450=rpoB531* de la notación *E. coli*.

^c Mutación más frecuentemente encontrada. Se han descrito variantes de la cepa Callao2 con mutación en *rpoB450* y *rpoB445*

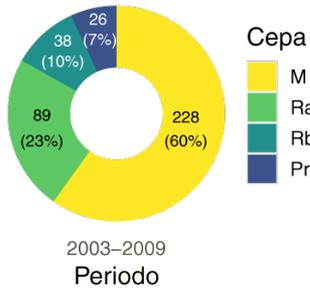
5.2.1. Cepa M

La cepa MR más conspicua de Argentina es la llamada cepa M, inicialmente aislada en el Hospital Muñiz de la CABA, con un perfil de resistencia a cinco o más drogas y una alta transmisibilidad (Yokobori et al., 2022). Se estima que ha causado más de 800 casos desde el inicio de su expansión. Análisis genómicos indican que la cepa M es MR desde la década de 1970 (Eldholm et al., 2015) y ha causado el brote de TB-MR documentado más importante de Latinoamérica (Ritacco et al., 2012a). En el periodo 2003-2009, la cepa M fue la responsable del 29% de todos los casos de TB-MR, causando más de 30 casos/año, con una mortalidad elevada sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos. Pertenece al linaje 4.1.2.1.1 por SGC y a la familia Haarlem (H2, SIT2) por spoligotipo. Se caracteriza por haber adquirido resistencias a las cuatro drogas de primera línea, a la STR y a las drogas inyectables de segunda línea antes de comenzar su expansión (Tabla 8). Los casos se concentran en la región del AMBA, aunque se han notificado casos esporádicos fuera de su nicho geográfico primario (Figura 14B).

Los casos incidentes debidos a la cepa M disminuyeron significativamente en el periodo 2012-2022 (Figura 13B) (Monteserin et al., 2019). Pasó de ser el clon mayoritario en 2003-2009 a



A.



Adaptado de Ritacco y col., 2012, EID

B.

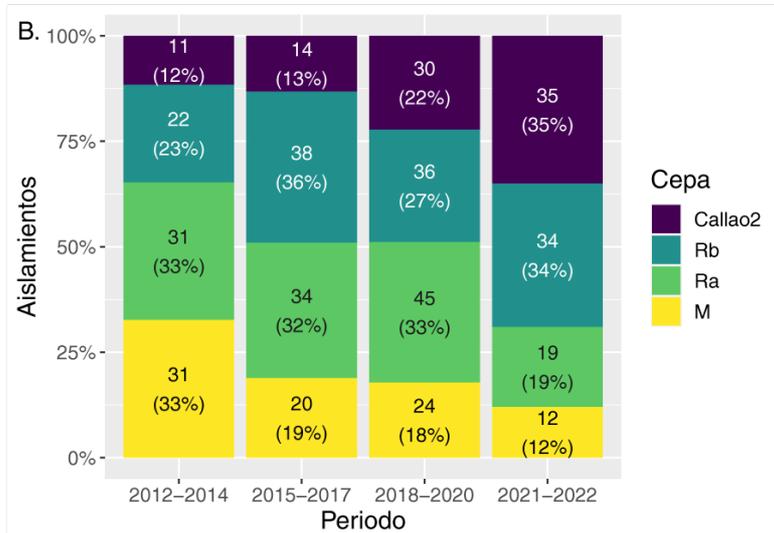


Figura 13. Genotipos principales de *M. tuberculosis* MR en Argentina. A. Los cuatro genotipos principales del periodo 2003-2009. **B.** Evolución de los casos nuevos debidos a las cuatro cepas MR principales de Argentina en el periodo 2012-2022. En el interior de las figuras se indica el número de casos nuevos y entre paréntesis el porcentaje para cada cepa por periodo.

ocupar el cuarto lugar en proporción de casos incidentes en los últimos años. Hasta la reciente redefinición de los casos de TB-XDR, fue el principal genotipo dentro de esta categoría, debido a su resistencia a las drogas inyectables de segunda línea. Están significativamente asociados a la cepa M: el fracaso de tratamiento, las personas privadas de la libertad y el personal de salud.

5.2.2. Cepa Ra

Históricamente, le sigue en importancia la cepa Ra, principalmente localizada en la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe y alrededores. Los casos por fuera de su nicho geográfico primario fueron esporádicos (8%; Figura 14B). Perteneció a la familia LAM, ubicua en nuestro continente. A diferencia de la cepa M, no ha acumulado resistencias adicionales, con excepción de la resistencia a pirazinamida (PZA; Tabla 8).

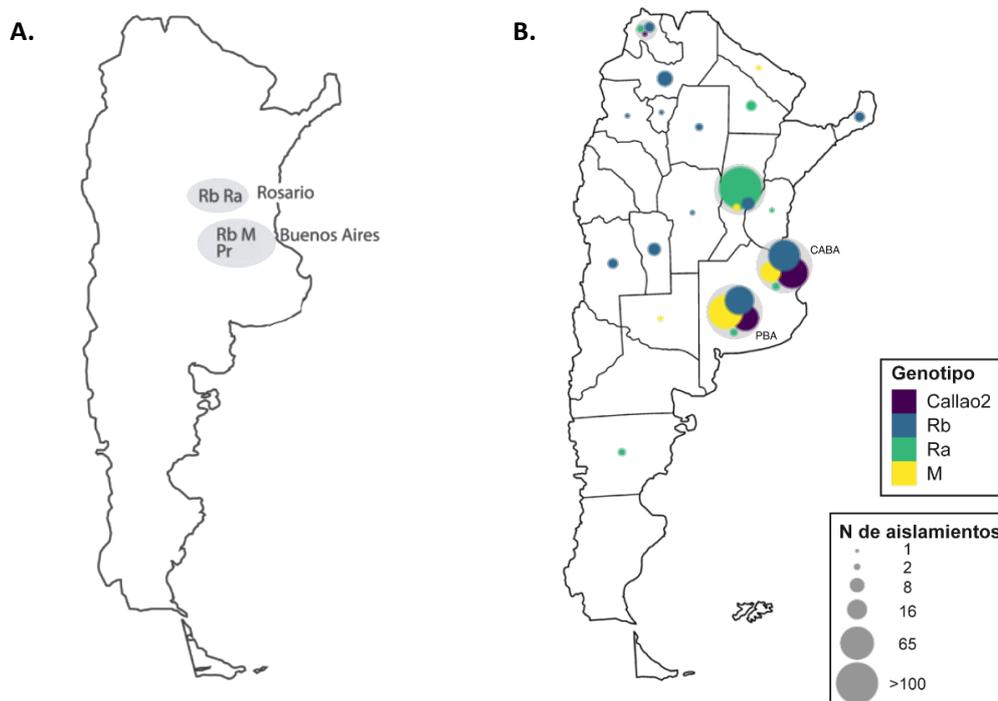
Su incidencia se ha mantenido relativamente estable en la última década, con algunas fluctuaciones dependiendo del año (Figura 13B). En 2022 se observó un número menor de aislamientos derivados, aunque se deberá seguir la serie temporal para poder determinar si esta tendencia se consolida. No se encontraron grupos de riesgo estadísticamente asociados a este genotipo, aunque se está continuando con la investigación.

5.2.3. Cepa Rb

La cepa Rb también fue inicialmente identificada en la ciudad de Rosario, aunque luego de un brote que tuvo lugar en la CABA entre 2001 y 2004 en una comunidad de mujeres trans (Palmero et al., 2005), su epicentro se ha trasladado al AMBA (Figura 14A). Perteneció a la familia T1 (SIT 159).

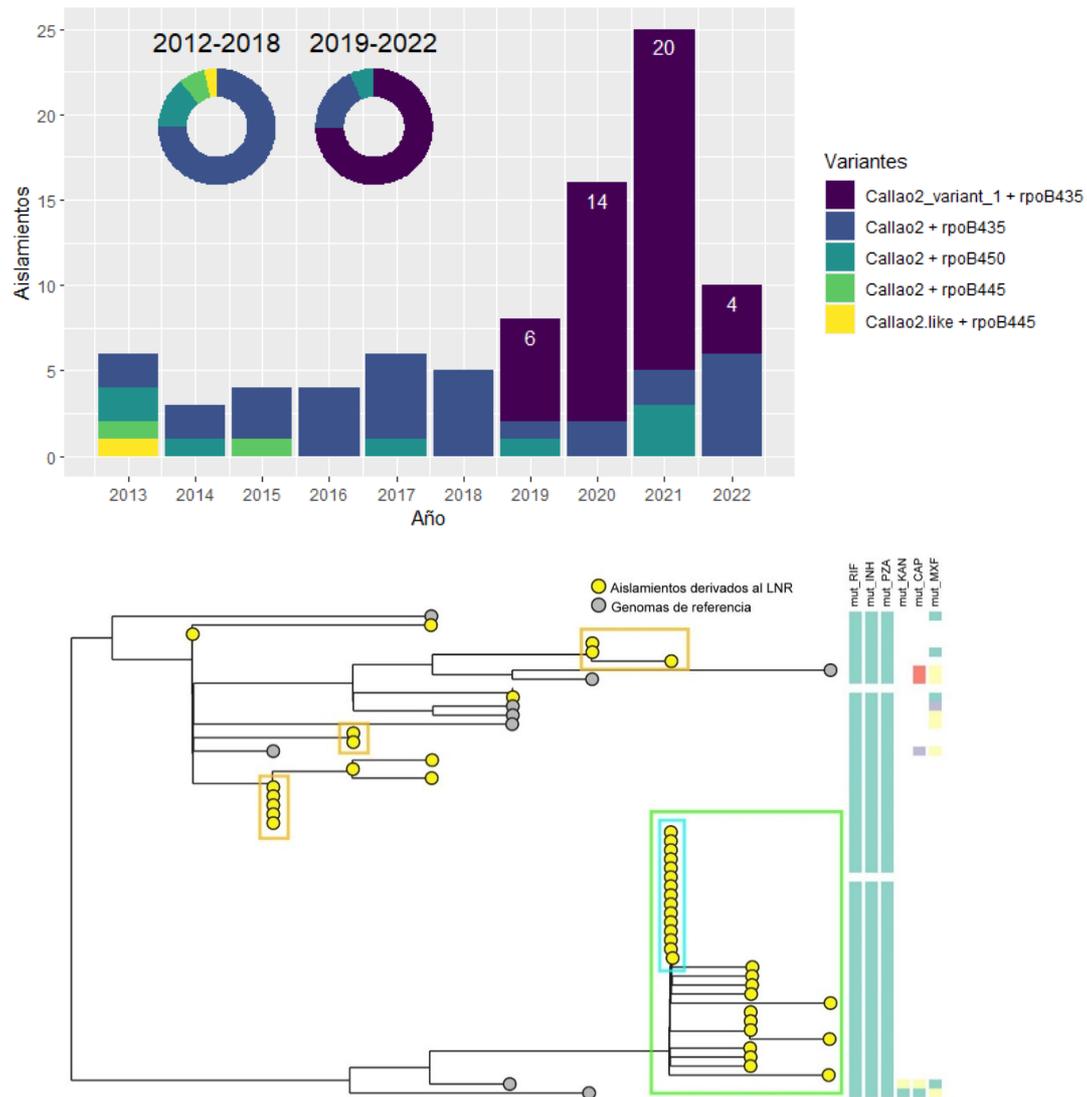


El número de casos debidos a la cepa Rb creció de manera notable, de 5,4 casos/año en 2003-2009 a 12 casos/año en 2012-2022 (Figura 13B). A diferencia de las cepas M y Ra que permanecieron en sus nichos geográficos primarios, la cepa Rb tiene una amplia distribución territorial, y aislamientos de esta cepa han sido derivados de 10 provincias por fuera de su epicentro en la última década (Figura 14B). Por otro lado, es importante tener en cuenta que la cepa Rb debe su resistencia a INH a la mutación en la posición -15 del gen *inhA*, la cual confiere bajos niveles de resistencia a esta droga y resistencia cruzada a la Eth. Continúa fuertemente asociada a la comunidad trans (*Odds Ratio* [95% CI]: 27,01 [10,95 – 76,18]; Chi-Sq test: $p < 0,001$) y a los pacientes inmunocomprometidos (OR [95% CI]: 5,53 [3,73 – 8,24]; $p < 0,001$).



5.2.4. Cepa Callao2

La cepa Callao2 es un genotipo prevalente del barrio del Callao en Lima, Perú que ha sido relacionada a eventos de transmisión transnacional (Abascal et al., 2021). Pertenece la familia LAM6 (SIT1355), un spoligotipo poco representado en nuestro país (Monteserin et al., 2018) y en Bolivia (Monteserin et al., 2013). Esta cepa se ha diversificado notablemente y nuestros registros indican que ha sido introducida a la Argentina en múltiples ocasiones de manera esporádica a través de migrantes oriundos de Perú. Si bien la cepa Callao2 sigue fuertemente asociada a la colectividad peruana en Argentina, los datos recientes sugieren que ha comenzado su transmisión comunitaria a nivel local.





Los pacientes infectados con la cepa Callao2 tienen un promedio de edad más bajo que el resto de los pacientes con TB-MR (Mediana de edad [cuartiles] en pacientes infectados con Callao2: 27 [21 - 41]; en el resto de los pacientes: 34 [26 - 44,5]. Test de Mann-Whitney no pareado: $p < 0,01$), lo cual sugiere que son pacientes recientemente infectados. La incidencia de casos debidos a la cepa Callao2 ha aumentado notablemente a partir del año 2020, particularmente de la Callao2_variante_1 que tiene una diferencia en su patrón de MIRU-VNTR respecto de la cepa prototipo y tiene la mutación en *rpoB435* (Figura 15, panel superior). Un análisis preliminar de 45 genomas de aislamientos recientes (años 2018-2022) indica que al menos 14 casos debidos a la Callao2_variante_1 están íntimamente relacionados entre sí desde el punto de vista filogenético, lo cual sugiere un evento de transmisión (Figura 15, panel inferior). De estos 14 pacientes, solo hubo un paciente nacido en Perú y 4 fueron nacidos en Bolivia. Los casos se concentraron en el AMBA, salvo un caso derivado de San Salvador de Jujuy, del cual se pudo corroborar que tuvo residencia en Buenos Aires durante el brote. Sólo se pudo documentar un nexo epidemiológico estrecho en 2 grupos de 2 pacientes cada uno (uno de ellos fue en un trabajador de un taller de costura). No se observa un vínculo claro entre el resto de los pacientes. Los primeros casos debidos a la Callao2_variante_1 detectados por MIRU se registraron en el año 2019 en bajo número, lo cual sugiere que las medidas de aislamiento preventivo adoptadas durante el 2020 frente a la pandemia debida al SARS-CoV2 podrían haber catalizado su expansión. 3 de cada 4 pacientes infectados con la cepa Callao2 fueron residentes de la CABA, de los cuales 57,9% se concentran en las Comunas 7, 8, 9 y 10 y el 35,1% en las comunas 1, 3, 4 y 5. Los casos en la provincia de Buenos Aires se concentran en las regiones sanitarias VI (34,6%) y VII (23,1%). Otra característica llamativa del grupo de pacientes infectados con la cepa Callao2 es que una proporción de derivaciones mayor a la habitual provino de prestadores privados (9,2%). Por fuera de los 14 casos íntimamente relacionados por SGC antes mencionados, se han documentado tres *clusters* de transmisión intrafamiliar y un caso de transmisión en el ámbito escolar (Figura 15, panel inferior recuadros color naranja). Todos estos datos indican que la cepa Callao2 debe ser considerada en la actualidad una cepa con casos de transmisión activa a nivel local, particularmente de la variante 1. El *cluster* continúa en investigación.

5.2.5. Otros genotipos de relevancia

La cepa Pr fue inicialmente aislada en personas privadas de la libertad, uno de los grupos de riesgo para la TB-MR, de diversos establecimientos del Servicio Penitenciario Bonaerense y del Servicio Penitenciario Federal. Si bien en el periodo 2003-2009 había sido la cuarta cepa en importancia en cuanto al número de casos (4-5 casos/año; Figura 13A), su incidencia reciente fue baja. En 2021 y 2022 no se han recibido aislamientos correspondientes a la cepa Pr y los casos más recientes no estuvieron asociados exclusivamente a esta población.

Otros *clusters* menores identificados en el periodo 2003-2009 persisten en bajo número, como es el caso de la cepa At (12 casos en 2012-2022) inicialmente identificada en la zona de balnearios de la costa Atlántica de la provincia de Buenos Aires, aunque los casos recientes no están asociados exclusivamente a esta región.

Las cepas Os de Salta y Ob de Buenos Aires tienen una cercanía filogenética y son indistinguibles por su MIRU-tipo. Hubo 38 casos debidos a la cepa Ob en el periodo 2012-2022 aunque se está investigando si se tratan de casos de transmisión reciente ya que la SGC reveló una



heterogeneidad genética antes subestimada dentro de este *cluster*. Si bien la cepa Os fue inicialmente identificada en la provincia de Salta, 8 de los 19 casos derivados en 2012-2022 correspondieron a pacientes de Tucumán. La provincia de Tucumán también es el epicentro de transmisión de la cepa Tu, del cual se registraron 26 casos en 2012-2022 de los cuales dos fueron derivados en 2021.

En el estudio sistemático del periodo 2003-2009 se identificaron además otros 45 *clusters* menores de *M. tuberculosis*-MR (Ritacco et al., 2012b). Uno de ellos, el *cluster* menor 6 (MC6), al cual renombramos como cepa Fv (Tabla 8), responsable de 5 casos en 2003-2009 (0,7 casos/año), se expandió notablemente en 2012-2022 (34 casos nuevos, 3,1 casos/año) principalmente en el partido de Florencio Varela (67,6% de los casos) y sus alrededores en la provincia de Buenos Aires. De estos, 7 casos fueron resistentes a FLQ, adquiriendo el *status* de *M. tuberculosis*-pre-XDR. Se está estudiando si estos son casos de resistencia adquirida o de transmisión del clon pre-XDR.

En la provincia de Chaco se ha identificado un clon al que denominamos Ch, que ha sido responsable de un brote intrafamiliar, afectando a un total de 12 pacientes entre 2006 y 2022. Esta cepa tiene la particularidad de tener dos mutaciones en la RRDR del gen *rpoB* en los codones 435 y 445, además de una mutación en la posición -8 de la región promotora del gen *inhA* y la mutación en el codón 315 del gen *katG*, una combinación inusual. Si bien la plataforma automatizada GeneXpert (MTB/RIF y XDR) ha clasificado correctamente a los aislamientos de la cepa Ch como MR, es necesario mencionar que se obtiene un resultado que es, *a priori*, inesperado ya que se pierde la señal para dos regiones del gen *rpoB* simultáneamente. También vale la pena mencionar que esta cepa retuvo su transmisibilidad a pesar de haber adquirido numerosas resistencias a drogas (Tabla 8). Al menos tres de los pacientes fallecieron y pudimos determinar que uno de los últimos aislamientos de uno de ellos era resistente a BDQ. Este resultado se obtuvo de manera póstuma durante la investigación del brote, ya que al momento del seguimiento no se contaba con las pruebas moleculares ni bioquímicas para la evaluación de resistencia a BDQ. Se está profundizando el análisis de estos resultados.

La cepa Ñ fue identificada en un caso del AMBA con múltiples recurrencias y amplificación del perfil de resistencia que hemos descripto recientemente (Fernandez Do Porto et al., 2021). La paciente índice adquirió resistencia a FLQ luego de 5 años de seguimiento con una pobre adherencia al tratamiento. Tres familiares enfermaron con la misma cepa. Por métodos de genotipificación molecular detectamos 4 casos pre-XDR debidos a la cepa Ñ en la provincia de Tucumán. Se está investigando el nexo epidemiológico con el caso índice.

Otros *clusters* de transmisión menores se encuentran bajo análisis, aunque su peso relativo sería menor al de las cepas descriptas en este informe.

En conjunto, nuestros datos reflejan la naturaleza dinámica de la TB-MR en nuestro país. La amplia mayoría de los casos de TB-MR estudiados en este periodo se debieron a casos de transmisión de clones ya resistentes. Es interesante destacar que, si bien algunos clones van disminuyendo en proporción a lo largo del tiempo, como es el caso de la cepa M, otros que persistieron sigilosamente durante décadas se han expandido sin una causa evidente, como la cepa Fv. Más aún, la mayoría de los clones circulantes han surgido hace dos décadas o más y



persisten en nuestros días. La vigilancia de la TB-MR es crucial para responder a los cambios epidemiológicos que tienen lugar y la SGC es una herramienta muy poderosa que nos permitirá seguir su dinámica en detalle. No obstante, es importante destacar que la integración de la epidemiología molecular con la epidemiología tradicional es la que permite una mejor interpretación de los datos para poder intervenir sobre los focos de transmisión.

6. Mutaciones de resistencia

Tal como se mencionó anteriormente, *M. tuberculosis* adquiere resistencia a múltiples drogas a través de mutaciones puntuales, inserciones y deleciones en genes clave. El repertorio de mutaciones que se encuentran en los aislamientos clínicos es relativamente acotado para la resistencia a INH, RIF y FLQ (OMS, 2021b). Es por esto que han ganado terreno las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos para la identificación y la determinación de resistencia a las drogas más importantes para el tratamiento de la TB. A continuación, se analiza la prevalencia de mutaciones de resistencia para RIF, INH, FLQ y PZA en nuestro país. Se analizaron tanto casos nuevos como recurrentes, ya que en algunos casos las mutaciones pueden ser adquiridas a lo largo del tratamiento.

6.1. Mutaciones de resistencia a rifampicina

La resistencia a RIF en *M. tuberculosis* se debe mayormente a mutaciones en la región RRDR del gen *rpoB*. En línea con la tendencia global, la mutación más frecuentemente encontrada es en el codón 450 (codón 531 de la notación de *E. coli*) seguida de los codones 435 y 445 (516 y 526 de *E. coli* respectivamente) (OMS, 2021b). Las mutaciones en estos tres codones explican la resistencia a RIF en el 92,2% de los casos en la serie estudiada (Figura 16). En el periodo 2018-2022 se ha observado un aumento notable de la proporción de aislamientos con la mutación en *rpoB435* (Figura 16). Teniendo en cuenta que los clones mayoritarios determinan la frecuencia de las mutaciones observadas, esto podría deberse, al menos en parte, a la reducción en los casos debidos a la cepa M y al aumento de los casos debidos a la cepa Callao2 en nuestro país (Figura 13B).

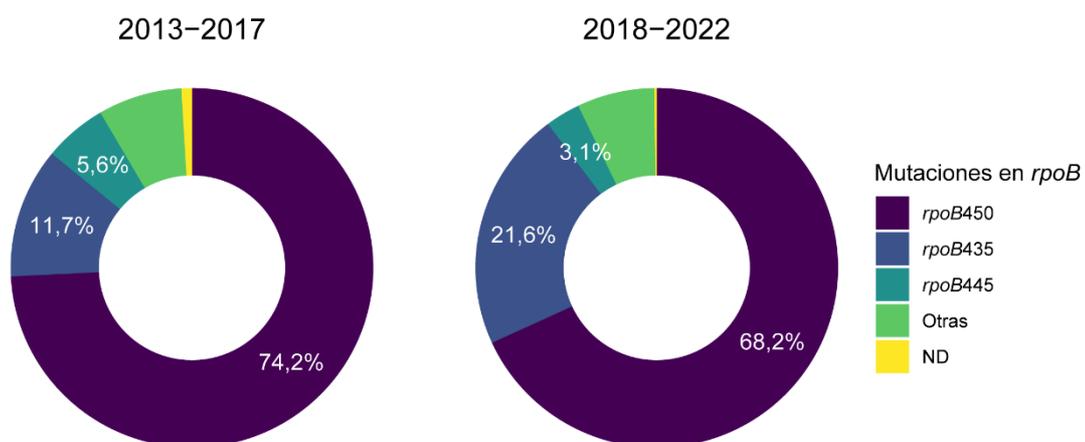


Figura 16. Mutaciones de resistencia a RIF. Se indican los codones en los que se encontró la mutación en *rpoB*. ND: no determinado



Otras mutaciones en el gen *rpoB* han sido encontradas en los codones 452, 432 y 170 pero su frecuencia fue baja (Tabla 9).

Tabla 9. Otras mutaciones en *rpoB*, 2013-2022

Mutación en <i>rpoB</i>	N° de aislamientos	% del Total
<i>rpoB</i> 435+ <i>rpoB</i> 445	8	0,8
<i>rpoB</i> 452	8	0,8
<i>rpoB</i> 432	7	0,7
<i>rpoB</i> 170	8	0,8
<i>rpoB</i> 491	4	0,4
<i>rpoB</i> 441	3	0,3
<i>rpoB</i> 430	2	0,2
<i>rpoB</i> 410	1	0,1

Los codones mutados fueron determinados por MAS-PCR, secuenciación de Sanger y en menor medida por SGC.

Existen métodos comerciales que detectan resistencia a RIF, como, por ejemplo, el GeneXpert MTB RIF ULTRA y las multiplataformas como BD Max MDR-TB y ABBOTT m2000 que están siendo incorporadas lentamente en varios laboratorios en nuestro país. Estos *kits* detectan resistencia a RIF mediante el estudio de la RRDR del gen *rpoB*. Por esta razón, no detectan mutaciones que confieren resistencia a RIF por fuera de esta región como son las mutaciones en *rpoB170* y *rpoB491*, aunque la frecuencia de estas mutaciones entre las cepas circulantes en Argentina es baja. Debemos tener en cuenta que al usar el cartucho ULTRA existen mutaciones en la RRDR, más específicamente en el codón 432, que confieren resistencia a RIF y que el equipo informa como INDETERMINADAS. Estas mutaciones (Q432L y Q432P) están presentes en las cepas resistentes a RIF circulantes en nuestro país (7 aislamientos). Además, este método no detecta la mutación D435G, aunque no hemos detectado este cambio aminoacídico entre los aislamientos con resistencia a RIF de la serie estudiada.

Por lo expuesto anteriormente, los resultados de resistencia a RIF SENSIBLE o INDETERMINADO por los métodos comerciales GeneXpert MTB RIF ULTRA/ BD Max MDR-TB debe ser confirmado por la prueba de sensibilidad fenotípica en todos los casos que lo ameriten, como un contacto con TB-MR confirmado, mala evolución del paciente frente al tratamiento de primera línea, etc.

6.2. Mutaciones de resistencia para isoniacida

La resistencia a INH puede darse principalmente por mutaciones en dos genes. La mutación S315T en el gen *katG* es la más frecuentemente encontrada a nivel global (el 77,7% de la resistencia a INH se debe a esta mutación según la OMS) (OMS, 2021b). Le sigue en frecuencia la mutación en la posición -15 de la región promotora del operón *fabG_inhA*, también llamada -15 *inhA*, con una sensibilidad del 18,8% (OMS, 2021b). Esta mutación también confiere resistencia cruzada a la Eth.

La proporción de las mutaciones que confieren resistencia a INH no ha variado sustancialmente durante la última década (Figura 17). El 65,9% de los aislamientos debieron su resistencia a la mutación en *katG315*, mientras que el 22,6% a un cambio de nucleótido en la posición -15 del operón *fabG_inhA*. La mutación en *katG315* fue hallada en combinación con mutaciones en el promotor del operón *fabG_inhA* en las posiciones -15 y -8 en algunos aislamientos, aunque en



muy baja proporción. Además, se han encontrado 6 aislamientos que presentaron un cambio en el marco de lectura de este gen que resultan en pérdida de funcionalidad de la proteína KatG, considerada por la OMS como otra modificación que confiere altos niveles de resistencia a INH (OMS, 2021b). El 8,9% de los aislamientos no presentó ninguna de las mutaciones validadas por la OMS y sigue en investigación a qué gen deben su resistencia a INH. Al igual que para la RIF, en aquellos casos que no se detecten mutaciones que confieren resistencia a INH y que lo ameriten de acuerdo a la epidemiología o la clínica del paciente, la resistencia debe ser estudiada por métodos fenotípicos.

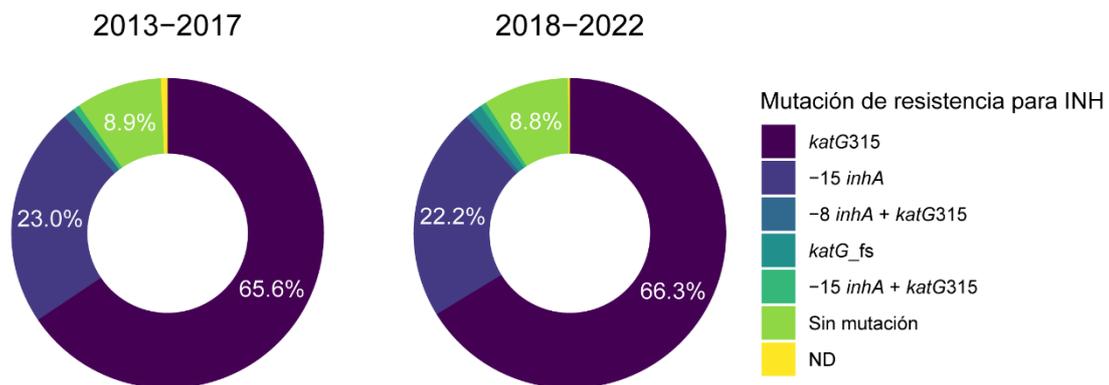


Figura 17. Mutaciones de resistencia a isoniácida. Se indican las mutaciones de resistencia a INH halladas. Sin mutación: que no presenta una mutación avalada por la OMS para la resistencia a INH. *katG_fs*: cambio en el marco de lectura en el gen *katG* debido a la inserción o deleción de nucleótidos. ND: no determinado.

Las mutaciones que confieren resistencia a Eth suelen dar lugar a aumentos modestos en la concentración inhibitoria mínima para esta droga, lo cual puede dar lugar a resultados inconsistentes en las pruebas de sensibilidad fenotípica. En línea con esto, de los 199 aislamientos con mutación en -15 *inhA*, sólo el 64,3% fue resistente a Eth por métodos fenotípicos, el 14,6% fue sensible y el 19,6% tuvo un resultado no interpretable debido a discordancias entre el método de las proporciones y el MGIT. La OMS incluye a la mutación en -15 *inhA* dentro de las asociadas a resistencia a Eth con un alto nivel de evidencia (OMS, 2021b).

6.3. Mutaciones de resistencia para pirazinamida

La PZA es un profármaco que se convierte en ácido pirazinoico por la enzima pirazinamidasa, codificada por el gen *pncA* en *M. tuberculosis*. Inhibe el sistema FAS I en la síntesis de ácidos micólicos. Aunque la identificación molecular de mutaciones en *pncA* podría ser útil para la detección rápida de la resistencia a la PZA, las mutaciones que confieren resistencia a esta droga son muy variables y están dispersas a lo largo de todo el gen *pncA*. Esto dificulta el desarrollo de una prueba molecular. En el año 2021 fue aprobado por la OMS un ensayo de hibridación en tiras de nitrocelulosa (Nipro Genoscholar PZA-TB II) para la detección de mutaciones dentro del gen *pncA*, aunque actualmente no está disponible en nuestro país.

De los aislamientos de 2018 y 2021, se encontró resistencia fenotípica a PZA por el ensayo de pirazinaminidasa (Método de Wayne) en el 53% (144/271 aislamientos de casos nuevos y



recurrentes). Las mutaciones de resistencia más frecuentemente encontradas están fuertemente asociadas a los clones circulantes en nuestro país (Tabla 10), las cuales reflejan parte de la diversidad que se puede encontrar.

Tabla 10. Mutaciones de resistencia a PZA en el gen *pncA* detectadas por SGC en los clones MR circulantes

Cepa	Mutación
M	<i>pncA</i> Q10R
Ra	<i>pncA</i> R104S
Ob	<i>pncA</i> fs
Os	<i>pncA</i> R154G
Tu	<i>pncA</i> L4S
Callao2	<i>pncA</i> Q10R
Ch	<i>pncA</i> P54L

Los codones mutados fueron determinados por SGC. fs: cambio de marco de lectura.

6.4. Mutaciones de resistencia para fluoroquinolonas

La actividad de las FLQ tiene lugar a nivel de la ADN girasa, una topoisomerasa de tipo II involucrada en la replicación del ADN. Está compuesta por las subunidades A y B que están codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB* respectivamente. Las mutaciones asociadas a la resistencia a las FLQ tienen lugar en su mayoría en una región de 40 aminoácidos en el gen *gyrA* conocida como Región Determinante de Resistencia a la Quinolona (QRDR, por la sigla del inglés de *quinolone resistance determining region*). En la literatura se han descrito mutaciones que confieren resistencia en los codones 88, 90, 91 y 94. También han sido descritas con menor frecuencia mutaciones que confieren resistencia a FLQ en el gen *gyrB*, como por ejemplo las sustituciones N538D, E540V.

Tabla 11. Aislamientos con mutaciones que confieren resistencia a FLQ en el gen *gyrA*

Nivel de resistencia predicha	Mutación en <i>gyrA</i>	MXF 0,25g/L	MXF 1g/L	Nº de aislamientos	%
Alto	D94G	S	R	5	30,0%
	D94G	S	S	2	
	D94N	S	R	1	
	D94Y	S	R	1	
Bajo	A90V	S	S	9	70,0%
	D94A	S	S	11	
	S91P	S	S	1	

Se seleccionaron 30 aislamientos con mutación conocida en el gen *gyrA* correspondientes a los años 2018 y 2021. Las pruebas de sensibilidad fenotípica a alta (1g/L) y baja (0,25g/L) concentración de MXF fueron realizadas en el sistema MGIT.

De los 276 aislamientos MR recibidos en los años 2018 y 2021, 44 (15,9%) también fueron resistentes a FLQ. Las mutaciones que confieren resistencia a FLQ comenzaron a estudiarse en el año 2018 en el LNR inicialmente mediante el método *genotype* MBTDR sl v2.0, luego por secuenciación de Sanger del gen *gyrA* y más recientemente por SGC. Así, analizamos las



mutaciones que confieren resistencia a FLQ (las cuales pueden ser clasificadas en las que producen bajo nivel de resistencia (0,25 g/L de MXF por método MGIT) y alto nivel de resistencia (1 g/L)) y seleccionamos aquellos que presentaban mutaciones en el *gyrA*. Se observó que predominan las mutaciones que confieren bajo nivel de resistencia (mutaciones A90V, D94A y S91P en el gen *gyrA*; 70%) por sobre las mutaciones que confieren alto nivel de resistencia (mutaciones D94G, D94N y D94Y en *gyrA*; 30%; Tabla 11). En todos los aislamientos, salvo en dos, hubo concordancia entre el nivel de resistencia predicho y el resultado de la prueba fenotípica. Análisis preliminares de los aislamientos recibidos en el 2022 indican el mismo predominio de mutaciones que confieren bajo nivel de resistencia a FLQ. El resto de los aislamientos resistentes (sin mutación conocida, mezcla de clones y discordancias) sigue en investigación. En conjunto, es sumamente importante destacar que una proporción significativa de los pacientes con resistencia a FLQ podrían ser tratados con MXF en altas dosis. En estos casos es necesario estudiar la resistencia fenotípica a 1g/L de MXF para adecuar el esquema en base a este resultado.

Conclusiones

El relevamiento de los casos de TB-MR derivados al LNR en el periodo 2012-2022 indica que el panorama de la multidrogorresistencia en Argentina es dinámico a pesar de la relativa estabilidad en el número de casos. Se observan nuevos fenómenos como la transmisión local de una cepa importada como es la Callao2 o de dispersión territorial como el de la cepa Rb. También surgen como un nuevo grupo de riesgo para la TB-MR las personas nacidas en Bolivia.

La SGC nos brinda la oportunidad de analizar en detalle estos fenómenos, aunque todavía nos encontramos en la transición entre las tecnologías basadas en PCR hacia la secuenciación masiva de nucleótidos, lo cual implica nuevos desafíos en el análisis y procesamiento de la información. Algunos genotipos previamente caracterizados por RFLP o MIRU-VNTR presentan una diversidad intrínseca antes subestimada y el análisis genómico podría contribuir a redirigir con mayor precisión las intervenciones de salud pública sobre, por ejemplo, las cadenas de transmisión. También nos ha permitido caracterizar brotes recientes de importancia local debidos a genotipos minoritarios que han persistido en bajo número por décadas como la cepa Fv de Florencio Varela, provincia de Buenos Aires o la cepa Ch de Resistencia, Chaco.

Es importante tener presente que la información contenida en los genomas puede ser explotada con mayor eficiencia cuando se cuenta con la información epidemiológica y microbiológica clásica de cada caso.

Los métodos comerciales de amplificación de ácidos nucleicos disponibles en la actualidad son robustos y tienen una buena performance. Los datos presentados en este informe indican que los casos con mutaciones de resistencia que no detectarían estas plataformas son minoritarios, sobre todo para la resistencia a RIF. La SGC permite investigar a fondo aquellos casos en los que hay discordancia entre fenotipo y genotipo o en los que se observan resultados inusuales.



Agradecimientos

Agradecemos el compromiso diario de la Red Nacional de Laboratorios para el Diagnóstico de la Tuberculosis, cuyo trabajo nos permitió recabar los aislamientos e información clínica y epidemiológica en los que se basó este informe. Particularmente, agradecemos la contribución de las siguientes instituciones: Centro Regional de Estudios Bioquímicos de la Tuberculosis (CREBioT), Hospital Muñiz, Instituto de Tisioneumonología "Raúl F. Vaccarezza", Hospital Señor del Milagro, Hospital San Roque e INER "Dr. E. Coni" - ANLIS.



Bibliografía

- Abascal, E., Genestet, C., Valera, A., Herranz, M., Martínez-Lirola, M., Muñoz, P., Dumitrescu, O., García de Viedma, D., 2021. Assessment of closely related *Mycobacterium tuberculosis* variants with different transmission success and in vitro infection dynamics. *Scientific reports* 11, 11041. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90568-x>
- Alame Emame, A.K., Guo, X., Takiff, H.E., Liu, S., 2021. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinburgh)* 129, 102091. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102091>
- Coordinación de tuberculosis y lepra, 2023. Boletín Epidemiológico TB 2023 N°6.
- Coordinación de tuberculosis y lepra, 2022. Boletín Epidemiológico TB 2022 N°5.
- Eldholm, V., Monteserin, J., Rieux, A., Lopez, B., Sobkowiak, B., Ritacco, V., Balloux, F., 2015. Four decades of transmission of a multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* outbreak strain. *Nature communications* 6, 7119. <https://doi.org/10.1038/ncomms8119>
- Fernandez Do Porto, D.A., Monteserin, J., Campos, J., Sosa, E.J., Matteo, M., Serral, F., Yokobori, N., Benevento, A.F., Poklepovich, T., Pardo, A., Wainmayer, I., Simboli, N., Castello, F., Paul, R., Martí, M., López, B., Turjanski, A., Ritacco, V., 2021. Five-year microevolution of a multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain within a patient with inadequate compliance to treatment. *BMC Infectious Diseases* 21, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06069-9>
- Gagneux, S., DeRiemer, K., Van, T., Kato-Maeda, M., de Jong, B.C., Narayanan, S., Nicol, M., Niemann, S., Kremer, K., Gutierrez, M.C., Hilty, M., Hopewell, P.C., Small, P.M., 2006. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 2869–2873. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511240103>
- Hirsh, A.E., Tsolaki, A.G., DeRiemer, K., Feldman, M.W., Small, P.M., 2004. Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 4871–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305627101>
- INER "Dr. E. Coni," 2022. Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Mundo, en las Américas, en Argentina y en la Provincia de Buenos Aires, parámetros de análisis de la enfermedad.
- Jagielski, T., Minias, A., van Ingen, J., Rastogi, N., Brzostek, A., Żaczek, A., Dziadek, J., 2016. Methodological and Clinical Aspects of the Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and Other Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 29, 239–290. <https://doi.org/10.1128/CMR.00055-15>
- Monteserin, J., Camacho, M., Barrera, L., Palomino, J.C., Ritacco, V., Martin, A., 2013. Genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in patients at risk of drug resistance in Bolivia. *Infection, Genetics and Evolution* 17, 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.010>
- Monteserin, J., Paul, R., Gravina, E., Reniero, A., Hernandez, T., Mazzeo, E., Togneri, A., Simboli, N., López, B., Couvin, D., Rastogi, N., Ritacco, V., 2018. Genotypic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Buenos Aires, Argentina. *Infection, Genetics and Evolution* 62, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.04.006>
- Monteserin, J., Pérez-Lago, L., Yokobori, N., Paul, R., Maus, S.R., Simboli, N., Eldholm, V., Lopez, B., De Viedma, D.G., Ritacco, V., 2019. Trends of two epidemic multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Argentina disclosed by tailored molecular strategy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 101, 1308–1311. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0397>
- OMS, 2022a. Reporte global de la tuberculosis 2022.
- OMS, 2022b. WHO Global Task Force on TB Impact Measurement: report of a subgroup meeting on methods used by WHO to estimate TB disease burden, 11-12 May 2022, Geneva, Switzerland.
- OMS, 2021a. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis [WWW Document]. URL <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240018662> (accessed 4.1.23).
- OMS, 2021b. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance.
- Palmero, D., Ritacco, V., Ambroggi, M., Natiello, M., Barrera, L., Capone, L., Dambrosi, A., Di Lonardo, M., Isola, N., Poggi, S., Vescovo, M., Abbate, E., 2003. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-



- negative patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infectious Diseases* 9, 965–969.
<https://doi.org/10.3201/eid0908.020474>
- Palmero, D.J., Ritacco, V., Ruano, S., Ambroggi, M., Cusmano, L., Romano, M., Bucci, Z., Waisman, J., 2005. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak among transvestite sex workers, Buenos Aires, Argentina. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 9, 1168–1170.
- Ritacco, V., Di Lonardo, M., Reniero, A., Ambroggi, M., Barrera, L., Dambrosi, A., Lopez, B., Isola, N., de Kantor, I.N., 1997. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *The Journal of infectious diseases* 176, 637–642.
<https://doi.org/10.1086/514084>
- Ritacco, V., Iglesias, M.J., Ferrazoli, L., Monteserin, J., Dalla Costa, E.R., Cebollada, A., Morcillo, N., Robledo, J., de Waard, J.H., Araya, P., Aristimuno, L., Diaz, R., Gavin, P., Imperiale, B., Simonsen, V., Zapata, E.M., Jimenez, M.S., Rossetti, M.L., Martin, C., Barrera, L., Samper, S., 2012a. Conspicuous multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cluster strains do not trespass country borders in Latin America and Spain. *Infect. Genet. Evol.* 12, 711–7.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.06.006> S1567-1348(11)00219-X [pii]
- Ritacco, V., López, B., Ambroggi, M., Palmero, D.J., Salvadores, B., Gravina, E., Mazzeo, E., National TB Laboratory Network, Imaz, S., Barrera, L., 2012b. HIV infection and geographically bound transmission of drug-resistant tuberculosis, Argentina. *Emerging infectious diseases* 18, 1802–10. <https://doi.org/10.3201/eid1811.120126>
- Yokobori, N., López, B., Monteserin, J., Paul, R., Von Groll, A., Martin, A., Marquina-Castillo, B., Palomino, J.C., Hernández-Pando, R., Sasiain, M. del C., Ritacco, V., 2018. Performance of a highly successful outbreak strain of *Mycobacterium tuberculosis* in a multifaceted approach to bacterial fitness assessment. *International Journal of Medical Microbiology* 308, 349–357.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.01.006>
- Yokobori, N., López, B., Ritacco, V., 2022. The host-pathogen-environment triad: Lessons learned through the study of the multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* M strain. *Tuberculosis* 134, 102200. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102200>